

Obravnavna bolnikov s Crohnovo boleznijo in perianalnimi fistulami

Management of patients with Crohn's disease and perianal fistulae

Gregor Norčič*

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2022; 1: 77–82

Ključne besede: perianalne fistule, crohnova bolezen, multidisciplinarni pristop

Key words: perianal fistula, Crohn's disease, multidisciplinary approach

IZVLEČEK

Perianalne fistule predstavljajo hudo breme za bolnike s crohnovo boleznijo. Obstajajo številne metode kirurškega zdravljenja fistul, ki se med seboj razlikujejo po pričakovani uspešnosti zdravljenja in nevarnosti povzročitve iatrogene analne inkontinence. Vstavitev setona se uporablja predvsem v akutni obravnavi oziroma v primeru novonastalih perianalnih fistul. Za definitivno oskrbo fistul je največ izkušenj s formacijo endorektalnega režnja in s tehniko LIFT, zelo obetavna se zdi metoda zdravljenja z aplikacijo matičnih celic. Rezultati zdravljenja so bistveno boljši z multidisciplinarnim pristopom in kombinacijo sistemske terapije ter lokalnega kirurškega zdravljenja.

ABSTRACT

Perianal fistulae pose a huge burden to patients with Crohn's disease. Surgical techniques described for the treatment of this condition differ regarding their expected efficacy and incidence of iatrogenic faecal incontinence. Seton drains are mainly used in the acute setting. Endorectal advancement flaps and LIFT are frequently used for definitive fistula closure. Very promising results are also shown with mesenchymal stem cell treatment. Treatment results are significantly better with multidisciplinary approach when appropriate systemic medical treatment and local surgery are combined.

*doc. dr. Gregor Norčič, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: gregor.norcic@kelj.si

UVOD

Perianalne fistule so ena izmed značilnih manifestacij perinealne oblike crohnove bolezni in po podatkih iz literature prizadenejo več kot 20 % vseh bolnikov s to boleznijo. Pri več kot 10 % bolnikov so celo prva manifestacija crohnove bolezni. (1, 2) Pri perianalnih fistulah gre za nenormalno povezavo med svetlino črevesa in kožo perineja s pridruženo sekrecijo gnojave ali fekulente vsebine. Prisotnost perianalnih fistul izrazito neugodno vpliva na kakovost življenja bolnika, na njegovo samopodobo in seksualno življenje. Perianalne fistule lahko vodijo do nastanka perianalnega abscesa in posledično do razvoja sepse, ki lahko vitalno ogrozi bolnika. Po drugi strani pa se lahko v več kot 10 let prisotni kronično perianalni fistuli razvije tudi rakava rašča. (3)

Osnova za zdravljenje perianalnih fistul je njihova natančna opredelitev. Diagnoza se največkrat postavi klinično, za potek fistulnega kanala pa je potrebna slikovna preiskava bodisi endoskopski UZ (EUZ) ali MRI male medenice. Glede na potek fistulnega kanala in število ustij fistulo klasificiramo bodisi v skladu s Parksovo klasifikacijo, ki fistule deli na suprasfinkterne, transsfinkterne, intrasfinkterne in ekstrasfinkterne ali pa v skladu s klasifikacijo ameriškega gastroenterološkega združenja (AGA) na enostavne in kompleksne. O kompleksnih fistulah govorimo, če je prisotnih več fistulnih ustij, če fistula poteka skozi mišico zapiralko, v primerih pridruženega abscesa ali proktitisa. (4)

Pri bolnikih s crohnovo boleznijo so v večini primerov prisotne kompleksne fistule. Zaradi kompleksne narave fistul, osnovne sistemske bolezni, nevarnosti povzročitve analne inkontinence s kirurškim posegom in možnosti slabega celjenja ran je zdravljenje perianalnih fistul pri crohnovih bolnikih zelo zahtevno in terja multidisciplinarni pristop. (5)

ZDRAVLJENJE V AKUTNI FAZI

Prva manifestacija perianalne fistule pri crohnovi bolezni je neredko perianalni absces. Vodilni simp-

tom je bolečina v predelu perineja v povezavi s povišano telesno temperaturo. Glede na lokacijo abscesa lahko diagnozo včasih postavimo že s kliničnim pregledom, pogosto pa je potrebna še ustrezna slikovna diagnostika. V akutni fazi je to največkrat CT abdomna, redko MRI male medenice ali EUZ. Terapija izbora je kirurška drenaža abscesa. Po drenaži abscesa pogosto pride do nastanka perianalne fistule.

