

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIRURGICHE**

Ciclo XXIX

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/C1**

**Settore Scientifico disciplinare: MED/18**

**Differenze in termini di applicabilità, sicurezza ed efficacia tra la gestione perioperatoria fast-track e la gestione tradizionale in pazienti affetti da Malattia di Crohn candidati all'intervento chirurgico laparotomico.**

**Presentata da: Dott.ssa Mariangela Podda**

**Coordinatore Dottorato**

**Relatore**

**Prof.ssa Annalisa Patrizi**

**Prof. Gilberto Poggioli**

**Esame finale anno 2017**



## **Indice**

<b>Indice.....</b>	<b>2</b>
<b>Parte Generale .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Introduzione: la malattia di Crohn .....</b>	<b>4</b>
1.1 Definizione ed epidemiologia.....	4
1.2 Eziologia.....	5
1.3 Diagnosi.....	7
<b>2 Trattamento .....</b>	<b>9</b>
2.1 Terapia Medica.....	9
2.2 Terapia Chirurgica .....	12
2.2.1 Resezioni.....	13
2.2.2 Stritturoplastiche.....	17
2.2.3 Laparoscopia .....	22
2.3 Gestione perioperatoria tradizionale.....	22
2.4 Gestione perioperatoria Fast Track.....	25
<b>Parte Sperimentale .....</b>	<b>26</b>
<b>3 Introduzione .....</b>	<b>26</b>
<b>4 Razionale dello studio .....</b>	<b>28</b>
<b>5 Materiale e metodi .....</b>	<b>29</b>
5.1 Disegno dello studio.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i> 29
5.2 Popolazione dello studio .....	29
5.3 Gestione perioperatoria tradizionale – GRUPPO A .....	30
5.4 Gestione perioperatoria Fast-Track – GRUPPO B.....	31
5.5 Randomizzazione.....	36
5.6 Gestione ed analisi dei dati .....	36
5.7 Visite e valutazioni .....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
5.8 Metodi statistici.....	37
<b>6 Risultati.....</b>	<b>38</b>
6.1 Gestione preoperatoria .....	38
6.2 Gestione anestesiológica.....	39
6.3 Gestione chirurgica.....	40
6.4 Decorso post-operatorio .....	41
6.5 Decorso post-dimissione e follow-up.....	45
<b>7 Discussione.....</b>	<b>46</b>

<b>8</b>	<b><i>Conclusione</i></b> .....	<b>48</b>
<b>9</b>	<b><i>Bibliografia</i></b> .....	<b>49</b>

## **PARTE GENERALE**

### **1. INTRODUZIONE: LA MALATTIA DI CROHN**

#### **1.1 Definizione ed epidemiologia**

Il Crohn è una malattia infiammatoria cronica intestinale ad eziologia sconosciuta che può interessare qualsiasi tratto del canale alimentare che va dalla bocca all'ano. Nonostante l'atteggiamento proteiforme che caratterizza questa patologia è opportuno sottolineare come nella pratica clinica e chirurgica questa si manifesti maggiormente in alcune sedi preferenziali: l'ileo distale, localizzazione che rende ragione della nota dicitura “ileite terminale di Crohn”, il colon e la zona perianale.

Le lesioni intestinali mostrano una distribuzione segmentaria con aree danneggiate inframezzate da aree di mucosa indenne; possono avere un andamento fibrostenosante, fistolizzante o infiammatorio con la possibilità che durante il corso della patologia ci sia un'evoluzione da una all'altra forma.

Date queste brevi premesse appare chiaro come la malattia di Crohn sia soggetta ad un'ampia variabilità di manifestazioni cliniche secondarie alla localizzazione e alla natura stessa della lesione.

Il decorso è generalmente intermittente con acuzie intervallate da periodi di benessere di durata variabile.

L'inclinazione alla recidiva da parte della patologia fa sì che i pazienti tendano a ripresentare i sintomi anche dopo la rimozione chirurgica del tratto leso.

L'incidenza e la prevalenza della malattia di Crohn sono più alte nei paesi occidentali: emblematiche le incidenze del Canada (20,2 su 100.000 ab.), Europa Settentrionale (10,6 su 100.000 ab. nel Regno Unito), Australia (29,3 su 100.000 ab.); similmente la prevalenza è più alta in Europa (322 su 100.000 in Italia) e Canada (319 su 100.000)<sup>1</sup>.

La peculiarità della distribuzione geografica della patologia non si estende alle differenze di genere: è stato infatti ampiamente dimostrato che maschi e femmine sono interessati in egual misura.

Il tasso di incidenza è universalmente più alto tra la seconda e la quarta decade di vita, andando quindi a colpire individui nella loro età più produttiva gravando di conseguenza in maniera considerevole sul paziente stesso, sul sistema sanitario e sulla società.

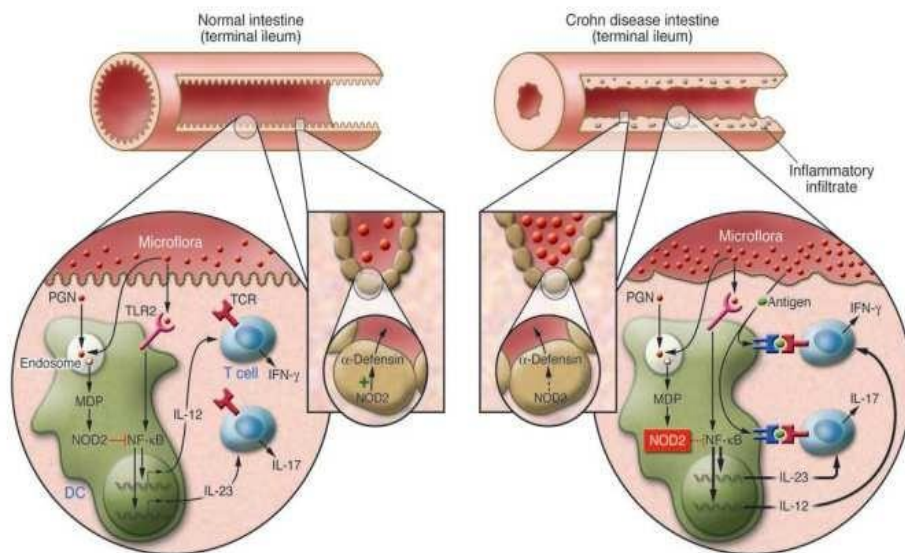
## 1.2 Eziologia

L'eziopatogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali è, allo stato dell'arte, un capitolo in continua evoluzione. Si ritiene che la malattia di Crohn, e per estensione anche la rettocolite ulcerosa, derivi da una combinazione tra risposte immuni aberranti della mucosa, l'ambiente microbico intestinale e anomalie delle cellule epiteliali stesse.

In questo quadro si inserisce una possibile predisposizione individuale geneticamente determinata sostenuta dalle evidenze che il rischio di contrarre la malattia aumenta quando vi è un familiare che ne soffre e il tasso di concordanza per i gemelli monozigoti si attesta al 50%<sup>2</sup>.

Grande interesse ha rivestito in tal senso l'identificazione di geni di suscettibilità: il numero di loci noti è superiore a 150, di cui 110 in comune tra il Crohn e la RCU; un ruolo rilevante è attribuito al gene NOD2 (cr. 16), al gene autofagico ATG16L1, al gene IGRM (GTPasi immunocorrelata M) e al fattore di trascrizione XBP1.

Polimorfismi di NOD2 sono presenti nel 10-20% dei caucasici; il gene codifica per una proteina intracellulare modulatrice della risposta infiammatoria NFκB-mediata rivolta contro i batteri commensali e contenuta all'interno delle cellule di Paneth: quando la sua funzione viene meno la produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-12 non viene più regolata<sup>3</sup>.



**Figura 1.** Differenza tra risposta immunitaria tra persone sane e affetti dalla malattia di Crohn immagine tratta dall'articolo "The fundamental basis of inflammatory bowel disease" di Strober W et al, *J Clin Invest.* (2007)".

L'IL12 viene principalmente prodotta dalle cellule presentanti l'antigene e secreta nella mucosa intestinale e agisce attivando la risposta infiammatoria dei linfociti T con netta polarizzazione verso la popolazione Th1. Ciò comporta che i linfociti abbiano un' aumentata produzione di interferone, che sarebbe responsabile dell'infiammazione granulomatosa, con formazione di cellule giganti ed aumentata permeabilità intestinale<sup>4</sup>.

La mucosa intestinale è esposta a un'enorme carico antigenico, rappresentato da batteri (e dalle loro componenti quali peptidoglicano, lipopolisaccaride, tossine, superantigeni) e sostanze sfuggite alla digestione; l'intestino si protegge da questi insulti attraverso un meccanismo intraluminare (rappresentato dalla flora batterica endogena, dal muco, dall'integrità della barriera mucosa intestinale) e uno intramucoso (rappresentato dal tessuto linfoide associato alla mucosa intestinale).

Se l'antigene riesce a superare questi meccanismi difensivi è in grado di attivare i linfociti T e i macrofagi, che a loro volta producono citochine proinfiammatorie come TNF $\alpha$ .

Ha attività su molteplici organi ed apparati ed è causa di cachessia, riassorbimento osseo, febbre, mialgia, inibizione della ematopoiesi. Costituisce una molecola chiave per lo sviluppo e la perpetuazione della flogosi cronica nel CD, avendo proprietà di attivare la cascata coagulativa ed indurre edema, la formazione di granulomi e attrarre le cellule infiammatorie favorendo nello specifico l'adesione tra neutrofili e cellule endoteliali.

### **1.3 Diagnosi**

Per la diagnosi di Crohn non esistono procedure ritenute gold standard. La sua identificazione si basa sostanzialmente sull'integrazione di quadro clinico, esami ematochimici, istopatologici e diagnostica strumentale. Ad una accurata anamnesi che indaghi i fattori di rischio (fumo, appendicectomia, familiarità per IBD) seguono le indagini laboratoristiche che classicamente porranno all'attenzione del clinico segni di malnutrizione, malassorbimento, disidratazione, anemia e rialzo degli indici di flogosi quali velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C reattiva (PCR), l' $\alpha$ 1- glicoproteina acida ed il fibrinogeno insieme alla leucocitosi neutrofila. Gli ASCA, ovvero gli anticorpi diretti contro un lievito noto come *Saccharomyces Cerevisiae*, sono stati proposti come marcatore immunologico con buona specificità (intorno al 90%) e sensibilità (53-69%).

L'ecografia addomino pelvica, spesso effettuata in prima battuta in caso di sintomatologia dolorosa addominale, documenta la fase acuta della patologia che si estrinseca in un ispessimento

parietale delle anse tra 5 mm e 2 cm configurando un aspetto “a bersaglio” del lume in visualizzazione trasversale.

Nel sospetto di Crohn tuttavia è l'esame endoscopico accompagnato da biopsie multiple di tutto il colon e del tratto terminale dell'ileo a rappresentare la procedura di prima linea, seguito da una valutazione anatomopatologica che firma la diagnosi di certezza o, al contrario, smentire l'ipotesi di Crohn in favore di rettocolite ulcerosa o colite indeterminata. Oltre alla diagnosi differenziale viene valutata anche l'attività infiammatoria e si può formulare una prospettiva prognostica sulla malattia.

Utili nella valutazione e nel follow-up della malattia di Crohn sono l’RX diretto dell’addome, soprattutto nel paziente con quadro clinico urgente con sospetta complicanza occlusive o perforazione; lo studio a doppio contrasto (clisma del tenue) che porta con sé i vantaggi di una valutazione dell'estensione della patologia, del suo andamento a salti, della molteplicità delle sue localizzazioni. Le tipiche ulcere lineari della patologia si visualizzano come immagini di accumulo in “plus” delimitate da aree di mucosa ad acciottolato che conferiscono l'aspetto ad acciottolato.

Tra gli esami di secondo livello rientrano sia la TC, l’entero TC e la RM, metodiche di imaging raccomandate soprattutto per l'individuazione delle complicanze (ascessi, flemmoni, fistole e traggiti fistolosi, stenosi). La TC addome consente l’individuazione di ascessi e/o fistole addominali e nel contempo la possibilità di eseguire delle procedure interventistiche quali il drenaggi di ascessi endoaddominali. La RM comparabile allo studio

TC è utilizzata soprattutto per valutare la malattia valutazione dell'estensione e della severità della malattia pelvica e paranale.

Ancora nell'ambito delle indagini di secondo livello rientra l'endoscopia con videocapsula, la quale trova una sua applicazione in tutti quei pazienti in cui rimane forte il sospetto di malattia di Crohn nonostante la negatività dei pregressi esami radiologici e istologici.



## 2. TRATTAMENTO

### 2.1 Terapia Medica

La terapia medica si avvale di numerose classi di farmaci con lo scopo principale di controllare la malattia migliorando la qualità di vita.

Dal momento che l'eziologia del Crohn rimane ad oggi ignota, l'approccio si basa su una sostanziale “palliazione” della patologia affrancandosi dall'interno curativo.

I principali obiettivi in questo senso sono di:

- indurre la remissione;
- mantenere la remissione;
- evitare o posporre le eventuali complicanze associate alla flogosi cronica;
- trattare la sintomatologia extraintestinale;
- evitare o posporre le eventuali complicanze associate alla terapia stessa con la politica del “risparmio dello steroide”;
- mantenere uno stato nutrizionale soddisfacente
- migliorare la qualità di vita del paziente.

Due sono le categorie di farmaci maggiormente utilizzati: antinfiammatori (corticosteroidi e aminosalicilati) e immunosoppressori; ad essi si associano gli antibiotici ed i farmaci biologici.

Gli aminosalicilati sono farmaci derivati dall'acido 5-aminosalicilico (5-ASA) che per primi hanno trovato un impiego nelle malattie infiammatorie croniche intestinali.

La sulfalazina è stata per molti anni il capostipite della famiglia, ideato come profarmaco che, una volta raggiunto il colon, vede scindere i suoi legami azotati ad opera delle reductasi prodotte dai batteri saprofiti locali: questo passaggio porta alla produzione di 5-ASA e sulfapiridina: mentre il 5 ASA rimane nel colon la seconda molecola viene assorbita.

In seguito gli studi condotti sul farmaco hanno identificato la sulfapiridina come vettore sulfamidico del 5-ASA stesso, peraltro responsabile della gran parte degli effetti collaterali osservati.

Alla luce di ciò, per migliorare la tollerabilità del farmaco, sono stati sintetizzati altri composti scevri del carrier sulfamidico che rilasciano a livello intestinale maggiori quantità di componente attiva (nota come mesalazina).

L'attività degli aminosalicilati si estrinseca nell'inibizione del signalling promosso dalla molecola

nf-kB, nella diminuzione dei livelli di citochine infiammatorie come IL-1 e TNF-alfa, inibizione della proliferazione T cellulare, della presentazione dell'antigene, della sintesi anticorpale e della funzionalità macrofagica<sup>6-7-8</sup>.

Attualmente in commercio sono disponibili numerose formulazioni tra cui quelle a rilascio pH dipendente e tempo-dipendente in grado di indirizzare l'efficacia terapeutica della molecola verso uno specifico tratto intestinale d'interesse.

Il trattamento con 5-ASA è caratterizzato da effetti avversi minimi e non sono documentate complicanze dose-dipendenti sebbene attualmente sia in corso un dibattito su un possibile danno renale che giustifica un monitoraggio della funzione renale stessa in corso di trattamento a lungo termine con il farmaco<sup>9</sup>.

I corticosteroidi sono potenti agenti infiammatori utilizzati nelle fasi attive di moderato-severe di malattia; i più utilizzati sono il prednisone ed il metilprednisolone che possono essere utilizzati anche in associazione agli aminosalicilati.