V primeru ugotovljene crohnove bolezni in na novo nastale perianalne fistule je praviloma indicirana postavitev Setona. Pri setonu gre za inertno zanko postavljeno skozi fistulni kanal in anus, katere osnovni namen je zagotovitev dobre drenaže po fistuli in s tem preprečitev nastanka oziroma ponovitve perianalnega abscesa. S posledično epitelizacijo fistulnega kanala je do neke mere olajšana tudi definitivna oskrba fistule.

DEFINITIVNA OSKRBA FISTULE

Cilj definitivne oskrbe perianalne fistule je prenehanje sekrecije po fistuli, zacelitev fistulnega kanala ob čim manjši iatrogeni poškodbi mišice zapiralko in posledični analni inkontinenci. Pri izbiri metode zdravljenja je potrebno upoštevati tudi patofiziološki mehanizem nastanka fistule. Pri crohnovi bolezni je to etiološko ne povsem pojasnjen dereguliran vnetni proces ki izvira iz sluznice črevesa, pri katerem igrajo pomembno vlogo celice in citokini imunskega sistema in tudi črevesna mikroflora.

Iz navedenih razlogov je pri perianalnih fistulah tradicionalno veljala relativna zadržanost s klasičnimi kirurškimi tehnikami, prednost je imel konzervativni pristop, poizkusi sistemskega zdravljenja in minimalno invazivne lokalne kirurške tehnike.

Medikamentozna terapija

Od zdravil, ki jih uporabljamo z zdravljenje sistemske crohnove bolezni so se nesteroidni antirevmatiki in steroidi izkazali za neučinkovite pri zdravljenju perianalnih fistul. Minimalni vpliv na perianalne fistule imajo sicer tudi antibiotiki, vendar jih še vedno

pogosto uporabljamo, ker se je ciprofloksacin v kombinaciji z infliximabom izkazal bolje od same monoterapije z infliximabom. Za slednjega so sicer v okviru študij dokazali zacelitev fistul v 38–55 % po 4 tednih oziroma v 39 % po 54 tednih zdravljenja (6, 7).

Seton

Seton dren igra ključno vlogo v začetni fazi zdravljenja novoodkrite perianalne fistule predvsem v času indukcije sistemske terapije oziroma njene prilagoditve. V tem času seton preprečuje nastanek perianalnega abscesa in posledičnih septičnih zapletov. Jasno pa je, da se ob vstavljenem setonu fistula ne more zaceliti. V preteklosti se je zaradi slabih rezultatov drugih kirurških tehnik in nevarnosti iatrogene analne inkontinence sicer uveljavilo dolgotrajno zdravljenje s setonom. V okviru PISA študije pa so dokazali, da je kronično stanje s setonom povezano s precej zapleti in terapevtskimi reintervencijami, zato njeni rezultati govorijo proti dolgotrajnemu zdravljenju s setonom. (8) Najprimernejši trenutek odstranitve setona trenutno ni določen, logično se pa zdi, da je potrebno počakati učinek sistemske terapije.