Questi farmaci sono gravati, se utilizzati per lunghi periodi, da effetti collaterali quali incremento ponderale, S. di Cushing, diabete iatrogeno, ipertensione arteriosa, osteoporosi per cui sono sconsigliati nella terapia di mantenimento. Per ridurre gli effetti collaterali sono state sviluppate nuove molecole (beclometasone dipropionato e Budesonide) ad azione prevalentemente locale<sup>10-11-12-13</sup>, con scarso assorbimento sistemico. Queste caratteristiche permettono il loro utilizzo nella terapia di mantenimento a breve termine.

Gli immunomodulatori/immunosoppressori sono utilizzati in caso di malattia severa, da soli o in associazione nelle varie fasi di trattamento, per via dell'inizio d'azione lento, che è di circa 12-16 settimane; per questo sono più spesso utilizzati nel mantenimento della remissione di malattia<sup>14</sup>.

Altra indicazione al loro utilizzo è la comprovata prevenzione nei confronti delle recidive post operatorie<sup>15</sup>.

I farmaci di questa classe comprendono l'Azatioprina, la 6-Mercaptopurina, la Ciclosporina ed il Metotrexato. Il meccanismo d'azione di questi farmaci si basa sull'induzione dell'apoptosi delle cellule T tramite la modulazione dei segnali intracellulari.

Un altro capitolo della terapia medica della Malattia di Crohn riguarda i farmaci biologici specifici per questa patologia che attualmente sono rappresentati dall'Infliximab e dall'Adalimumab. Questi farmaci sono anticorpi monoclonali diretti contro una citochina pro-infiammatoria, il TNF-alfa, implicate nell'amplificazione dell'infiammazione, nella flogosi,

nell'edema, nella formazione dei granuloma e nell'attivazione della cascata coagulativa con microtrombosi vascolare.

L'infliximab, uno dei primi ad entrare in commercio, è stato concepito come molecola anticorpale formata da due porzioni: una umana e una murina nella parte variabile. La terapia con infliximab è efficace nell'induzione e nel mantenimento della remissione clinica, nella chiusura delle fistole enterocutanee, perianali, rettovaginali e permette di trattare tutti i soggetti con Crohn di grado moderato-severo che manifestano sintomi persistenti e/o intolleranza ai comuni farmaci utilizzati in prima battuta come steroidi e immunosoppressori<sup>16</sup>. Viene altresì utilizzato con grande efficacia anche in altre patologie specie in quelle di interesse reumatologico che molte volte accompagnano il Crohn stesso.

Ha tuttavia delle controindicazioni in pazienti con scompenso cardiaco, in quelli con ipersensibilità nei confronti di componenti murine, in quelli con infezioni ricorrenti non trattate come epatite B, C e tubercolosi. Se si sospetta tubercolosi attiva è necessario interrompere il trattamento fino all'esclusione del focolaio micobatterico o fino all'adeguato trattamento dello stesso. Alla luce di tali considerazioni è diventata comune routine sottoporre i pazienti candidati all'uso di infliximab ad uno screening per infezione tubercolare<sup>17</sup>.

Qualora non ci siano controindicazioni, i pazienti dovrebbero ricevere oltre alla somministrazione endovenosa di infliximab anche una concomitante terapia immunosoppressiva per ridurre il rischio di reazioni autoimmuni e utilizzare quindi la dose piena del farmaco.

Di grande interesse è sicuramente la possibilità di effettuare iniezioni locali con questo biologico, che rappresenta una opzione efficace per tutti quei pazienti affetti da malattia perianale non candidati alla terapia sistemica, specie se affetti da Crohn stenotomizzante a livello ileale.

Adalimumab rappresenta l'altra novità di recente introduzione nell'ambito dei farmaci biologici. Consiste in una molecola completamente umanizzata che viene somministrata per via sottocutanea. L'adalimumab induce e mantiene la remissione nei pazienti naive per terapia anti-TNFalfa con malattia di Crohn a severità intermedia-elevata com e mostrato nello studio CLASSIC I, così come esprime la sua efficacia anche su un altro importante target terapeutico, ovvero la guarigione della mucosa<sup>18</sup>.

Altri studi concordano sull'efficacia del farmaco anche in pazienti già trattati con anti-TNF  $\alpha$ , sia nei pazienti che hanno sviluppato anticorpi contro l'infliximab sia in quelli trattati in maniera discontinua.

Uno dei problemi della terapia con farmaci biologici è l'aumento del tasso di complicanze infettive, come per esempio la riattivazione di una tubercolosi latente; queste complicanze sono

inoltre aumentate nel caso vi sia una terapia in associazione (con steroidi immunomodulatori) per il trattamento della malattia di Crohn.

Gli antibiotici nella malattia di Crohn sono utilizzati nel caso di malattia attiva, fistolizzante, perianale, o per il trattamento di complicanze infettive. Quelli più utilizzati sono la Ciprofloxacina ed il Metronidazolo. Questi due antibiotici devono essere usati come farmaci di prima scelta nella Malattia di Crohn perianale e fistolizzante e come farmaci di seconda scelta nella Malattia di Crohn attiva in associazione agli aminosalicilati.

Il metronidazolo è meno tollerato rispetto alla ciprofloxacina soprattutto in relazione alla possibilità di sviluppo di neuropatia periferica<sup>19-20</sup>.

La ciprofloxacina è meglio tollerata nel breve termine ma è stata documentata l'insorgenza di tendiniti e rottura di tendine d'Achille specie in concomitanza dell'assunzione di steroidi<sup>21</sup>.

## **2.2 Terapia Chirurgica**

Circa il 90% dei pazienti affetti da malattia di Crohn necessita, nel corso della loro vita, di almeno un intervento chirurgico<sup>22</sup>.

Alla diagnosi la patologia si può presentare con la seguente estensione:

- localizzazione esclusivamente ileale nel 25%-40% dei casi;
- localizzata all'ileo terminale ed al colon nel 45%-55% dei casi;
- localizzazione esclusivamente colica nel 15-25% dei casi;
- esofago, stomaco, duodeno nell'1%-10% dei casi.

Le indicazioni all'intervento sono rappresentate dal fallimento della terapia medica e dalle complicanze della malattia, tra le quali:

- Ostruzione intestinale, in particolare quando questa assume caratteristiche fibrotiche
- Fistole enteriche sintomatiche
- Ascessi e masse infiammatorie addominali
- Emorragia
- Perforazione, che rappresenta un'emergenza chirurgica
- Degenerazione neoplastica

La terapia chirurgica deve tener presente il naturale decorso cronico-ricidivante e la necessità di dover ricorrere a ripetuti interventi durante tutto l'arco di vita del paziente stesso. Alla luce di questa considerazione l'obiettivo da perseguire non è la guarigione della malattia, bensì il miglioramento della qualità di vita. L'approccio chirurgico nei confronti della malattia di Crohn è

radicalmente cambiato nel tempo. Negli anni '30 il trattamento chirurgico era estremamente aggressivo; nel tentativo di impedire o comunque ridurre al minimo la possibilità di recidiva veniva posto come necessario un limite di exeresi di almeno 30 cm di tessuto sano a monte e a valle della lesione, codificando un atteggiamento di radicalità come se si fosse di fronte a una patologia oncologica.

Tale comportamento è stato perpetrato fino agli anni '80 quando chirurghi e internisti si sono trovati d'accordo sul fatto che l'entità delle exeresi chirurgiche influenzava poco la storia naturale della malattia e che la presenza o meno di malattia sui margini di resezione non modificava il rischio di recidiva<sup>23-24</sup> in quanto legata all'aggressività della malattia e non alla tecnica chirurgica.

La filosofia che oggi guida l'atteggiamento chirurgico di fronte alla malattia di Crohn è la conservatività: limitare l'aggressività in sala operatoria è diventato un discorso imprescindibile questo anche perché resezioni ripetute, nei pazienti con interessamento diffuso della malattia o con multiple recidive, possono comportare il rischio di "Sindrome da intestino corto".

Alla luce di queste evidenze sono state sviluppate metodiche di "chirurgia minima" in grado di limitare l'estensione del segmento asportato, sino a giungere alla plastica del viscere interessato, tecnica in alcuni casi ritenuta succedanea della resezione stessa.

Negli anni queste metodiche hanno riscosso un notevole successo ed hanno assunto oggi il nome di "*Bowel Sparing Surgery*" (chirurgia di risparmio dell'intestino).

### **2.2.1 Resezioni**

Nell'ottica di una chirurgia "*Bowel Sparing*" le resezioni vengono limitate alle lesioni macroscopiche mantenendo un margine di 2-3 cm fino alla mucosa sana.

Trova indicazione a questo tipo di chirurgia la malattia di Crohn "penetrante", secondo la classificazione di Vienna, caratterizzata cioè dalla presenza di fistole.

Lunghe stenosi a livello digiuno-ileale possono essere candidate a resezioni regolate, così come stenosi corte e serrate, in quanto ritenute non idonee al trattamento conservativo per la tensione applicata sulle linee di sutura.

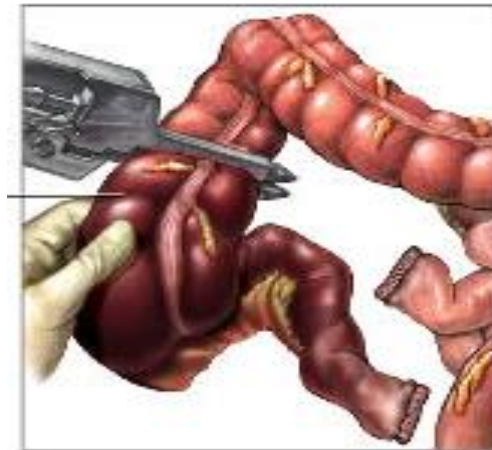
Anche le recidive anastomotiche vengono trattate con resezione e successivo rifacimento in quanto tale localizzazione è frequentemente caratterizzata da fistole o ascessi che sconsigliano l'esecuzione di stritturoplastiche.

Infine in caso di ileite terminale attualmente si procede a resezione dell'ultima ansa ileale e del cieco, invece dell'emicolectomia destra come fino a trent'anni fa.

Secondo alcuni studi sembrerebbe che il tipo di anastomosi eseguita dopo resezione possa influenzare il rischio di recidiva post chirurgica; in particolare una anastomosi con lume ampio ridurrebbe la frequenza delle recidive e ne ritarderebbe la comparsa.

Detto ciò sembrerebbe che il tasso di recidiva sia maggiore nelle anastomosi termino- terminali piuttosto che latero-laterali o termino-laterali e che le anastomosi eseguite con tecnica *stapler* rispetto alla convenzionale sutura manuale abbiano una più bassa incidenza di complicanze e di recidive anastomotiche<sup>25</sup>.

La resezione ileocecale è indicata per tutti i casi di localizzazione di malattia a livello dell'ileo terminale complicata da ostruzione, formazione di fistole, perforazione con o senza formazione di ascesso.



**Figura 2,** Intervento di resezione ileo-cecale

La tecnica open prevede una incisione xifo-pubica mediana laparotomica con successiva valutazione, da parte del chirurgo, dell'estensione macroscopica della malattia e della presenza di una qualsiasi complicazione come perforazioni, ascessi e tramiti fistolosi. Si cercano inoltre stenosi a monte della malattia ileocecale e si misura la lunghezza dell'intestino tenue prossimale al margine di resezione ileale.

È di particolare importanza andare a valutare sia il colon sigma che la vescica per accertarsi dell'assenza di interessamento di patologia in tali sedi.

La tecnica prevede di retrarre il cieco e il colon ascendente su loro stessi per identificare il piano di dissezione lungo la riflessione peritoneale lateralmente al cieco stesso. Una volta individuato il piano di dissezione il chirurgo continua a mobilizzare il segmento interessato

muovendosi verso la flessura epatica quanto basta per realizzare una mobilitazione tale da mettere in atto la resezione prevista e l'anastomosi. L'estensione prossimale della malattia viene valutando alcuni elementi quali l'aumento del grasso, vasi sanguigni tortuosi o una ostruzione. La guida migliore per capire l'estensione prossimale della patologia è la palpazione lungo i margini sia mesenterico che antimesenterico.

Il tratto di intestino prossimale al segmento ileocecale affetto potrebbe risultare dilatato ma non presentare segni di ispessimento parietale tipico della patologia.

La presenza di ulcere longitudinali profonde potrebbe richiedere una ulteriore resezione, mentre piccole ulcere aftoidi in una mucosa altrimenti inalterata no.

Generalmente si ritiene adeguato includere nella resezione un margine di due centimetri di mucosa sana a monte e a valle del segmento malato.

Distalmente la resezione si attua all'altezza della divisione del mesentere il quale, presentandosi generalmente ispessito e sclerotico rende piuttosto difficile identificare i vasi sanguigni per controllarli singolarmente e il rischio di ematoma è alto.

Ci si può trovare di fronte a complicanze della malattia di Crohn quali il riscontro di una massa flogistica che coinvolge l'uretere destro, perforazioni, ascessi, fistole interne e stenosi a monte.

L'uretere destro può essere interessato nell'ambito di una estesa infiammazione retroperitoneale.

Raramente si ha ostruzione ureterale e generalmente la resezione ileocecale porta alla risoluzione, qualora ci dovesse essere, del quadro ostruttivo. La separazione dell'uretere dalla massa infiammatoria è possibile senza una formale ureterolisi che potrebbe portare alla devascularizzazione dell'uretere.

Per quanto riguarda ascessi e perforazioni queste vengono di norma diagnosticate durante le indagini preoperatorie grazie ad una combinazione di clinica, esame obiettivo e metodiche strumentali.

Se c'è evidenza di un ascesso nella TC di solito si preferisce drenarlo per via percutanea sotto controllo TC guidato e mettere il paziente sotto antibiotici per poi sottoporre all'intervento il paziente in condizioni più favorevoli circa due settimane dopo.

Nella estrema variabilità della patologia non sempre si riesce ad avere un quadro completo preoperatorio e a volte ascessi e perforazioni si rendono noti solo durante l'intervento chirurgico.

Un possibile ascesso mesenterico può venire aspirato e sul materiale essere eseguito l'esame microbiologico.

Sempre nell'ambito degli ascessi non possiamo non menzionare l'ascesso dello psoas di cui al

momento l'ileite terminale di Crohn rappresenta la causa principale e che richiede un suo scopercchiamento esteso e il posizionamento di drenaggi. Nel procedere bisogna prestare molta attenzione a non danneggiare i nervi retroperitoneali che giacciono profondamente rispetto alla fascia dell'ileopsoas.

In assenza di peritonite la procedura di scelta è sempre la resezione ileocecale con anastomosi ileocolica, ma qualora ci dovesse essere un ampio sito di infiammazione nella regione sede di anastomosi si può pensare di ricorrere al confezionamento di una loop ileostomy prossimalmente all'anastomosi o di una ileostomia terminale tipo fistola mucosa. La continuità intestinale sarà poi ripristinata quando gli esami condotti accerteranno lo spegnimento del focolaio infiammatorio: generalmente ciò richiederà dai tre ai sei mesi.

Le fistole interne compaiono in circa un terzo dei pazienti con malattia di Crohn ileocecale. Nella maggior parte dei casi l'organo che rappresenta il punto d'arrivo della fistolizzazione è solo secondariamente coinvolto.

La fistola più frequente è quella enterosigmoidea. In questi casi un flemmone ileocecale si trova ad essere adeso al versante antimesenterico del colon sigma oppure il sigma stesso può fare da parete di una cavità ascessuale associata con la malattia ileocecale. In una gran parte di casi il sigma è solo secondariamente coinvolto e la fistola può essere chiusa e la soluzione di continuità sulla parete del tratto suturata.

Qualora ci dovesse essere indurimento o tessuto di granulazione presente sulla parete la via più sicura è la realizzazione di una escissione tipo wedge con chiusura della conseguente soluzione di continuità.

Se la fistola è più complessa, come ad esempio nel caso di fistole ileo-vescico-sigmoidea o se ci sono multipli tramiti fistolosi diretti verso il sigma allora è indicata una resezione segmentaria del colon sigma con anastomosi colocolica.

È raccomandato il confezionamento di una loop ileostomy se c'è evidenza di sepsi pelvica. Altre fistole enteroenteriche comuni sono la ileo-trasverso e la ileo-ileale dove vengono applicati gli stessi principi descritti per la enterosigmoidea.

Una fistola enterovescicale, che generalmente vede l'ileo come il sito di partenza più frequente, può essere sospettata pre-operatoriamente da una storia clinica di pneumaturia, fecaluria o infezioni del tratto urinario.

La fistola viene chiusa mentre il tramite all'interno della vescica viene sottoposto a curettage; al termine del processo generalmente viene iniettato del blu di metilene per verificare la presenza o



meno di spandimenti dalla vescica.

### 2.2.2 Stritturoplastiche

La massima espressione della chirurgia “Bowel Sparing” è rappresentata dalle stritturoplastiche.

Il termine significa “plastica della stenosi”, finalizzata alla rimozione dell’ostacolo al transito con conseguente rimozione del quadro sub-occlusivo e miglioramento del quadro clinico.

Il target ideale di pazienti candidabili alla chirurgia conservativa sono quelli con malattia non-penetrante e stenosante, secondo la classificazione di Vienna.

Pertanto le principali indicazioni all’utilizzo di stritturoplastiche nella malattia di Crohn comprendono:

- Pazienti con digiuno-ileite diffusa con brevi stenosi fibrose, singole o multiple, che sono stati già precedentemente sottoposti ad estese resezioni e quindi a rischio di sindrome da intestino corto;
- Malattia di Crohn con stenosi duodenale dove l’alternativa sarebbe la resezione gastrica o il by-pass gastro-digiunale.

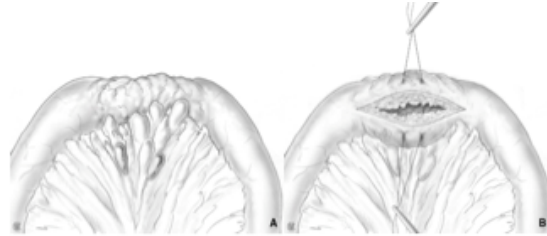
Queste però rappresentano solo una piccola parte delle manifestazioni della malattia di Crohn, infatti solo il 10% dei pazienti rientra in questa sottoclasse, per cui con il tempo, grazie anche a tecniche più recenti, le indicazioni alla chirurgia conservativa si sono ampliate. Attualmente gli interventi di stritturoplastica possono essere eseguiti anche nei pazienti con: lunghe stenosi digiuno-ileali<sup>26</sup>; stenosi corte e molto serrate che prima dell’utilizzo della tecnica *combined* inventata da Fazio non potevano essere trattate a causa della eccessiva tensione che si sviluppava a livello delle linee di sutura<sup>27</sup>, stenosi ricorrenti pre-anastomotiche che però spesso si presentano nella forma penetrante e con una estensione maggiore di 20 cm, rendendo impossibile l’esecuzione di plastiche, ileite terminale in pazienti mai sottoposti a chirurgia resettiva<sup>28</sup>.

Tuttavia rimane ancora controindicato eseguire le plastiche nei pazienti malnutriti e settici, in segmenti intestinali origine di ascessi e fistole, nelle perforazioni intestinali con peritonite franca e non sospetto di degenerazione neoplastica.

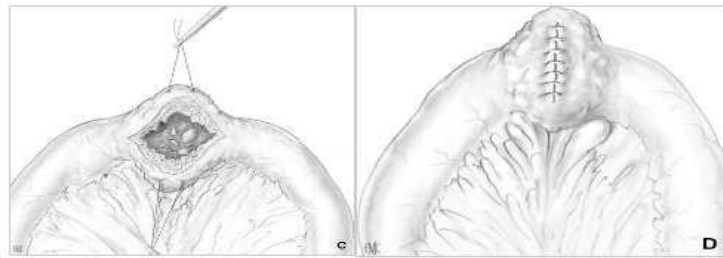
Tra le stritturoplastiche quella più nota è la *plastica di Heineke-Mikulicz*, che trova indicazione nelle stenosi di lunghezza inferiore agli 8-10 cm.

La tecnica consiste nella incisione della stenosi in senso longitudinale partendo prossimalmente e distalmente sul versante antimesenterico rispetto alla stenosi stessa proseguendo poi per tutta la

sua lunghezza e nella successiva sutura in senso trasversale, seguendo il principio della piloroplastica per cui era stata inizialmente proposta.

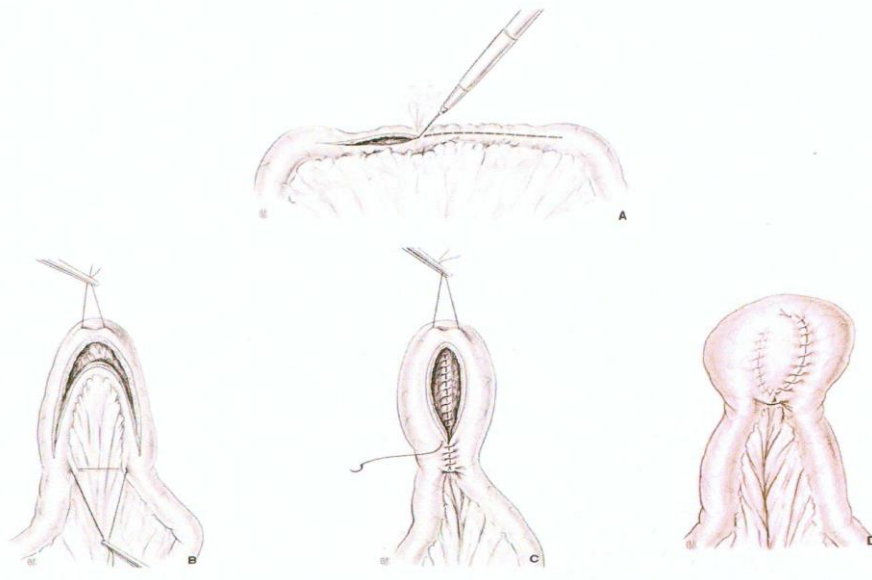


**Figura 3**, Stritturoplastica secondo H-M per stenosi brevi (< 5 cm)



**Figura 4**, Sutura trasversale nella H-M

Per stenosi comprese tra 10-20 cm viene impiegata la *plastica sec. Finney*.



**Figura 5**, Plastica secondo Finney A) incisione longitudinale;  
B) presentazione della sutura;  
C) chiusura con viscere piegato ad U;  
D) aspetto simil-diverticolo del viscere.

Come per le Heinecke-Mikulicz viene eseguita una incisione sul versante antimesenterico per tutta l'estensione della stenosi.

Successivamente il visceri viene piegato ad U, quasi a formare un reservoir a forma di J. Si esegue poi una sutura continua per garantire una emostasi adeguata sui margini chiudendo prima la parete posteriore e poi quella anteriore.

La stritturoplastica *Side-to-Side isoperistaltica sec. Michelassi* trova indicazione nelle stenosi lunghe e nelle stenosi multiple ravvicinate in tratti lunghi, condizioni in cui né la plastica secondo H-M né quella secondo Finney risultano soddisfacenti.

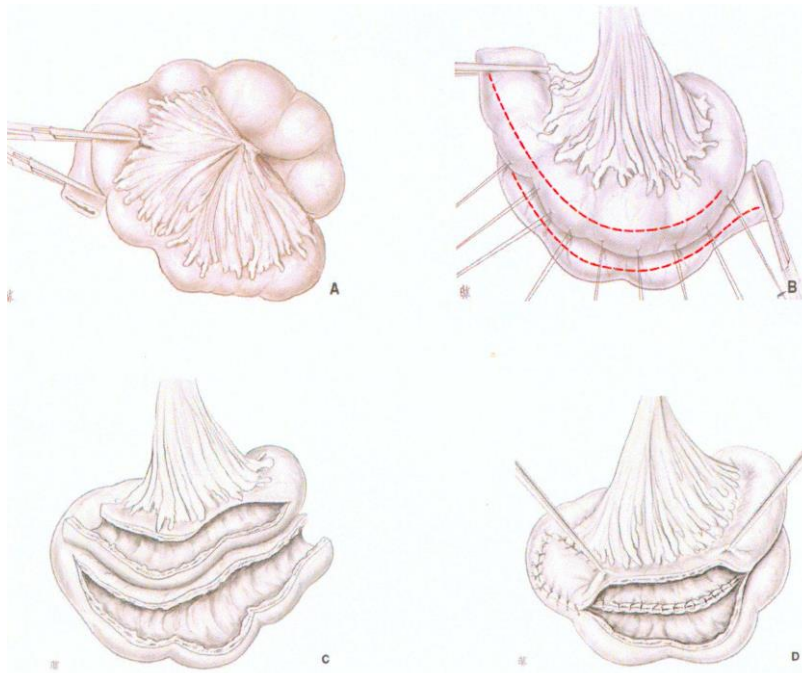
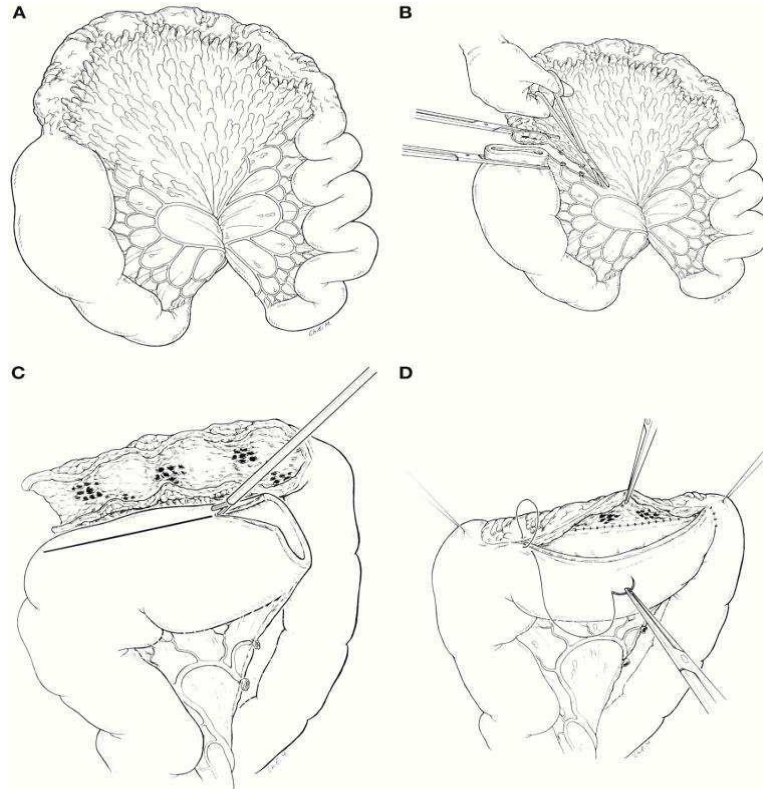


Figura 6, Stritturoplastica sec. Michelassi: A) sezione del tenue al centro della stenosi; B) accostamento isoperistaltico delle anse; C) apertura longitudinale delle anse; D) anastomosi longitudinale.

La stritturoplastica “*combined*” è una metodica che contiene elementi sia della tecnica di Heinecke Mikulicz sia della Finney. È stata descritta da Fazio per ovviare al problema di due lunghe stenosi vicine che, se trattate separatamente con due stritturoplastiche, porterebbero alla formazione di uno o due diverticoli che potrebbero predisporre alla realizzazione di una stasi intestinale. Si realizza una lunga incisione su entrambe le stenosi, si sutura la parte centrale del segmento inciso come in una Finney e poi, quando la dimensione del difetto è ridotta a tal punto da avere una anastomosi “*tension-free*”, si chiude la restante parte trasversalmente come nelle Heinecke Mikulicz.

Una variante della tecnica *Side-to-Side* di Michelassi è la plastica *Side-to-Side Disease to Disease-Free*, realizzata per la prima volta da Poggioli et al.<sup>29</sup> nel 2003. Questa procedura prevede l'individuazione a monte dell'ileo malato dei vasi mesenteriali che verranno sezionati e legati fino all'inizio della stenosi per poi continuare con lo scivolamento dell'ileo a monte dilatato su quello malato per l'intera sua lunghezza e concludendo infine con l'anastomosi latero laterale tra i due monconi.



**Figura 7,** Stritturoplastica side to side disease to disease free sec.  
Poggioli

In caso di ileite terminale, in alternativa alla classica resezione ileocecale si può utilizzare la stritturoplastica *Side-to-Side enterocolica*, proposta da Poggioli nel 1997. La tecnica prevede che venga individuato l'ileo terminale per poi procedere alla sua mobilizzazione insieme a quella del ceco e del colon ascendente.

Segue l'enterotomia dell'ileo terminale stenotico partendo circa 1-2 cm prima del restringimento e continuando poi sul colon ascendente per una lunghezza pari e a seguire l'anastomosi latero-laterale tra le due parti. Il risultato è una sorta di resevoir ileo-colico a forma di J.<sup>30</sup>

#### Stritturoplastica “*Side to Side*” *neo-ileocolica*

Rappresenta una opzione valida in tutti quei pazienti già plurioperati con chirurgia resettiva e che presentano recidiva di malattia fistolizzante sull'anastomosi. Il rischio di trattare nuovamente questi soggetti resecando la porzione malata è di esporli al rischio di sindrome da intestino corto. In tale situazione la stritturoplastica side to side neo-ileocolica, realizzata per la prima volta nel 1998 da Poggioli et al.<sup>31</sup> fornisce al paziente una alternativa conservativa dove generalmente questa rappresenterebbe una controindicazione.

La tecnica consta dell'individuazione della anastomosi ileocolica precedentemente confezionata, il suo isolamento e inizialmente la sua resezione. Successivamente si divide a metà il tratto stenotico residuo e si esegue una side-to-side enteroenterica isoperistaltica secondo Michelassi secondo la tecnica già descritta sopra, con l'unico accorgimento di non suturare il suo margine distale ma di suturarlo termino-terminalmente al colon.

### **2.2.3 Laparoscopia**

L'approccio laparoscopico con il passare degli anni ha guadagnato sempre più consensi nell'ambito del trattamento di patologie proprie della Chirurgia Generale. Questa metodica ha iniziato ad affermarsi prima nel trattamento di condizioni oncologiche; in questo ambito sono già molti i report in letteratura che ne confermano l'efficacia e l'affidabilità, che risultano almeno simili alla tecnica open per quanto riguarda il rischio di complicanze e la radicalità oncologica<sup>32</sup>.

Più prudente invece è stato l'approccio alla malattia di Crohn. Le perplessità iniziali erano legate alla frequente presenza in questi pazienti di masse flogistiche, spesso ascessualizzate e fistolizzate, ed alla difficoltà di esplorare tutto l'intestino con in conseguente rischio di non rilevare tutte le localizzazioni di malattia.

Tuttavia, l'acquisizione sempre maggiore di esperienza, l'affinamento della tecnica, la selezione accurata dei pazienti e l'ausilio di nuovi devices disponibili per la dissezione e la cauterizzazione dei tessuti ha portato ad ottenere risultati sempre più confortanti.