Fibrinsko lepilo

Uporaba fibrinskega lepila za zdravljenje perianalnih fistul se je zaradi svoje minimalne invazivnosti zdela zelo obetavna tehnika. Rezultati francoske prospektivne randomizirane študije na 34 bolnikih so kazali na 38 % klinično remisijo po 8 tednih. (9) V retrospektivni analizi 119 bolnikov pa so po enem letu ugotavljali klinično remisijo v 45,4 % primerov. (10)

Fistulni čepki

Podobno kot fibrinsko lepilo tudi fistulni čepki niso povezani z nevarnostjo iatrogenih poškodb mišice zapiralke. Poročana uspešnost zdravljenja v študijah je zelo različna. Pri bolnikih s crohново boleznijo je načeloma še nižja kot v primerih kriptoglandularnih fistul. Tako so v okviru randomizirane študije pri 54 bolnikih ugotavljali 31,5 % incidenco zacelitve fistul

po 12 tednih. (11) V drugi študiji so ugotavljali 38 % incidenco zacelitve fistul po 110 mesecih. (12)

FiLaC (angl. 'Fistula Laser Closure')

Uporaba laserske koagulacije fistulnega kanala pri crohnovi bolezni se je v posameznih študijah na majhnem številu bolnikov izkazala za relativno učinkovito. Po enem letu so pri skupini 13 tako zdravljenih bolnikov opisovali 69,3 % učinkovitost metode. (13) V drugi študiji so pri 22 bolnikih opažali 55 % incidenco zapore fistul po 7,1 mesečnem sledenju. (14)

VAAFT (angl. 'Video-assisted anal fistula treatment')

Izkušenj z uporabo endoskopije fistulnih kanalov je malo, še posebej pri fistulah povezanih s crohново boleznijo. Pri tej metodi se fistulni kanal pokoagulira, notranje fistulno ustje pa oskrbi s prešitjem ali endorektalnim reženjem. Doprinos endoskopije same k zacelitvi fistule je zato težko oceniti. V eni izmed redkih študij so sicer poročali o 82 % učinkovitosti metode pri 11 bolnikih po 9 mesecih, vendar so kar 4 od teh bolnikov imeli tudi stomo. (15)

LIFT (angl. 'Ligation of the intersphincteric fistula tract')

Tehnika ligature fistulnega kanala v intersfinkternem prostoru je bila zasnovana za kriptoglandularne fistule in bi naj bila v osnovi povezana z majhno nevarnostjo analne inkontinence. Rezultati uspešnosti te tehnike pri bolnikih s fistulami zaradi crohнове bolezni se med posameznimi študijami precej razlikujejo. Tako so v okviru metaanalize, v katero je bilo zajetih tudi 64 bolnikov s crohново boleznijo, ocenili 53 % učinkovitost tehnike, incidenca analne inkontinence po posegu pa je bila ocenjena na 1,6 %. (16) V okviru retrospektivne kohortne analize pa so pri 19 bolnikih ugotavljali kar 89,5 % učinkovitost te tehnike. (17)

Fistulotomija/ Fistulektomija

Glede na kompleksno naravo perianalnih fistul pri Crohnovi bolezni, fistulotomija le redko pride v poštev zaradi velike nevarnosti analne inkontinence. Fistulektomija je prav tako povezana z večjo nevarnostjo analne inkontinence. Podatkov o izolirani rabi tehnike pri fistulah povezanih s Crohnovo boleznijo je malo, večinoma se uporablja v kombinaciji z endorektalnim režnjem.

Endorektalni reženj

Pri tej tehniki formiramo reženj rektalne sluznice v obliki črke U z vrhom v predelu notranjega fistulnega ustja in bazo v predelu rektuma, ki mora biti vsaj dvakrat širša od višine režnja. Reženj nato potegnemo preko prešitega notranjega fistulnega ustja in ga s posameznimi šivi fiksiramo na analno sluznico distalno od ustja fistule. Uspešnost opisane tehnike se v poročilih različnih avtorjev precej razlikuje. Tako so v okviru multicentrične retrospektivne analize identificirali 39 bolnikov s perianalnimi fistulami ob Crohnovi bolezni in ugotavljali primarno zacelitev fistule po posegu v 80,5 % primerov. (18) V okviru metaanalize objavljene literature so avtorji na podlagi podatkov o 64 bolnikih s perianalnimi fistulami in Crohnovo boleznijo ocenili 61 % incidenco zacelitev fistule po posegu. Incidenca analne inkontinence po posegu je bila ocenjena na 7,8 %. (16)