Va comunque sottolineato che il management laparoscopico della malattia di Crohn dovrebbe essere praticato da chirurghi esperti nell'attuazione di procedure mininvasive sull'intestino e che sono al contempo esperti nel trattamento di malattie infiammatorie croniche intestinali per via laparotomica.

## **2.3 Gestione perioperatoria tradizionale**

La gestione perioperatoria tradizionale è rappresentata dalle pratiche più frequentemente utilizzate nei reparti di chirurgia. Distinguiamo nell'ambito della gestione perioperatoria una fase preoperatoria, intraoperatoria e post-operatoria.

Nella fase preoperatoria al paziente vengono fornite le informazioni relative al tipo di procedura chirurgica prevista. Questa fase comprende inoltre la preparazione intestinale, il digiuno preoperatorio, la profilassi antibiotica e antitrombotica e la preanestesia.

La preparazione meccanica del colon (PMC) viene effettuata mediante l'utilizzo di lassativi osmotici associati ad una dieta priva di scorie da seguire i giorni prima dell'intervento. La preparazione ha come scopo quello di provocare una pulizia intestinale che porti all'eliminazione delle feci e alla drastica riduzione del contenuto intestinale ricco di batteri. I vantaggi sono rappresentati da una riduzione della contaminazione della cavità addominale e della parete in caso di apertura volontaria o accidentale del tubo digerente; una manipolazione più agevole del colon svuotato del suo contenuto; evitare di distendere un'eventuale anastomosi colica o coloretale con il passaggio di feci formate; limitare la contaminazione in caso di deiscenza anastomotica.

Numerosi studi attualmente mettono in discussione questi capisaldi dimostrando la scarsa utilità della PMC nel ridurre le complicanze infettive e delle deiscenze anastomotiche<sup>33-38</sup>.

Il digiuno pre-operatorio nella sua tradizionale applicazione "nihil per os" (NPO) dalla mezzanotte del giorno precedente l'intervento è ancora largamente utilizzato<sup>39</sup> con lo scopo di ridurre il rischio di polmoniti ab ingestis durante l'induzione<sup>40-42</sup>. Numerosi studi tuttavia hanno documentato che il digiuno non necessariamente garantisce uno stomaco vuoto; durante il digiuno, lo stomaco può secernere sino a 50 ml/h di succo gastrico, e sono numerosi gli studi che documentano i limiti del digiuno pre-operatorio e la potenziale nocività Diversi<sup>43,44-46</sup>.

La profilassi antibiotica e antitrombotica è definita da linee guida istituzionali, basate sulle raccomandazioni del Servizio Sanitario Nazionale (<http://www.snlg-iss.it>). Gli schemi terapeutici tradizionali di profilassi antitrombotica prevedono la somministrazione di eparina a basso peso molecolare 12 ore prima dell'intervento chirurgico da proseguire fino alla completa mobilizzazione. Il comportamento terapeutico è soggetto a variazioni in base al rischio chirurgico e ai fattori di rischio propri del paziente. Oltre alla terapia farmacologica si utilizzano le calze elastiche a compressione graduata.

La preanestesia è parte integrante del procedimento anestesiológico di routine. Il suo utilizzo è finalizzato elevare la soglia del dolore, a prevenire gli effetti collaterali degli anestetici e di alcune manovre (bradicardia, eccessiva secrezione bronchiale e salivare) ed a potenziare l'azione degli anestetici. I farmaci più frequentemente impiegati sono atropine, benzodiazepine e analgesici oppioidi (morfina o fentanest) da somministrare mezz'ora o un'ora prima dell'intervento chirurgico.

La gestione intraoperatoria comprende quella anestesiológica e quella chirurgica. Per quel che riguarda la terapia infusione il regime solitamente adottato prevede la somministrazione di soluzione Ringer lattato alla dose di 20 ml/Kg per la prima ora da ridurre a 10-12 ml/Kg nelle ore

successive. Per quel che riguarda l'analgesia intra e post-operatoria, questa può esser ottenuta con varie metodiche, anche in combinazione tra loro: catetere peridurale, somministrazioni intravenose di oppioidi, tramadolo, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e anestetici locali. Spesso tuttavia viene privilegiato l'utilizzo di oppioidi con le note funzioni di depressione respiratoria centrale, stimolazione del centro emetico midollare e dell'apparato vestibolare, contrazione della muscolatura liscia dello sfintere di Oddi.

Dal punto di vista chirurgico la stragrande maggioranza degli interventi prevede un approccio laparotomico (incisioni mediane, sottocostali, pararettali), l'approccio laparoscopico viene applicato in una minoranza di centri; viene comunemente adottata l'infiltrazione di routine con anestetico locale dei siti di accesso al termine dell'intervento chirurgico.

Il posizionamento di uno o più drenaggi peritoneali, spesso mantenuti fino ad avvenuta canalizzazione alle feci, è una pratica molto frequente.

La gestione tradizionale del sondino nasogastro (SNG) prevede il suo posizionamento durante l'anestesia generale e la sua rimozione a canalizzazione avvenuta. I vantaggi teorici di questa pratica sono principalmente prevenire nausea e vomito legati all'ileo-

paralitico post-operatorio e ridurre il rischio di deiscenza anastomotica. Il SNG ha una morbilità propria che comprende febbre, atelettasia, pneumopatia, vomito, reflusso gastroesofageo, diversi studi concordano sul fatto che il suo utilizzo aumenterebbe il tasso di complicanze polmonari senza ridurre quello di fistole anastomotiche<sup>47-54</sup>.

Il cateterismo vescicale viene posizionato durante l'anestesia generale e rimosso generalmente in seconda giornata post-operatoria. Viene impiegato a titolo preventivo per controllare la diuresi durante l'atto chirurgico o per ridurre il volume vescicale, che potrebbe ostacolare l'intervento, e a titolo curativo in caso di ritenzione urinaria acuta. Il cateterismo vescicale comporta dei rischi, il principale dei quali è la comparsa di infezioni urinarie, oltre ai rischi di false strade e stenosi<sup>55</sup>. In relazione al rischio infettivo andrebbe comunque rimosso il prima possibile<sup>56,57</sup>.

Nell'immediato post-operatorio solitamente i pazienti vengono lasciati riposare a letto e osservano il digiuno. Solitamente la mobilizzazione del paziente inizia in prima giornata post-operatoria, mentre la rialimentazione orale avviene dopo il ripristino della motilità intestinale.

Infine anche se i criteri di dimissione non sono standardizzati, solitamente essa avviene dopo il ripristino della motilità intestinale, dopo che sia avvenuta la canalizzazione ai gas e alle feci, dopo che il paziente sia in grado di rialimentarsi per os e si sia ottenuto un buon controllo del dolore, anche se la decisione finale di dimettere il paziente è affidata al giudizio del curante.



## 2.4 Gestione perioperatoria Fast-track

Fu il Professor Henrik Kehlet che negli anni '90 introdusse il concetto di approccio multimodale al paziente chirurgico<sup>58,59</sup>.

Kehlet focalizzando la sua attenzione sui rischi perioperatori e sulla fisiopatologia del dolore post-operatorio si interrogò su come fosse possibile, nonostante i progressi anestesiológicos e chirurgici, che il post-operatorio fosse ancora fortemente gravato da complicanze cardiache, polmonari, infettive ed ematologiche.

Passò al vaglio la gestione tradizionale del paziente nel perioperatorio e si rese conto che numerose pratiche “comuni” non si basavano su evidenze scientifiche.

Il Chirurgo Danese definì e propose nel 1977 un programma di gestione perioperatoria multimodale che chiamò “Multimodal rehabilitation programme”<sup>60</sup> per pazienti candidati alla chirurgia colo-rettale.

Questo programma è basato sulla stretta collaborazione multidisciplinare tra anestesista, chirurgo ed infermiere professionale dedicato.

Nel 1999<sup>61</sup>, Kehlet e Mogensen pubblicarono i primi risultati ottenuti dall'applicazione di questo programma: un'ospedalizzazione mediana di soli due giorni dopo un intervento di resezione colica. Trascorsero pochi anni dalla diffusione di questo innovativo approccio multimodale in altre realtà chirurgiche e risultati simili vennero pubblicati negli Stati Uniti<sup>62</sup>. Nel 2001 dalla collaborazione tra università e dipartimenti specializzati di chirurgia di cinque Paesi del Nord Europa (Scozia, Svezia, Danimarca, Norvegia e Paesi Bassi) nacque l'Enhanced Recovery After Surgery Study Group con lo scopo di sviluppare e uniformare il protocollo introdotto da Kehlet e collaboratori, in modo tale da rendere il più omogeneo possibile il programma. Il gruppo decise di raccogliere evidenze dai più autorevoli studi clinici controllati randomizzati, review sistematiche<sup>63</sup> e metanalisi<sup>64,65,66</sup> per supportare ogni singola procedura adottata. Il continuo sviluppo di nuove tecniche e la condivisione delle differenti realtà dei vari gruppi riguardo alle fasi di implementazione del protocollo ricoprì inoltre un ruolo fondamentale nell'analisi della transizione tra pratiche tradizionali e il nuovo approccio standardizzato<sup>67,68</sup>. Tutto questo permise di uniformare le pratiche fino a ottenere dati statisticamente coerenti ed attendibili, che resero possibile la codifica di raccomandazioni da parte del comitato dell'Evidence Based Medicine, che avvenne nel 2005<sup>69</sup> per le resezioni coliche e nel 2009<sup>70</sup> per la chirurgia rettale.

## **PARTE SPERIMENTALE**

### **3. INTRODUZIONE**

La Malattia di Crohn (MC) è una malattia infiammatoria cronica intestinale che può interessare tutto l'apparato gastroenterico con andamento cronico recidivante caratterizzato dall'alternanza di fasi di remissione clinica e fasi di riattivazione.

L'esordio della malattia si osserva tipicamente in giovane età con picchi di maggiore incidenza tra la seconda e la quarta decade e senza differenza tra i due sessi.

Alla diagnosi la patologia si presenta nel 45-55% dei casi con localizzazione a livello dell'ileo-terminale e del colon.

Nonostante l'approccio medico possa contare su numerosi farmaci (aminosalicilati, cortisonici, immunosoppressori ed immunomodulatori), ancora oggi il 70-90% dei pazienti affetti da MC va incontro a trattamento chirurgico sia per complicanze legate alla malattia di base che per refrattarietà alla terapia medica<sup>71</sup>.

Fino a qualche decennio fa esisteva un'unica gestione del paziente nel peri-operatorio, che chiameremo "tradizionale"; ad essa fece seguito una importante innovazione, l'introduzione della gestione di rapida riabilitazione post-operatoria (ERAS®)<sup>72</sup>.

Come già detto la gestione peri-operatoria tradizionale (ovvero l'insieme delle pratiche più diffuse nei reparti di chirurgia) comporta l'informazione del paziente, la preparazione intestinale, il digiuno pre-operatorio dalla mezzanotte del giorno precedente l'intervento, la profilassi antibiotica e antitrombotica e, spesso, la preanestesia. Ad esso si associa l'approccio chirurgico tradizionale che prevede un accesso laparotomico con posizionamento di drenaggi addominali (spesso mantenuti fino alla canalizzazione), sondino naso-gastrico (SNG) (rimosso ad avvenuta canalizzazione) e catetere vescicale; il supporto analgesico post-operatorio è frequentemente garantito dagli oppioidi.

Nel post-operatorio i pazienti vengono poi generalmente lasciati riposare a letto a digiuno mentre si procede alla rialimentazione orale solo dopo il ripristino della motilità intestinale. La dimissione è poi generalmente affidata al giudizio del curante ed avviene dopo canalizzazione a feci e gas, ripresa della alimentazione ed un adeguato controllo del dolore.

Il programma Fast-track modifica il tradizionale approccio al paziente chirurgico abolendo la preparazione intestinale, stabilendo una precoce ripresa dell'alimentazione e della mobilitazione e modificando l'uso e la gestione del SNG, dei drenaggi addominali e del catetere vescicale

(CV). Tali concetti si associano, nella Fast-Track Surgery, a modificazioni nell'analgesia, nell'anestesia e nella somministrazione delle infusioni nel peri-operatorio<sup>73,74</sup>.

Recenti autorevoli review sistematiche<sup>75-78</sup> e diversi studi clinici prospettici randomizzati<sup>79-80</sup> esistenti in letteratura supportano e suggeriscono l'utilizzo di programmi Fast-track in chirurgia coloretale.

Questo approccio potrebbe determinare anche nei pazienti affetti da MC e con indicazione ad intervento chirurgico una riduzione dello stress correlato all'intervento, riducendo i tempi di degenza.

Con il termine di "fast-track" si identifica pertanto una filosofia di gestione avanzata del paziente candidato ad intervento chirurgico resettivo coloretale finalizzata alla ottimizzazione del percorso peri-operatorio con l'obiettivo di abbattere lo stress chirurgico, che risulta essere l'elemento condizionante la durata dell'ospedalizzazione e allo stesso tempo supportare tutte quelle funzioni che rendono possibile una rapida ripresa delle normali attività.

Nel 2012 sono state pubblicate le linee guida ERAS® (acronimo di Enhanced Recovery After Surgery) per la gestione peri-operatoria dei paziente sottoposti ad intervento chirurgico di resezione del colon<sup>81</sup>.

Ad oggi non sono tuttavia disponibili studi completi che ne dimostrino l'efficacia anche nei paziente sottoposti ad intervento chirurgico di resezione ileo-colica per MC.

#### **4. RAZIONALE DELLO STUDIO**

L'associazione di tecniche chirurgiche tradizionali e consolidate con protocolli avanzati di gestione perioperatoria costituisce a nostro avviso uno strumento per definirne i benefici, migliorando la ripresa post-operatoria dei pazienti sottoposti a chirurgia resettiva laparotomica in pazienti affetti da Malattia di Crohn.

Mentre sono numerosi gli studi che definiscono l'efficacia di questo protocollo nella chirurgia resettiva colo-rettale, ad oggi sono pochi gli studi che associano la gestione perioperatoria Fast-Track alla Malattia di Crohn e nessuno lo fa in maniera completa.

Gli obiettivi primari che lo studio si propone di verificare sono:

- valutare l'efficacia della fast-track in termini di più precoce canalizzazione e riduzione di giorni di degenza, rispetto all'approccio tradizionale, in associazione alla chirurgia laparotomica;
- valutare la sicurezza in termini di complicanze postoperatorie, reinterventi, reingressi e complicanze tardive della fast-track rispetto alla gestione di cura peri-operatoria tradizionale associate alla chirurgia laparotomica;
- valutare l'applicabilità della gestione fast-track.

## 5. MATERIALI E METODI

### 5.1 Disegno dello studio

Studio clinico prospettico, monocentrico, controllato, randomizzato in aperto, a gruppi paralleli, esplorativo. Valuta le differenze e quindi i vantaggi in termini di sicurezza ed efficacia nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico laparotomico combinato con la gestione peri-operatori standard o fast-track in pazienti affetti da MC a localizzazione ileo-colica in cui sia indicato un trattamento chirurgico.

### 5.2 Popolazione dello studio

Questo studio prospettico è stato condotto su 40 pazienti affetti da Malattia di Crohn sottoposti ad intervento chirurgico tra Gennaio 2014 e Dicembre 2016 presso l'Unità Operativa Chirurgia Generale Poggioli del Policlinico S.Orsola Malpighi di Bologna.

Sono stati selezionati 40 soggetti affetti da Malattia di Crohn a localizzazione ileo-colica di età superiore ai 18 anni, di sesso maschile e femminile.

I pazienti reclutati sono stati successivamente randomizzati secondo la lista random ed assegnati ad uno dei due gruppi:

- Il **primo gruppo (A)**: n.20 pazienti da sottoporre alla chirurgia laparotomica con gestione peri-operatoria tradizionale;
- Il **secondo gruppo (B)**: n.20 pazienti da sottoporre alla chirurgia laparotomica con gestione peri-operatoria fast-track.