Matične celice

Novi koncept zdravljenja perianalnih fistul pri Crohnovi bolezni predstavlja lokalna aplikacija mezenhimskih matičnih celic. S to metodo, ki je bila razvita posebej za fistule v sklopu Crohnove bolezni, poizkušamo ugodno vplivati na dereguliran vnetni proces v črevesni steni. V okviru prospektivne randomizirane multicentrične študije so pri 107 bolnikih, zdravljenih s to metodo, po 52 tednih ugotavljali klinično remisijo pri 59,2 % bolnikov v primerjavi s 41,6 % v kontrolni skupini. (19) Pri manjši seriji 11 bolnikov so avtorji ugotavljali celo 72,7 % zacelitev fistul po medianem 41,5 tedenskem sledenju. (20) Prav tako

pri 11 bolnikih so v drugi ustanovi ugotavljali 66,7 % incidenco zacelitev po medianem obdobju sledenja v trajanju 14,3 mesecev (21).

Začasna kolostoma/ proktektomija

V primeru hude oblike perinealne prizadetosti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ob odpovedi naštetih oblik zdravljenja kot skrajna kirurška možnost v poštev pride tudi naprava stome. Le-ta je lahko začasna v upanju na pomiritev vnetja v izključenem delu črevesa. V metaanalizi literature s 556 bolniki pred letom 2015 avtorji ugotavljajo 63,8 % začetno izboljšanje simptomov v predelu perineja po napravi začasne stome. Do zapore začasne stome pa je prišlo zgolj pri 16,6 % bolnikov. Pri 41,6 % bolnikov je bila potrebna definitivna odstranitev danke (t. i. proktektomija) z dokončno formacijo stome. (22) V okviru multicentrične študije 97 primerov naprave stom, od katerih jih je bilo 68 začasnih, 29 pa dokončnih s proktektomijo, so izboljšanje perinealne simptomatike ugotavljali v 53 % pri začasnih in 83 % pri dokončnih stomah. Zaradi ne ozdravitve, ponovitve bolezni ali drugih razlogov je bilo na koncu analize brez stome zgolj 21 % bolnikov, ki so imeli napravljen začasno stomo. (23) Pri analizi 103 bolnikov, pri katerih je bila zaradi hude oblike perinealne bolezni napravljena proktektomija, so slabo celjenje rane po šestih mesecih opažali pri 58,3 % bolnikov, po dvanajstih mesecih pa pri 39,8 % bolnikov (24).

RAZPRAVA

O najprimernejših kirurških tehnikah za zdravljenje perianalnih fistul pri Crohnovi bolezni je na podlagi podatkov iz literature težko zaključiti zaradi dejstva, da gre v večini primerov za majhne skupine bolnikov po eni strani, po drugi strani pa se podatki različnih avtorjev za enako tehniko precej razlikujejo. Četudi gre praktično za enake kirurške tehnike, ki jih uporabljamo tudi za zdravljenje kriptoglandularnih fistul, izkušenj iz tovrstnih publikacij, ki jih je sicer precej več, zaradi različne etiopatogeneze bolezni ne moremo enostavno prenašati na Crohnovo bolezen. Ključna merila tehnike izbora so njena uspe-

šnost, izkazana v okviru kakovostne klinične študije na bolnikih s crohново boleznijo, majhna nevarnost povzročitve iatrogene analne inkontinence in čim manjša kirurška travma perineja zaradi tveganja dolgotrajnega celjenja ran pri crohnovih bolnikih.

Po aktualnih priporočilih strokovnega združenja za kronične vnetne črevesne bolezni glede kirurške terapije perianalnih fistul pri crohnovi bolezni največ dokazov govori za endorektalni reženj, LIFT in uporabo mezenhimske matične celice. Uporaba fibrinskih lepil je možna čeprav je učinkovitost zdravljenja zelo omejena, medtem ko uporabe fistulnih čepkov ne priporočajo. V skrajnih in trdovratnih primerih perinealne bolezni pa je indicirana formacija stome, lahko tudičasne, čeprav je verjetnost ozdravitve in ponovne zapore stome pričakovati zgolj pri manjšem deležu bolnikov, pri mnogih pa je potrebna proktotomija (25).

Zdravljenje perianalnih fistul pri crohnovi bolezni je zelo zahtevno zaradi sistemske narave osnovne bolezni. Dokazano je, da je kombinacija več metod zdravljenja bolj uspešna kot izoliran kirurški pristop (26). Najboljše rezultate je zato mogoče doseči z multidisciplinarnim pristopom in dobrim sodelovanjem z lečečimi specialisti ob upoštevanju konkretne individualne situacije na strani bolnika (6).

V akutni fazi bolezni je nesporno indicirana kirurška drenaža eventualno prisotnih abscesov in postavitve setona. Nato sledi uvedba optimalne sistemske terapije in po do doseženih terapevtskih učinkih odstranitev setona. V primeru vztrajanja fistule je smiselni poizkus njene definitivne oskrbe. Najpogosteje uporabljena kirurška tehnika je endorektalni reženj, ki pa je v primeru vnetja sluznice črevesa težko izvedljiv, prav tako je ta tehnika povezana z omembe vredno nevarnostjo povzročitve iatrogene analne inkontinence. Nevarnost slednje je nekoliko manjša pri tehniki LIFT, ki pa se zdi tudi nekoliko manj učinkovita. Dokazano učinkovitost izkazuje metoda zdravljenja z lokalno aplikacijo matične celice, ki je povezana z zanemarljivo nevarnostjo povzročitve analne inkontinence. Določen delež bolnikov pa bo

vsej moderni sistemski in kirurški terapiji navkljub zaradi hude in trdovratne perinealne oblike bolezni potreboval proktotomijo. (27)

ZAKLJUČEK

Kirurško zdravljenje perianalnih fistul pri crohnovi bolezni je zelo zahtevno zaradi sistemske narave osnovne bolezni in nevarnosti povzročitve analne inkontinence. Kljub različnim opisanim kirurškim tehnikam je za uspeh zdravljenja skoraj bolj kot izbor posamezne tehnike pomembno dobro multidisciplinarno sodelovanje in ustrezna kombinacija sistemske medikamentozne terapije ter lokalnega kirurškega zdravljenja. Ne glede na to je zacelitev fistul mogoče pričakovati pri dobri polovici bolnikov, pri preostalih pa se bodo fistule ponavljale. Pri nekaterih bolnikih s hudo perinealno prizadetostjo kot zadnja možnost pride v poštev proktotomija z napravo dokončne stome.

Literatura

1. Zhao M, Lo BZS, Vester-Andersen MK, Vind I, Bendtsen F, Burisch J. A 10-Year Follow-up Study of the Natural History of Perianal Crohn's Disease in a Danish Population-Based Inception Cohort. *Inflammatory bowel diseases*. 2019; 25(7):1227–36.
2. Lightner AL. Perianal Crohn's Disease. *Diseases of the colon and rectum*. 2020; 63(8):1023–6.
3. Yamamoto T, Kotze PG, Spinelli A, Panaccione R. Fistula-associated anal carcinoma in Crohn's disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2018; 12(9):917–25.
4. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003; 125(5):1508–30.
5. Panes J, Reinisch W, Rupniewska E, Khan S, Forns J, Khalid JM, et al. Burden and outcomes for complex perianal fistulas in Crohn's disease: Systematic review. *World journal of gastroenterology*. 2018; 24(42):4821–34.
6. Gece KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2014; 63(9):1381–92.
7. Kotze PG, Shen B, Lightner A, Yamamoto T, Spinelli A, Ghosh S, et al. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. *Gut*. 2018; 67(6):1181–94.
8. Wasmann KA, de Groof EJ, Stellingwerf ME, D'Haens GR, Ponsioen CY, Gece KB, et al. Treatment of Perianal Fistulas in Crohn's Disease, Seton Versus Anti-TNF Versus Surgical Closure Following Anti-TNF [PISA]: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Crohn's & colitis*. 2020; 14(8): 1049–56.