Tutti i pazienti sono stati trattati dal medesimo team costituito da chirurghi, anestesisti ed infermieri. Gli interventi chirurgici sono stati eseguiti tutti nello stesso blocco operatorio (Piastra A-Ospedale Sant'Orsola). Il team chirurgico è costituito da professionisti formati nell'ambito della gestione chirurgica delle malattie infiammatorie croniche intestinali e quindi ugualmente in grado di eseguire l'intervento standardizzato di resezione ileo-colica con accesso laparotomico.

I pazienti sono stati seguiti nel post-operatorio mediante visita di controllo ambulatoriale ad 1 mese, 6 mesi e 12 mesi dall'intervento.

Il controllo dopo un mese clinic-laboratoristico, a sei mesi clinic-strumentale mediante ecografia di controllo ed a 12 mesi con colonscopia di controllo.

La gestione post-operatoria proposta in questo studio non ha modificato in alcun modo l'iter diagnostico-terapeutico dei pazienti.

### **Criteri di inclusione**

- età superiore ai 18 anni;
- diagnosi di MC localizzata a livello dell'ileo terminale o del colon;
- pazienti candidati all'intervento chirurgico nell'ambito del normale percorso assistenziale
- compliance del paziente;
- ASA =2
- ottenimento del consenso informato

### **Criteri di esclusione**

- pregressi interventi chirurgici addominali;
- riscontro radiologico di flemmone, ascesso, fistola;
- condizione di urgenza chirurgica;
- confezionamento di stomia;
- diabete;
- ASA ≠ 2.

## **5.3 Gestione peri-operatoria tradizionale –GRUPPO A**

### *➤ Preparazione intestinale*

La gestione tradizionale del paziente candidato a chirurgia coloretale prevede una completa pulizia meccanica del colon della durata di uno o più giorni associata ad una dieta povera in scorie.

### *➤ Nutrizione peri-operatoria*

I pazienti osserveranno il digiuno da cibi solidi e da liquidi dalla mezzanotte prima di sottoporsi ad un intervento chirurgico.

### *➤ Profilassi antibiotica*

La profilassi antibiotica (profilassi “short-term”) come da procedura aziendale.

### *➤ Profilassi antitrombotica*

La profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare (frazionata) come da procedura aziendale. Il trattamento viene di solito iniziato 12 ore prima l'intervento e mantenuto fino alla completa mobilitazione.

### *➤ Preparazione della pelle*

Depilazione eseguita durante il ricovero dal personale infermieristico.

Disinfezione cute con disinfettante a base di iodio in sala operatoria.

### *➤ Premedicazione*

La gestione tradizionale vede la possibilità di somministrare una premedicazione anestetica

secondo le preferenze e le necessità dei pazienti e l'inclinazione dell'anestesista. Vengono abitualmente impiegate benzodiazepine in gocce somministrate per os qualche tempo prima dell'arrivo in sala operatoria. Allo stesso modo, la somministrazione di farmaci a scopo sedativo durante il posizionamento dei vari presidi in sala operatoria è operata secondo le necessità.

➤ *Gestione anestesiológica*

La gestione tradizionale prevede ampia libertà di scelta fra le tecniche anestesiológicas, di monitoraggio e farmacologiche per la chirurgia in esame. L'anestesista, in accordo con il paziente, sceglierà anche le modalità per l'analgesia intra e postoperatoria, oltre a gestire la terapia fluidica.

➤ *Post Operative Nausea and Vomiting (PONV)*

La prevenzione del PONV sarà a carico dell'anestesista, senza particolari indicazioni, ma con la registrazione dei farmaci impiegati. Il trattamento degli episodi di vomito è abitualmente gestito dai medici di reparto secondo le indicazioni dell'anestesista.

➤ *Prevenzione ipotermia intraoperatoria*

I presidi per la prevenzione dell'ipotermia (materassini ad aria calda, riscaldamento dei liquidi) sono abitualmente in uso per tutti i pazienti sottoposti a chirurgia addominale.

➤ *Drenaggi addominali e pelvici*

Posizionamento di uno o più drenaggi peritoneali.

➤ *Sondino naso gastrico*

La gestione tradizionale del SNG prevede il suo posizionamento durante l'anestesia generale e la sua rimozione a canalizzazione avvenuta.

➤ *Catetere vescicale*

Nella gestione tradizionale il CV viene posizionato durante l'anestesia generale e rimosso in seconda giornata post-operatoria.

➤ *Nutrizione post-operatoria*

Rialimentazione progressiva alla comparsa della canalizzazione ai gas.

➤ *Mobilizzazione*

Mobilizzazione dalla prima giornata post-operatoria.

## **5.4 Gestione peri-operatoria fast-track – GRUPPO B**

➤ *Preparazione intestinale*

Nessuna preparazione intestinale in linea con molteplici studi clinici randomizzati e in una revisione Cochrane che la ritengono responsabile di disidratazione, squilibri elettrolitici e

prolungato ileo-paralitico nel post-operatorio

➤ *Nutrizione peri-operatoria*

La preparazione nutrizionale del paziente per ridurre lo stress chirurgico è un concetto nuovo. I pazienti potranno assumere liquidi chiari fino a due ore dall'induzione della anestesia e l'assunzione di cibi solidi fino a sei ore prima, anche nei pazienti obesi<sup>82-84</sup>. Un'ulteriore novità è rappresentata dalla somministrazione di liquidi chiari contenente alte concentrazioni di carboidrati complessi allo scopo di preservare la massa magra e della forza muscolare. L'assunzione del carico glucidico si è inoltre dimostrata capace di ridurre la sete, fame e lo stato d'ansia preoperatorio<sup>82</sup>.

➤ *Profilassi antibiotica*

La profilassi antibiotica (profilassi "short-term") secondo la procedura aziendale.

➤ *Profilassi antitrombotica*

La profilassi antitrombotica si attuerà con l'impiego di eparina a basso peso molecolare (frazionata) secondo la procedura aziendale. Il trattamento viene di solito iniziato 12 ore prima l'intervento e mantenuto fino alla completa mobilizzazione.

➤ *Preparazione della pelle*

Depilazione non traumatica e disinfezione con clorexidina alcolica.

➤ *Premedicazione*

Ai pazienti dello studio non sarà somministrata alcuna premedicazione al di fuori della sala operatoria (l'assorbimento e l'effetto di eventuali farmaci assunti per via orale è sempre variabile), mentre potranno essere somministrati sedativi a breve durata d'azione, titolandoli secondo necessità allo scopo di facilitare l'esecuzione delle procedure che precedono l'induzione dell'anestesia generale (es. posizionamento catetere peridurale, catetere arterioso..) <sup>84,85</sup>

➤ *Gestione anestesiológica*

**INTRAOPERATORIO**

Le LG81 fanno riferimento al "buon senso" di impiegare farmaci a breve durata d'azione.

L'intervento verrà in tutti i casi effettuato in anestesia generale.

Per l'induzione, pertanto, saranno utilizzati farmaci a breve durata d'azione combinati con oppiacei a breve durata d'azione. Il blocco neuromuscolare verrà monitorato (TOF) e mantenuto profondo, allo scopo di facilitare la visione e l'accesso chirurgico, e adeguatamente antagonizzato al termine delle manovre chirurgiche.

Il mantenimento dell'anestesia verrà ottenuto nella gran parte dei casi per via inalatoria, tranne nei pz con elevato rischio di PONV (3-4 FR) in cui è indicato evitare gli agenti inalatori, mentre è da preferire l'anestesia totalmente endovenosa (in questo caso, allo scopo monitorare



adeguatamente il piano di anestesia sarà utilizzato il monitoraggio BIS<sup>86</sup>).

Per il controllo del dolore, si utilizzerà il catetere epidurale medio toracico (TEA) allo scopo di ottenere l'analgia e blocco simpatico, iniziando la somministrazione di farmaci già prima della chirurgia, in modo da bloccare anche

il rilascio di ormoni dello stress ed attenuare la resistenza insulinica postoperatoria<sup>87-90</sup>. La letteratura<sup>91</sup>, inoltre, conferma la superiorità dell'analgia epidurale nell'alleviare il dolore postoperatorio dopo chirurgia intra-addominale, in particolare nelle prime 72 ore di postoperatorio.

Per quanto riguarda le complicanze, dopo anestesia peridurale (iniezione fatta sulla schiena) l'incidenza di cefalea è comune (1/100)<sup>92</sup>, sintomi neurologici transitori (formicolii o alterazioni della motilità) con una probabilità di 1/5.000<sup>93</sup>, incidenza ridotta negli ultimi anni<sup>94</sup>. Eccezionalmente si sono avuti danni permanenti, con una probabilità di 1/100.000-150.000. Il rischio di insorgenza di ematoma peridurale con compressione delle strutture nervose è del tutto eccezionale (1/150.000 per la anestesia epidurale ed 1/220.000 per l'anestesia spinale)<sup>95</sup>.

### *POSTOPERATORIO*

Ai pazienti trattati verrà posizionato catetere epidurale medio-toracico e verranno somministrati anestetici locali a bassa concentrazione associati alle minime dosi di oppiacei che consentano adeguata analgesia (NRS <3)<sup>96-104</sup>.

La durata dell'utilizzo dell'analgia epidurale avverrà secondo le necessità e sarà registrata (approssimativamente 72 ore nella chirurgia open, 48 nella chirurgia laparoscopica).

Accanto all'analgia epidurale, verrà impiegato paracetamolo, limitando alla terapia rescue l'impiego di FANS e di oppiacei per via sistemica<sup>105-109</sup>.

In ultimo, la somministrazione pre-operatoria di desametasone come parte della prevenzione PONV ha ruolo anche nella riduzione globale della reazione da stress oltre a potenziare l'analgia<sup>110-111</sup>.

### *TERAPIA FLUIDICA INTRA E POST-OPERATORIA*

Le indicazioni delle LG fast-track<sup>81</sup> se si orientano verso un tipo di chirurgia (es. colo-rettale), abbracciano però tutto lo spettro di pazienti (da basso ad elevato rischio). La letteratura suggerisce, per quanto riguarda la terapia fluidica intraoperatoria e il relativo monitoraggio, di considerare la tipologia di pazienti in associazione al tipo di chirurgia<sup>112-116</sup>.

Secondo i Criteri di gravità chirurgica di Johns Hopkins, gli interventi effettuati (resezione ileo-

cecale laparotomia) rientrano nella categoria di rischio chirurgico intermedio. Fra i criteri di inclusione dei pazienti nello studio abbiamo indicato uno stato ASA=2, selezionando pertanto pazienti a rischio moderato.

I pazienti verranno sottoposti a cosiddetta strategia **RESTRITTIVA**<sup>117-121</sup>, con la infusione perioperatoria di 1 ml/kg/ora di cristalloidi (evitando soluzione fisiologica), oltre al rimpiazzo della diuresi totale con analoga quantità di soluzioni cristalloidi bilanciate

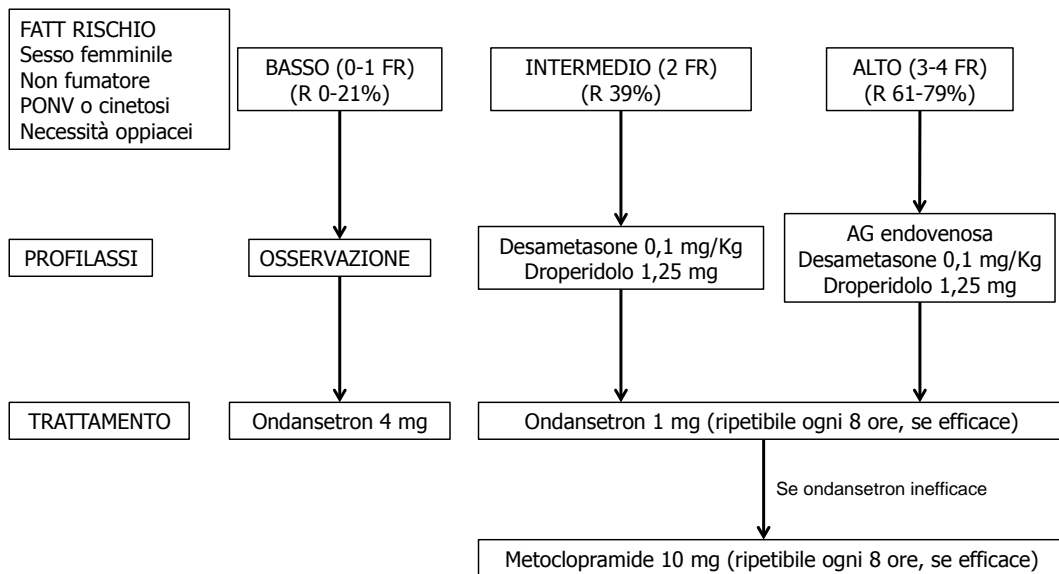
L'impiego di colloidali verrà riservato esclusivamente al sostituzione delle perdite ematiche (fino a Hb7 g/dL). In caso d'ipotensione dopo l'induzione dell'anestesia generale o nel periodo intraoperatorio, dopo aver verificato ed eventualmente modificato il piano di anestesia, si utilizzeranno vasopressori, prima di impiegare i fluidi.

Nel postoperatorio verrà mantenuta la somministrazione di 1 ml/kg/ora (compresi i liquidi vettori dei farmaci), stimolando la ripresa dell'idratazione orale, con l'obiettivo di eliminare le infusioni il prima possibile.

#### ➤ *PONV*

La prevenzione del PONV (Post Operative Nausea and Vomiting) prevede, ove possibile, la riduzione dei fattori di rischio<sup>122</sup>. La prevenzione farmacologica è riservata ai pazienti che presentano due fattori di rischio. Il trattamento deve essere il più precoce possibile<sup>123-127</sup>. I pazienti verranno trattati seguendo l'algoritmo allegato (modificato da LG SFAR)<sup>128</sup>.

## ALGORITMO PREVENZIONE E TRATTAMENTO PONV - FAST 1.1



### ➤ *Prevenzione ipotermia intraoperatoria*

I presidi (materassini ad aria calda, riscaldamento dei liquidi) sono abitualmente in uso per tutti i pazienti sottoposti a chirurgia addominale, la gestione non si discosta dalla pratica in uso, se non per la sistematica registrazione dell'applicazione dei presidi e della temperatura del paziente<sup>129-134</sup>.

### ➤ *Drenaggi addominali e pelvici*

Il drenaggio addominale non è consigliato di routine, se non per insoddisfacente controllo dell'emostasi.

### ➤ *Sondino naso gastrico*

Posizionato durante l'atto chirurgico viene rimosso prima del risveglio del paziente dall'anestesia.

### ➤ *Catetere vescicale*

Il CV viene posizionato durante l'anestesia generale e rimosso precocemente in prima giornata.

### ➤ *Prevenzione dell'ileo paralitico post-operatorio*

Analgesia epidurale minimizzando impiego oppiacei ed utilizzo del chewing gum, dalla 1 giornata post-operatoria.

### ➤ *Nutrizione post-operatoria*

Supplementazione nutrizionale orale sin dal giorno precedente l'intervento chirurgico e fino alla quarta giornata post-operatoria.

### ➤ *Mobilizzazione precoce*

La mobilizzazione inizia dal giorno dell'intervento. Per il giorno dell'intervento l'obiettivo è di 2 ore fuori dal letto, che aumentano ad almeno 6 ore dalla prima giornata post-operatoria

## **5.5 Randomizzazione**

I pazienti reclutati sono stati assegnati ad uno dei due gruppi (gruppo A sottoposto alla chirurgia laparotomica con gestione peri-operatoria tradizionale; gruppo B sottoposto alla chirurgia laparotomica con gestione peri-operatoria fast-track) secondo una lista di randomizzazione generata da un computer.