9. Grimaud JC, Munoz-Bongrand N, Siproudhis L, Abramowitz L, Sénéjoux A, Vitton V, et al. Fibrin glue is effective healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010; 138(7):2275–81. e1.
10. Vidon M, Munoz-Bongrand N, Lambert J, Maggiori L, Zeitoun JD, Corte H, et al. Long-term efficacy of fibrin glue injection for perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2020.
11. Senejoux A, Siproudhis L, Abramowitz L, Munoz-Bongrand N, Desseaux K, Bouguen G, et al. Fistula Plug in Fistulising Ano-Perineal Crohn's Disease: a Randomised Controlled Trial. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016; 10(2):141–8.
12. Aho Fält U, Zawadzki A, Starck M, Bohe M, Johnson LB. Long-term outcome of the Surgisis® (Biodesign®) anal fistula plug for complex cryptoglandular and Crohn's fistulas. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2021; 23(1):178–85.
13. Wilhelm A, Fiebig A, Krawczak M. Five years of experience with the FiLaC laser for fistula-in-ano management: long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol*. 2017; 21(4):269–76.
14. Alam A, Lin F, Fathallah N, Pommaret E, Aubert M, Lemarchand N, et al. FiLaC® and Crohn's disease perianal fistulas: a pilot study of 20 consecutive patients. *Tech Coloproctol*. 2020; 24(1):75–8.
15. Schwandner O. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) combined with advancement flap repair in Crohn's disease. *Tech Coloproctol*. 2013; 17(2):221–5.
16. Stellingwerf ME, van Praag EM, Tozer PJ, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS open*. 2019; 3(3):231–41.
17. van Praag EM, Stellingwerf ME, van der Bilt JDW, Bemelman WA, Gecse KB, Buskens CJ. Ligation of the Intersphincteric Fistula Tract and Endorectal Advancement Flap for High Perianal Fistulas in Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Crohn's & colitis*. 2020; 14(6):757–63.
18. Roper MT, Trinidad SM, Ramamoorthy SL, Parry LA, Lopez NE, Khaitov S, et al. Endorectal Advancement Flaps for Perianal Fistulae in Crohn's Disease: Careful Patient Selection Leads to Optimal Outcomes. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2019; 23(11):2277–84.
19. Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(5):1334–42. e4.
20. Cabalzar-Wondberg D, Turina M, Biedermann L, Rogler G, Schreiner P. Allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease: A case series. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2021; 23(6):1444–50.
21. Schwandner O. Stem cell injection for complex anal fistula in Crohn's disease: A single-center experience. *World journal of gastroenterology*. 2021; 27(24):3643–53.
22. Singh S, Ding NS, Mathis KL, Dulai PS, Farrell AM, Pemberton JH, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015; 42(7):783–92.
23. McCurdy JD, Reid J, Yanofsky R, Sinnathamby V, Medawar E, Williams L, et al. Fecal Diversion for Perianal Crohn Disease in the Era of Biologic Therapies: A Multicenter Study. *Inflammatory bowel diseases*. 2021. Epub ahead of print.
24. Grant RK, Elosua-González A, Bouri S, Sahnan K, Brindle WM, Dilke SM, et al. Prognostic factors associated with unhealed perineal wounds post-proctectomy for perianal Crohn's disease: a two-centre study. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2021; 23(8):2091–9.
25. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis*. 2020; 14(2):155–68.
26. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RK, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014; 40(7):741–9.
27. Lee JL, Yoon YS, Yu CS. Treatment Strategy for Perianal Fistulas in Crohn Disease Patients: The Surgeon's Point of View. *Ann Coloproctol*. 2021; 37(1):5–15.