Sono state predisposte, prima del reclutamento dei pazienti, buste chiuse sigillate e numerate sequenzialmente e contenenti foglio di alluminio per renderle non penetrabili dalla luce intensa. All'interno di ogni busta era contenuta la lettera A per indicare l'attribuzione del paziente al gruppo sottoposto alla chirurgia laparotomica con gestione peri-operatoria tradizionale e la lettera B per indicare l'attribuzione del paziente al gruppo sottoposto alla chirurgia laparotomica con gestione peri-operatoria fast-track.

Tali buste sono state preparate da personale esterno alla sperimentazione ed assegnate ai pazienti in base all'ordine di reclutamento.

Il personale medico responsabile del trial non era a conoscenza del contenuto delle buste fino al momento dell'apertura di ognuna di esse.

## **5.6 Gestione ed analisi dei dati**

I dati del paziente che verranno raccolti sono costituiti da:

1. Anamnesi, recente e remota, clinica, farmacologica, chirurgica;
2. Obiettività;
3. Parametri pre-, intra- e post-operatori;
4. Esami laboratoristici e strumentali pre-, intra- e post-operatori;
5. Referto chirurgico;
6. Referto istologico;
7. Complicanze post-operatorie precoci e tardive;
8. Referto ambulatoriale a 6 mesi e ad un anno dall'intervento;
9. Questionario sul grado di soddisfazione della gestione perioperatoria.

## **5.7 Visite e Valutazioni**

Dopo la raccolta del consenso informato e la randomizzazione, ogni singolo paziente è stato sottoposto all'intervento chirurgico laparotomico previsto nell'ambito del normale percorso assistenziale ed è stata applicata una gestione peri-operatoria fast-track o tradizionale a seconda del braccio di appartenenza.

Sono quindi seguiti successivi controlli ambulatoriali dopo 4 settimane, a sei mesi e ad 1 anno, nell'ambito dei normali controlli gastroenterologici, al fine di valutare eventuali complicanze a lungo termine e la qualità di vita dei pazienti.

## **5.8 Metodi Statistici**

Tutti i dati raccolti organizzati nel database creato con SPSS Statistics v 22. La significatività delle differenze tra i due gruppi, tradizionale vs fast-track, è stata valutata con il t di Student per le variabili continue e con il test del Chi-Quadro per le variabili dicotomiche.

## **6. RISULTATI**

### **6.1 Gestione preoperatoria**

Da Gennaio 2014 a Ottobre 2016 sono stati arruolati 40 pazienti secondo i criteri di inclusione/esclusione dello studio e così suddivisi nei 2 gruppi:

GRUPPO A) 20 pazienti nel gruppo laparotomia + traditional care,

GRUPPO B) 20 pazienti nel gruppo laparotomia + fast-track.

Il GRUPPO A composto da 11 uomini e 9 donne di età compresa tra i 18 ed i 60 anni (età media 34.3) tutti ASA 2; il GRUPPO B composto da 7 uomini e 13 donne di età compresa tra i 18 ed i 66 anni (età media 38.85) tutti ASA 2.

Essendo la Malattia di Crohn caratterizzata da un'enorme variabilità di quadri clinici e trattamenti chirurgici, con i criteri di inclusione/esclusione abbiamo voluto ricreare una popolazione omogenea per localizzazione, estensione di malattia e tipo di patologia.

Tutti i pazienti sono stati selezionati nell'ambito del prericovero durante il quale è stato effettuato un colloquio congiunto con anestesista e chirurgo ed è stato fornito al paziente il materiale informativo relativo allo studio.

È stata poi verificata la comprensione dello studio da parte del paziente e quindi raccolto il consenso.

Tutti i pazienti, con nota Malattia di Crohn, presentavano alle indagini strumentali preoperatorie un'unica localizzazione a livello ileocecale per la quale era indicato un trattamento chirurgico e nessuno di essi era stato sottoposto a pregressi interventi chirurgici, questo al fine di uniformare al massimo il campione.

In relazione alla gestione preoperatoria dei pazienti appartenenti al gruppo A abbiamo osservato che 17 su 20 hanno effettuato la preparazione intestinale, tre non l'hanno assunta per intolleranza. Tutti i pazienti di questo gruppo hanno eseguito la profilassi antitromboembolica, antibiotica e la premedicazione con benzodiazepine.

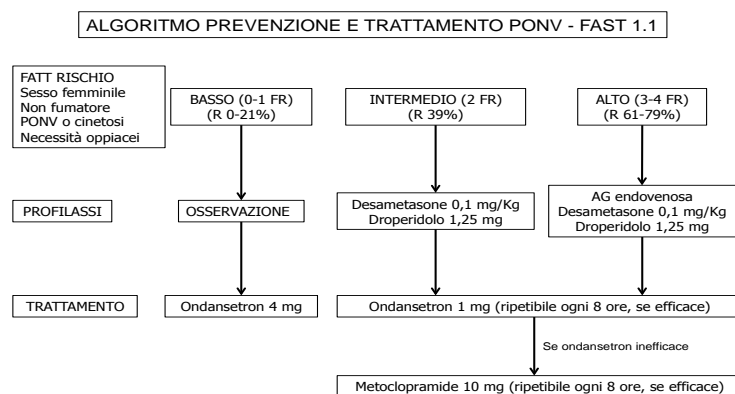
Tutti i pazienti del gruppo B hanno eseguito la profilassi antitromboembolica, non hanno eseguito la preparazione intestinale, hanno assunto il carico glucidico due ore prima dell'intervento e la profilassi antibiotica. La premedicazione con sedativi a breve durata è stata somministrata in sala operatoria per facilitare le procedure che precedono l'induzione dell'anestesia.

ITEMS PREOPERATORI GRUPPO A		ITEMS PREOPERATORI GRUPPO B	
Preparazione intestinale	85%	Nessuna preparazione intestinale	100%
Profilassi antitromboembolica	100%	Profilassi antitromboembolica	100%
Profilassi antibiotica	100%	Profilassi antibiotica	100%
Premedicazione con benzodiazepine	100%	Premedicazione con sedativi a breve durata d'azione in S.O.	100%

## 6.2 Gestione anestesiológica

Nel gruppo A gli anestesisti hanno somministrato al paziente un'anestesia generale tradizionale che non prevede particolari limitazioni. La nausea ed il vomito p.o. sono stati trattati con farmaci al bisogno.

Nel gruppo B in 19 pazienti è stato possibile posizionare il catetere epidurale medio-toracico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla cosiddetta strategia restrittiva con l'infusione perioperatoria di 1ml/kg/h di cristalloidi. L'impiego dei colloidi è stato riservato esclusivamente alla sostituzione di perdite ematiche. La nausea ed il vomito p.o. sono stati trattati seguendo l'algoritmo PONV:



ITEMS ANEATESIOLOGICI GRUPPO B	
Posizionamento catetere epidurale	95%
Strategia Restrittiva	100%

### 6.3 Gestione chirurgica

Tutti i pazienti sono stati ricoverati il giorno dell'intervento pertanto la lunghezza della degenza corrisponde alla durata della degenza postoperatoria.

I pazienti del gruppo A hanno eseguito la preparazione intestinale il giorno prima dell'intervento presso il loro domicilio; 3 di essi non ha portato a termine la preparazione per la comparsa di intolleranza, nausea e vomito.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento laparotomico di resezione ileo-cecale con confezionamento di anastomosi ileo-colica L-L meccanica ed in tutti è stato posizionato un drenaggio in doccia parietocolica destra, il sondino nasogastrico ed il catetere vescicale.

I pazienti del gruppo B non hanno eseguito la preparazione intestinale ed anch'essi sono stati sottoposti ad intervento laparotomico di resezione ileo-cecale con confezionamento di anastomosi ileo-colica L-L meccanica.

A tutti i pazienti ad inizio intervento è stato posizionato il sondino nasogastrico poi rimosso a fine intervento. Durante l'intervento è stato necessario il posizionamento di drenaggio addominale in due pazienti per l'elevato rischio di sanguinamento per meso ispessito e fragile. Il catetere vescicale, posizionato in corso di intervento è stato rimosso in tutti i pazienti in 1 giornata post-operatoria.

ITEMS CHIRURGICI GRUPPO A		ITEMS CHIRURGICI GRUPPO B	
Posizionamento sng	100%	Rimozione sng in sala operatoria	100%
Intervento di resezione ileo-cecale	100%	Intervento di resezione ileo-cecale	100%
Drenaggio addominale	100%	Nessun drenaggio addominale	90%
Catetere vescicale	100%	Catetere vescicale	100%



## **6.4 Decorso post-operatorio**

### **GRUPPO A**

La canalizzazione ai gas si è verificata in media dopo 3.3 giorni dall'intervento mentre la canalizzazione alle feci dopo 5.95 giorni. Come da gestione perioperatoria tradizionale l'assunzione di liquidi e la progressive rialimentazione è avvenuta dopo la prima canalizzazione. La mobilizzazione è avvenuta dalla prima giornata post-operatoria.

La degenza media è stata di 7.6 giorni.

Si segnalano 5 complicanze postoperatorie precoci (entro 30 giorni dalla dimissione).

Come complicanza maggiore segnaliamo la comparsa di materiale enterioco nel drenaggio addominale in IV giornata postoperatoria e successivo re intervento per deiscenza anastomotica.

Come complicanze minori segnaliamo due episodi di occlusivi il primo in corso di ricovero ed il secondo dopo 2 giorni dalla dimissione; entrambi trattati con posizionamento di SNG e terapia medica. Ulteriori due complicanze minori caratterizzate dalla comparsa di iperpiressia durante il ricovero con successivo riscontro di focolaio polmonare all'RX torace di controllo.

### **GRUPPO B**

La canalizzazione ai gas si è verificata in media dopo 2.1 giorni dall'intervento mentre la canalizzazione alle feci dopo 4.5 giorni. I pazienti sono stati mobilizzati il giorno stesso dell'intervento per almeno due ore fino ad arrivare a 6 ore in prima giornata.

Già dalla giornata dell'intervento hanno assunto liquidi e masticato chewin-gum, dalla prima giornata cibi liquidi e progressiva rialimentazione.

La degenza media è stata di 6.5 giorni.

Si segnalano 3 complicanze postoperatorie precoci (entro 30 giorni dalla dimissione). Come unica complicanza maggiore segnaliamo una raccolta ascessuale perianastomotia trattata con posizionamento di drenaggio TC guidato. Due le complicanze postoperatorie minori, una infezione di ferita chirurgica ed un episodio sub occlusivo con posizionamento di SNG.

## ITEMS DEGENZA

	Laparotomia+standard care (N=20)	Laparotomia+ fast-track (N=20)	p value
Durata ricovero (giorni + range)	7.6 (5-13)	6.5 (5-10)	0,05
Canalizzazione ai gas (GPO)	3.3 (2-6)	2.1 (1-4)	0,001
Canalizzazione alle feci (GPO)	5.95(4-10)	4.5 (3-8)	0,002

**Tabella 1,** Risultati ottenuti con valutazione della significatività tra i due gruppi.

## COMPLICANZE TOTALI PRECOCI

	Traditional care	Fast track	P value
Complicanze totali precoci	5 pazienti (25%)	3 pazienti (15%)	NS
Complicanze mediche	4 pazienti (20%) tutti trattati con terapia medica	2 pazienti (10% trattati con terapia medica)	NS
Complicanze chirurgiche	1 paziente (5%) sottoposto a reintervento per emostasi	1 pazienti (5%) trattato con terapia medica e drenaggio TC guidato	NS
Reintervento	1 paziente	0 pazienti	NS

**Tabella 2,** Risultati ottenuti con valutazione della significatività tra i due gruppi.

## COMPLICANZE MEDICHE E CHIRURGICHE

	Laparotomia + traditional care	Laparotomia + fast track
Complicanze precoci	5 pazienti (25%)	3 pazienti (15%)
Sub-occlusione	2 pazienti (10%) trattati con riposizionamento SNG	1 pazienti (5%) trattato con posizionamento SNG
Iperpiressia (>38°)	2 pazienti (10%) con riscontro di focolaio all'RX torace	1 paziente per infezione della ferita mediana (5%)
Raccolta addominale		1 paziente (5%) trattato con drenaggio TC guidato
Resezione e rifacimento anastomosi	1 paziente (5%) sottoposto a resezione e rifacimento anastomosi per deiscenza	

**Tabella 3**, Specifica delle complicanze precoci p.o.

	laparotomia + fast-track
Nessuna preparazione intestinale	100%
Nessun digiuno preoperatorio	100%
Nessun drenaggio addominale	90%
No SNG	100%
Postoperatorio libero da oppioidi	95%
Restrizione fluidi	100%
Catetere epidurale	95%
Rimozione CV in 1a giornata p.o.	100%
Precoce rialimentazione	95%
Precoce mobilizzazione	90%

**Tabella 4**, Tabella riassuntiva ITEMS gruppo B laparotomia+fast-track

<b>GESTIONE DEL PAZIENTE ARRUOLATO NEL GRUPPO A LAPAROTOMIA + GESTIONE TRADIZIONALE</b>	
<b>Pre-operatorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- preparazione intestinale</li> <li>-assunzione di liquidi fino alla mezzanotte del giorno prima dell'intervento</li> <li>-assunzione di solidi fino alla mezzanotte del giorno prima dell'intervento</li> <li>-profilassi antitrombotica il giorno prima dell'intervento</li> </ul>
<b>Sala operatoria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-intervento open</li> <li>-profilassi antibiotica</li> <li>-profilassi antinausea</li> <li>-utilizzo di ansiolitici in reparto</li> <li>-analgesia intraoperatoria a discrezione dell'anestesista</li> <li>-monitoraggio temperatura corporea</li> <li>-riscaldamento attivo dei liquidi e del paziente</li> <li>- drenaggio addominale</li> <li>-posizionamento SNG da rimuovere ad avvenuta canalizzazione</li> <li>-posizionamento catetere vescicale</li> </ul>
<b>Post-operatorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-analgesia con elastomero peridurale con oppiacei</li> <li>-integrazione analgesica con paracetamolo</li> <li>-infusione di liquidi post-operatori abituale 1500-2000ml di cristalloidi die</li> <li>-trattamento di nausea e vomito con antinausea al bisogno</li> <li>-mobilitazione del paziente in prima giornata post-operatoria (G1)</li> <li>-rimozione del catetere vescicale in 1 giornata post-operatoria (G1)</li> <li>-assunzione di liquidi e inizio della rialimentazione ad avvenuta canalizzazione</li> </ul>

<b>GESTIONE DEL PAZIENTE ARRUOLATO NEL GRUPPO B LAPAROTOMIA + FAST-TRACK</b>	
<b>Pre-operatorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-nessuna preparazione intestinale</li> <li>-assunzione di liquidi fino a 2h prima dell'intervento</li> <li>-assunzione di solidi fino a 6 ore prima dell'intervento con carico di carboidrati (800Kcal PREOP-NUTRIZIA)</li> <li>-profilassi antitrombotica il giorno prima dell'intervento</li> </ul>
<b>Sala operatoria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-intervento open/ intervento laparo</li> <li>-profilassi antibiotica</li> <li>-profilassi antinausea</li> <li>-sedazione per il posizionamento dei presidi di anestesia (arteria+peridurale)</li> <li>-peridurale</li> <li>-minima dose di oppiacei intraoperatori</li> <li>-GDT (goal directed fluid therapy) con vigileo</li> <li>-monitoraggio temperatura corporea</li> <li>-riscaldamento attivo dei liquidi e del paziente</li> <li>-nessun drenaggio addominale</li> <li>-posizionamento SNG da rimuovere a fine intervento</li> <li>-posizionamento catetere vescicale</li> </ul>
<b>Post-operatorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-analgesia con elastomero peridurale con solo anestetico locale</li> <li>-integrazione analgesica con paracetamolo</li> <li>-infusione di liquidi post-operatori (1ml/Kg/h nelle 24h, esclusi i vettori dei farmaci)</li> <li>-trattamento di nausea e vomito con zofran e plasil</li> <li>-mobilitazione del paziente dopo due ore dall'intervento (G0)</li> <li>-rimozione del catetere vescicale in 1 giornata post-operatoria (G1)</li> <li>-controllo della glicemia 4 volte/die (6-12-18-24)</li> <li>-chewin-gum G0-G1</li> <li>-assunzione di liquidi G0-G1</li> <li>-inizio della rialimentazione G1</li> </ul>

### **6.5 Decorso post-dimissione e follow-up**

Nel post-dimissione non sono state evidenziate complicanze tardive (dopo 30 giorni dalla dimissione) e nessun reingresso nei due gruppi. Non si segnalano casi di mortalità.

Sono stati programmati successivi controlli ambulatoriali dopo 4 settimane, a sei mesi con eco addome di controllo e ad 1 anno con colonscopia di controllo, nell'ambito dei normali controlli gastroenterologici, al fine di valutare eventuali complicanze a lungo termine e la qualità di vita dei pazienti.

Tutti i pazienti hanno eseguito i controlli ambulatoriali previsti. Alla conclusione del follow-up a distanza di 12 mesi dall'intervento non si sono riscontrati nei due gruppi segni di recidiva di malattia. Nel corso del controllo a 4 settimane è stato indagato il grado di soddisfazione rispetto all'adesione al protocollo; come possiamo osservare nella tabella sottostante oltre il 90% dei pazienti che hanno fatto parte del gruppo B è soddisfatto della gestione post-operatoria e la consiglierebbe ad altri pazienti.

<b>SODDISFAZIONE PAZIENTI AD UN MESE (gruppo B)</b>	SI	NO
E' soddisfatto della gestione post-operatoria?	95%	5%
La consiglierebbe ad altri pazienti?	95%	5%

**Tabella 5,** Grado di soddisfazione

## 7. DISCUSSIONE

La fast-track andrebbe meglio inquadrata nell'ambito del programma ERAS "enhanced recovery after Surgery"; con questo acronimo meglio si intuisce l'obiettivo del programma che non è ottenere una dimissione precoce del paziente chirurgico ma migliorare, anche velocizzandola, la sua riabilitazione riducendone la morbilità .

Nonostante questo programma sia supportato da solide basi scientifiche<sup>135</sup>, raramente lo si trova applicato nei reparti di chirurgia.

La gestione perioperatoria fast-track per trovare spazio nei reparti di chirurgia e potersi sostituire a pratiche chirurgiche ben consolidate necessita di un team multidisciplinare (chirurgo-anestesista-infermiere-fisioterapista) molto motivato.

Più frequentemente gli studi disponibili in letteratura riguardano la fast-track applicata alla chirurgia colo-rettale <sup>136,137,138,139,140</sup> e sono pochi gli studi riguardanti la fast-track applicata ai pazienti chirurgici affetti da Malattia di Crohn<sup>146,147</sup>.

Questi ultimi, nonostante presentino delle limitazioni ne confermano applicabilità ed efficacia.

In particolare lo studio condotto da Andersen and H.Kehlet<sup>146</sup> è uno studio prospettico non randomizzato in cui è stata applicata la gestione perioperatoria fast-track in un gruppo eterogeneo di pazienti affetti da Malattia di Crohn in cui era indicato un trattamento chirurgico open. Lo studio verteva su un unico gruppo di 32 pazienti ed il suo limite è stato confrontare i risultati con quelli di altri studi in cui il protocollo Fast-Track è stato applicato in pazienti non affetti da malattie infiammatorie croniche o in pazienti sottoposti a resezioni laparoscopiche per malattia di Crohn.

Il nostro studio prospettico randomizzato controllato in unico centro è stato condotto su una popolazione omogenea di pazienti al fine di ridurre i bias legati alla procedura chirurgica.

Nella fase del prericovero chirurgo, anestesista ed infermiere professionale dedicato hanno fornito un'informazione pre-operatoria completa, introducendo al paziente il concetto di percorso riabilitativo avanzato. Fornire al paziente tutte le informazioni circa le manovre anestesologiche e chirurgiche può diminuire la paura e l'ansia migliorando il recupero post operatorio; altrettanto importante è assicurarsi che il paziente abbia compreso le informazioni fornite e che sia motivato rispetto alle aspettative, alla gestione del dolore ed alle singole tappe che dovrà svolgere in ogni giornata post-operatoria.

Fondamentale pertanto è la corretta informazione e l'educazione dei pazienti che precede il ricovero<sup>141</sup>, numerosi sono gli studi che documentano come la compliance del paziente sia

cruciale per la riuscita del programma<sup>142,143,144,145</sup>.

La compliance da parte dei pazienti appartenenti al gruppo B è stata pari al 96.4% e la compliance dei chirurghi anch'essa ottimale. Solo nel 10% dei casi, infatti, è stato necessario posizionare il drenaggio addominale per l'elevato rischio di sanguinamento legato alla presenza di un meso ileale ispessito e fragile.

Il nostro studio ha documentato l'efficacia del protocollo fast-track, in linea con altri studi riguardanti la chirurgia coloretale<sup>137,138</sup>, in termini di più precoce canalizzazione a feci e gas, riduzione dei giorni di degenza e una più rapida mobilizzazione ed autonomizzazione del paziente. Ricordiamo che frequentemente i pazienti affetti da Malattia di Crohn che subiscono questi interventi sono pazienti giovani (età media nei nostri gruppi: 36.5 anni) che desiderano un rapido ritorno a casa ed alle attività sociali e lavorative.

In particolare la canalizzazione ai gas si è osservata 1.2 giorni prima nei pazienti appartenenti al gruppo A (laparotomia+ gestione tradizionale); allo stesso modo la canalizzazione alle feci è avvenuta 1,45 giorni prima e la dimissione circa 1.1 giorni prima nei pazienti appartenenti al gruppo B (Laparotomia+Fast-track). L'analisi statistica conferma la significatività di questi dati.

Un altro elemento che abbiamo preso in esame al fine di valutare l'affidabilità e la sicurezza del protocollo è la presenza di complicanze post-operatorie.

Sebbene il nostro campione sia rappresentato da soli 40 pazienti, suddivisi in due gruppi, ciò che è emerso è l'assenza di differenze in termini di complicanze precoci totali nei due gruppi, 5 complicanze totali nel gruppo a laparotomia+ gestione tradizionale e 3 nel gruppo B laparotomia + fast-track. Sottolineiamo inoltre, per quanto consapevoli della non significatività statistica di questo dato, come le complicanze polmonari che sono state 2 nel gruppo A laparotomia +trattamento perioperatorio tradizionale, non siano state osservate nel gruppo B. Questo confermerebbe il ruolo protettivo della gestione perioperatoria avanzata nei confronti delle complicanze cardio-polmonari<sup>148-149</sup>.

Il protocollo fast-track adottato si è inoltre dimostrato sicuro poiché similmente al gruppo tradizionale non sono state documentate complicanze tardive (oltre i 30 giorni dalla dimissione).

I controlli ambulatoriali successivi eseguiti a 6 mesi con eco-addome e ad 1 anno dall'intervento dopo colonscopia non hanno evidenziato segni di recidiva a livello dell'anastomosi ileo-colica nei due gruppi.

I dati sono confermati dall'alto grado di soddisfazione dei pazienti che interrogati ad un mese dall'intervento nel 95% si dichiara soddisfatto e consiglierebbe ad altri pazienti il protocollo fast-track.

## **8. CONCLUSIONI**

La fast-track si è dimostrata negli anni, a partire dagli anni novanta ed in particolare applicata alla chirurgia coloretta, capace di determinare un rapido recupero post-operatorio abbreviando i tempi di degenza senza aumentare la morbilità e la riospedalizzazione.

Il nostro studio ha evidenziato come la Fast-Track anche nella chirurgia della Malattia di Crohn sia applicabile, efficace e sicura.

Applicabile perché come emerge dai nostri dati la compliance è superiore al 90%.

Efficace perché ad essa si associa una più rapida canalizzazione a gas e feci, una più rapida mobilizzazione e conseguentemente una degenza più breve.

Sicura perché la sua applicazione non ha determinato un aumento delle complicanze postoperatorie a breve ed a lungo termine.

La Fast-track troverà certamente spazio nei nostri reparti di chirurgia anche in virtù del consenso riscosso tra i pazienti che, interrogati in tal senso, esprimono grande soddisfazione per il protocollo dichiarandosi disponibili a consigliarlo ad altri pazienti.



## BIBLIOGRAFIA

- [1] Molodecky et al. *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review*. Gastroenterology 2012;142:46–54.
- [2] Kumar V, Abbas A.K, Fausto N., Aster J.C, *Robbins e Cotran Pathologic Basis of disease 8/E*, Elsevier.
- [3] Laass Martin W., Roggenbuck Dirk, Conrad Karsten *Review diagnosis and classification of Crohn's disease*. Autoimmunity Reviews, V.13 (2014); 467-471.
- [4] Strober Warren, Fuss Ivan, Mannon Peter *The fundamental basis of inflammatory bowel disease* The Journal of Clinical Investigation (2007); 514-52.
- [5] Caprilli R, Cesarini M, Angelucci E, Frieri G. *The long journey of salicylates in ulcerative colitis: The past and the future*. J Crohn's Colitis 2009;3:149–156
- [6] Bantel H, Berg C, Vieth M, Stolte M, Kruis W, Schulze-Osthoff K, *Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis*. Am J Gastroenterol 2000; 95 (12): 3452-3457.
- [7] Haskò G, Szabò, C, Nèmeth ZH, Deitch EA. *Sulphalazine inhibits macrophage activation: inhibitory effects on inducible nitric oxide synthase expression, interleukin-12 production and major histocompatibility complex II expression*. Immunology 2001; 103(4):473-478.
- [8] Kaiser GC, Yan F, Polk DB. *Mesalamin blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappa B activation in mouse colonocytes*, Gastroenterology 1999; 116(3):602-609
- [9] Firwana BM, Hasan R, Chalhoub W, Ferwana M, Kang J, Aron J, Lieber J *Nephrotic syndrome after treatment of Crohn's disease with mesalamine: case report and literature review*. Avicenna J Med 2012;2:9-11
- [10] Rutgeerts P, Iofberg R, Malchow et al: *A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease*. N. Engl. J Med (1994); 331:842-5
- [11] Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. *Budesonide for induction of remission in Crohn's disease*. Cochrane database of systematic reviews (2008)
- [12] Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, et al. *Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease*. Cochrane database of systematic reviews 2009
- [13] Ekblom A, Wakefield AJ, Zack M et al: *Perinatal measles infection and subsequent Crohn disease*. Lancet (1994); 344: 508-10.
- [14] Present DH, Korelitz BI, Wisch N et al: *Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine: a long-term, randomized, double-blind study*. N Engl J Med 1981;302:981-7.
- [15] Rogler Gerhald et al. *Is there still a role for thiopurines in Crohn's disease?* Gastroenterology vol 145, issue 4, Oct 2013; 714-716
- [16] D.Present P. Rutgeeris S.Targon et al, *Infliximab for the treatment of fistulas in patient with Crohn disease* New England J. Med 340 (1999) 1398-1405
- [17] Keane J, Gershon S, Nise R., Mirabile-Levens E, et al *Tuberculosis associated with Infliximab, a tumor necrosis factor L neutralizing agent* New England J Med vol 345 No.15 Oct 11, 2001
- [18] Mizoshita T et al *Adalimumab Treatment in Biologically Naïve Crohn's Disease: Relationship with Ectopic MUC5AC Expression and Endoscopic Improvement*. Gastroenterology Research and Practice (2014)
- [19] Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K et al. *Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection*, Gastroenterology 1995; 108: 1617-21

- [20] Prantera C, Berto E, Scribano ML, Falasco G *Use of antibiotics in treatment of active Crohn's disease: experience with metronidazole and ciprofloxacin*, Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30: 602-6
- [21] Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HGM, Stricker BHC. *Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case control study*. Br Med J 2002; 324: 1306-7.
- [22] Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. *The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study*. The American Journal of Gastroenterology 2001;96:1116-22.
- [23] Sales DJ, Kirsner JB. *Prognosis of inflammatory bowel disease*. Archives of Internal Medicine 1983; 143: 294-299.
- [24] Hamilton SR, Boitnott JK, Morson BC. *Relationships of disease extent and margin lengths to recurrence of Crohn's disease after ileocolonic anastomosis*. Gastroenterology 1981; 80: 1166-1169.
- [25] Scarpa M, Angriman I, Barollo M et al. *Role of stapled and hand-sewn anastomoses in recurrence of Crohn's disease*. Hepatogastroenterology 2004; 51: 1053-1057.
- [26] Michelassi F. *Side to side isoperistaltic strictureplasty for multiple Crohn's strictures*. Diseases of the Colon and Rectum 1996; 39:: 345-349.
- [27] Fazio VW, Tjandra. *Strictureplasty for Crohn's disease with multiple long strictures*. Diseases of the Colon and Rectum 1993; 36: 71-72.
- [28] Poggioli G, Pierangeli F, Laureti S et al. *Review article: indication and type of surgery in Crohn's disease*. Alimentary pharmacology and therapeutics 2002; 16 (Suppl. 4): 59-64.
- [29] Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F et al. *A new model of strictureplasty for multiple and long stenoses in Crohn's ileitis: side-to-side diseased to disease-free anastomosis*. Diseases of Colon and Rectum. 2003; 46(1): 127-130.
- [30] Poggioli G, Stocchi L, Laureti S et al. *Conservative surgical management of terminal ileitis: side-to-side enterocolic anastomosis*. Diseases of the Colon and Rectum 1997; 40: 234-239
- [31] Poggioli G, Selleri S, Stocchi L, Laureti S, Di Simone M. et al. *Conservative surgical management of perforative Crohn's disease: side to side enteroenteric neoileocolic anastomosis*. Dis Colon Rectum 1998; 41:1577-80
- [32] Degiuli M, Mineccia M, Bertone A et al, *Outcome of laparoscopic colorectal resection* Surg Endosc (2004) 18: 427-432
- [33] Platell C, Hall J. *What is the role of mechanical bowel preparation in patients undergoing colorectal surgery?* Dis. Colon Rectum 1998; 41:875-882
- [34] Guenaga KF, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wille-Jørgensen P. *Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery [update of: Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD001544]*. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD001544.
- [35] Slim K, Vicaut E, Panis Y, Chipponi J. *Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation*. Br.J. Surg. 2004; 91:1125-1130
- [36] Bucher P, Mermillod B, Morel P, Soravia C. *Does mechanical bowel preparation have a role in preventing postoperative complications in elective colorectal surgery?* Swiss Med. Wkly. 2004; 134:69-74
- [37] Fa-Si-Oen P, Roumen R, Buitenweg J, van de Velde C, van Geldere D, Putter H, et al. *Mechanical bowel preparation or not? Outcome of a multicenter, randomized trial in elective open colon surgery*. Dis. Colon Rectum 2005; 48:1509-1516
- [38] Bucher P, Gervaz P, Soravia C, Mermillod B, Erne M, Morel P. *Randomized clinical trial*

- of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery. *Br. J. Surg.* 2005; 92:409-414
- [39] Green CR, Pandit SK, Schork MA. Preoperative fasting time: is the traditional policy changing? Results of a national survey. *Anesthesia & Analgesia* 1996; 83:123-8.
- [40] Alexander NG, Smith G. Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric contents in anesthetic practice. *Anesthesia & Analgesia* 2001; 93:494-513.
- [41] Warner MA, Warner ME, Weber JG. Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology* 1993; 78:56-62.
- [42] Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction. *Drugs* 2003; 63:649-71.
- [43] Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4):CD004423
- [44] Greenfield SM, Webster GJM, Vicary FR. Drinking before sedation. *British Medical Journal* 1997; 314:162.
- [45] American Society of Anesthesiologist task force on preoperative fasting. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: Application to healthy patients undergoing elective procedures. *Anesthesiology* 1999; 90:896-905.
- [46] Ljungqvist O, Soreide E. Preoperative fasting. *Br. J. Surg.* 2003; 9:400-6.
- [47] Olesen KL, Birch M, Bardram L, Burcharth F. Value of nasogastric tube after colorectal surgery. *Acta Chir. Scand.* 1984; 150:251-253
- [48] Petrelli NJ, Stulc JP, Rodriguez-Bigas M, Blumenson L. Nasogastric decompression following elective colorectal surgery: a prospective randomized study. *Am. Surg.* 1993; 59:632-635
- [49] Cunningham J, Temple WJ, Langevin JM, Kortbeek J. A prospective randomized trial of routine postoperative nasogastric decompression in patients with bowel anastomosis. *Can. J. Surg.* 1992; 35:629-632
- [50] Wolff BG, Pemberton JH, van Heerden JA, Beart RW, Nivatvongs S, Devine RM, *et al.* Elective colon and rectal surgery without nasogastric decompression. A prospective, randomized trial. *Ann. Surg.* 1989; 209:670-673
- [51] Colvin DB, Lee W, Eisenstat TE, Rubin RJ, Salvati EP. The role of nasointestinal intubation in elective colonic surgery. *Dis. Colon Rectum* 1986; 29:295-299
- [52] Racette DL, Chang FC, Trekell ME, Farha GJ. Is nasogastric intubation necessary in colon operations? *Am. J. Surg.* 1987; 154:640-642
- [53] Doglietto GB, Papa V, Tortorelli AP, Bossola M, Covino M, Pacelli F, *et al.* Nasojejunal tube placement after total gastrectomy: a multicenter prospective randomized trial. *Arch. Surg.* 2004; 139:1309-1313
- [54] Ibrahim AA, Abrego D, Issiah IA, Smith DW. Is postoperative proximal decompression a necessary complement to elective colon resection? *South. Med. J.* 1977; 70:1070-1071
- [55] Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307:637-642
- [56] Stallard S, Prescott S. Postoperative urinary retention in general surgical patients. *Br. J. Surg.* 1988; 75:1141-1143
- [57] Burgos FJ, Romero J, Fernandez E, Perales L, Tallada M. Risk factors for developing voiding dysfunction after abdominoperineal resection for adenocarcinoma of the rectum. *Dis. Colon Rectum.* 1988; 31:682-685

- [58] Bardram L, Funch Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet* 1995; 345 (8952):763–764.
- [59] Kehlet H. The surgical stress response: should it be prevented? *Can J Surg*. 1991 Dec;34(6):565-7.
- [60] Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78:606–17
- [61] Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after opensigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br JSurg* 1999; 86(2):227–230.
- [62] Delaney CP, Fazio VW, Senagore AJ. *et al.* ‘Fast track’ postoperative management protocol for patients with high co-morbidity undergoing complex abdominal and pelvic colorectal surgery. *Br J Surg* 2001;88:1533–8.
- [63] King PM, Blazeby JM, Ewings P. *et al.* The influence of an enhanced recovery programme on clinical outcomes, costs and quality of life after surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2006;8:506–13.
- [64] Walter CJ, Collin J, Dumville JC, Drew PJ, Monson JR. Enhanced recovery in colorectal resections: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2009 May;11(4):344-53.
- [65] Gouvas N, Tan E, Windsor A, Xynos E, Tekkis PP. Fast-track vs standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update. *Int J Colorectal Dis*. 2009 Oct;24(10):1119-31.
- [66] Eskicioglu C, Forbes SS, Aarts MA, *et al.* Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2321–9.
- [67] Maessen J, Dejong CHC, Hausel J, *et al.* A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Br J Surg* 2007; 94: 224-15231
- [68] Hendry PO, Hausel J, Nygren J, *et al.* Determinants of outcome after colorectal resection within an enhanced recovery programme. *Br J Surg* 2009;96:197–205.
- [69] Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, *et al.* Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005;24:466–77
- [70] Lassen K, Soop M, Nygren J, *et al.* Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009;144:961–9.
- [71] Milsom JW. Laparoscopic surgery in the treatment of Crohn’s disease. *Surg Clin North Am* 2005;85:25-34.
- [72] Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630–41.
- [73] Bemelman WA, Slors JF, Dunker MS, van Hogezaand RA, van Deventer SJ, Ringers J, Griffioen G, Gouma DJ. Laparoscopic- assisted vs open ileocolic resection for Crohn’s disease a comparative study. *Surg Endosc* 2000;14:721-725.
- [74] Milsom JW, Hammerhofer KA, Bohm B, Marcello P, Elson P, Fazio VW. Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs conventional surgery for refractory ileocolic Crohn’s disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1-8.
- [75] Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PH, *et al.* Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg* 2006; 93: 800–09.
- [76] Walter CJ, Collin J, Dumville JC, Drew PJ, Monson JR. Enhanced recovery in colorectal

- resections: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2009 May;11(4):344-53.
- [77] Mastracci TM, Cohen Z, Senagore A; Members of the Evidence Based Reviews in Surgery Group. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence-Based Reviews in Surgery. 24. Fast-track programs in colonic surgery. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Can J Surg.* 2008 Feb;51(1):70-2.
- [78] Gouvas N, Tan E, Windsor A, Xynos E, Tekkis PP. Fast-track vs standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Oct;24(10):1119-31.
- [79] Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, Vinall NS, Eyre-Brook IA. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Ann Surg* 2007; 245: 867–72.
- [80] Ionescu D, Iancu C, Ion D, *et al.* Implementing fast-track protocol for colorectal surgery: a prospective randomized clinical trial. *World J Surg.* 2009 Nov;33(11):2433-8.
- [81] Benoist S, Panis Y, Beaufour A, Bouhnik Y, Matuchansky C, Valleur P. Laparoscopic ileocecal resection in Crohn's disease—a case-matched comparison with open resection. *Surg Endosc* 2003;17:814-818.
- [82] Maartense S, Dunker MS, Slors FM, Cuesta MA, Pierik EG, Gouma DJ, Hommes DW, Sprangers MA, Bemelman WA. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease - a randomized trial. *Ann Surg* 2006;243:143- 149.
- [83] Tan JJY, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1-10.
- [84] Rosman AS, Melis M, Fichera A. Metaanalysis of trials comparing laparoscopic and open surgery for Crohn's disease. *Surg Endosc* 2005;19:1549-1555.
- [85] Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, Darzi AW, Tekkis PP. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc* 2006;20:1036-1044.
- [86] Duepre H-J, Senagore AJ, Delaney CP, Brady KM, Fazio VW. Advantages of laparoscopic resection for ileocecal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 605–10
- [87] Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. *Lancet.* 2008;371:791–793.
- [88] Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg.* 2008;248:189–198.
- [89] Gustafsson UO *et al.* Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clinical Nutrition* 31; (2012): 783-800.
- [90] Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *CochraneDatabase Syst Rev* 2003:CD004423.
- [91] Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology* 1999;90:896-905.
- [92] Ian Smith, Peter Kranke, Isabelle Murat, Andrew Smith, Geraldine O'Sullivan, Eldar Søreide, Claudia Spies and Bas in't Veld. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:556–569.

- [93] Walker KJ1, Smith AF. Premedication for anxiety in adult day surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD002192. doi: 10.1002/14651858.CD002192.pub2.
- [94] Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. 2007. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003843.
- [95] Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290(18):2455–2463.
- [96] Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. 2005. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004088.
- [97] Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. 2000. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001893.
- [98] Levy BF, Scott MJ, Fawcett WJ, Day A, Rockall TA. Optimizing patient outcomes in laparoscopic surgery. *Colorectal Dis* 2011; 13(Suppl 7):8–11.
- [99] Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH, Sietses C, van der Peet DL, de Lange-de Klerk ES et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg* 2012; 255(2):216–221.
- [100] Freise H, Fischer LG. Intestinal effects of thoracic epidural anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:644-48.
- [101] Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290(18):2455–2463.
- [102] Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. 2000. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001893
- [103] Popping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramer MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg* 2008; 143(10):990–999 discussion 1000
- [104] Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, Tsuji H. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg* 1988; 75(6):557–562.
- [105] Joshi GP, Bonnet F, Kehlet H. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery. *Colorec Dis* 2012;15:146-155.
- [106] Taqi A, Hong X, Mistraretti G, Stein B, Charlebois P, Carli F. Thoracic epidural analgesia facilitates the restoration of bowel function and dietary intake in patients undergoing laparoscopic colon resection using a traditional, nonaccelerated, perioperative care program. *Surg Endosc* 2007;21(2):247–252.
- [107] Carli F, Kehlet H, Baldini G, McRae K, Hemmerling T, Salinas F, Neal JM. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgery care pathways. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36-63-72.
- [108] Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine- related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011;106:292- 297.
- [109] Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining Paracetamol (Acetaminophen) with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*

- 2010;110:1170-79.
- [110] Burton T, Mittal A, Soop M. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anastomotic Dehiscence in Bowel Surgery: Systematic review and Meta-Analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2013;56:126-134.
- [111] Klein M, Gogenur I, Rosenberg J (2010) Risk of anastomotic leakage in postoperative treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ugeskr Laeger* 172(22):1660–1662
- [112] Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, Snoeijs MG, Sosef MN, Hulsewe KW et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *Br J Surg* 2012;99(5):721–727
- [113] Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT et al. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011;115:575-588.
- [114] Srinivasa S, Kahokehr AA, Yu T, Hill AG. Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg* 2011;254:183-191.
- [115] Levy BF, Fawcett WJ, Scott MJ, Rockall TA. Intraoperative oxygen delivery in infusion volume optimized patients undergoing laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery programme: the effect of different analgesic modalities. *Colorectal Dis* 2012;14(7):887–892.
- [116] Srinivasa S, Singh SP, Kahokehr AA, Taylor MH, Hill AG. Perioperative fluid therapy in elective colectomy in an enhanced recovery programme. *ANZ J Surg.* 2012 Jul-Aug;82(7-8):535-40. doi: 10.1111/j.1445-2197.2012.06122.x. Epub 2012 Jul 3.
- [117] Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008;109:723-740.
- [118] Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc* 2010;69(4):488–498.
- [119] Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, Plock J, Sigurdsson GH, Kurz A, Luzius Hildebrand L. Goal-directed Colloid Administration Improves the Microcirculation of Healthy and Perianastomotic Colon. *Anesthesiology* 2009; 110:496 –504.
- [120] Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. ‘Liberal’ vs. ‘restrictive’ perioperative fluid therapy—a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(7):843–851.
- [121] Soni N. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP): Cassandra’s view. *Anaesthesia* 2009 64(3):235–238
- [122] Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H. Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007 Mar; 51 (3): 331-40.
- [123] Høiseth LØ1, Hoff IE, Myre K, Landsverk SA, Kirkebøen KA. Dynamic variables of fluid responsiveness during pneumoperitoneum and laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012 Jul;56(6):777-86. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02641.x.
- [124] Della Rocca et al. Liberal or restricted fluid administration: are we ready for a proposal of a restricted intraoperative approach? *BMC Anesthesiology* 2014, 14:62 <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/14/62>
- [125] Apfel CC, Greim CA, Haubitzi I, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P, Roewer N. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:495–501
- [126] Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations

- between two centers. *Anesthesiology*. 1999 Sep;91(3):693-700.
- [127] Gan TJ et al. Consensus Guidelines for Managing Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62–71.
- [128] McCracken G, Houston P, Lefebvre G; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(7): 600–607.
- [129] Gan TJ et al. Society for Ambulatory Anesthesia Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2007; 105: 1615–28.
- [130] <http://www.sfar.org/article/197/prise-en-charge-des-nausees-et-vomissements-postoperatoires-ce-2007>
- [131] Putzu M, Casati A, Berti M, Pagliarini G, Fanelli G. Clinical complications, monitoring and management of perioperative mild hypothermia: anesthesiological features. *Acta Biomed*. 2007 Dec;78(3):163-9.
- [132] Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996;334(19):1209–1215.
- [133] Scott EM, Buckland R. A systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications. *AORN J* 2006;83(5):1090–1104 1107-13.
- [134] Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 1997;277(14):1127–1134
- [135] Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78:606–17.
- [136] Gatt M, Anderson AD, Rebbly BS, Hayward-Sampson P, Tring IC, MacFie J. Randomized clinical trial of multimodal optimization of surgical care in patients undergoing major colonic resection. *Br J Surg* 2005; 92:1354-1362
- [137] Ionescu D, Iancu C, Ion D, et al. Implementing fast-track protocol for colorectal surgery: a prospective randomized clinical trial. *World J Surg*. 2009 Nov;33(11):2433-8.
- [138] Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005;24:466–77
- [139] Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJHM. Fast-track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2011.issue 2. Art. No:CD007635.doi:10.1002/14651858.CD007635.pub2.
- [140] Andersen J, Kehlet H. Fast-track open ileo-colic resections for Crohn's disease. *Colorectal disease* 2005;7:394-397.
- [141] Kiecolt-Glaser JK, Page GG, Marucha PT, MacCallum RC, Glaser R. Psychological influences on surgical recovery: perspectives from psychoneuroimmunology. *Am Psychol*. 1998;53(11):1209-1218.
- [142] Halaszynski TM, Juda R, Silverman DG. Optimizing postoperative outcomes with efficient preoperative assessment and management. *Crit Care Med*. 2004; 32(4)(suppl):S76-S86.
- [143] Forster AJ, Clark HD, Menard A, et al. Effect of a nurse team coordinator on outcomes for hospitalized medicine patients. *Am J Med*. 2005;118(10):1148-1153.
- [144] Feroci F, Kroning KC, Lenzi E, Moraldi L, Borrelli A, Scatizzi M. The development of a fast-track surgery program after laparoscopic colonic surgery in a General Surgery Unit. *Minerva Chir* 2010; 65:127-136.
- [145] Ahmed J, Khan S, Lim M, Chandrasekeran T, Macfie J. Enhanced recovery after surgery protocols-compliance and variations in practice during routine colorectal surgery. *Colorectal*



- Dis 2011. Doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02856.x.
- [146] J. Andersen and H. Kehlet† Fast track open ileo-colic resections for Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2005;7,394-397.
- [147] Spinelli A, Bazzi P, Sacchi M, Danese S, Fiorino G, Malesci A, Gentilini L, Poggioli G, Montorsi M. Short-term outcomes of laparoscopy combined with enhanced recovery pathway after ileocecal resection for Crohn's disease: a case-matched analysis. *J Gastrointest Surg.* 2013 Jan;17(1):126-32; discussion p.132. doi: 10.1007/s11605-012-2012-5. Epub 2012 Sep 5.
- [148] Anderson ADG, McNaught CE, MacFie J, Tring I, Barker P, Mitchell CJ. Randomised clinical trial of multimodality optimisation and standard perioperative surgical care. *Br J Surg* 2003;90:1497–504.17
- [149] Basse L, Raskov H, Jakobsen DH, et al. Accelerated post-operative recovery programme after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. *Br J Surg* 2002;89:446–53