

Colitis ulcerosa, akut svær

Forfattere og korrespondance

Mette Lehmann Andersen, Christian Lodberg Hvas (tovholder); Jens Kjeldsen; Torben Knudsen; Anders Tøttrup; Ida Vind
Korrespondance

Christian Lodberg Hvas, overlæge, ph.d.
Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V
Aarhus Universitetshospital
Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C
Tlf. +45 7846 2800
E-mail christian.hvas@auh.rm.dk

Status

Guideline første gang godkendt:	19.02.2010
Første udkast til revision:	15.03.2016
Diskuteret på Hindsgev:	27.08.2016
Revideret guideline:	16.03.2016
Guideline skal revideres senest	16.03.2022

Indledning

Afgrænsning af emnet

Denne vejledning gælder akut svær colitis ulcerosa hos voksne.

Baggrund

Cirka 15% af patienter med colitis ulcerosa udvikler i sygdomsforløbet akut svær colitis ulcerosa med risiko for kolektomi. Iværksættelse af relevant medicinsk behandling samt klare definitioner for utilstrækkeligt behandlingsrespons og behov for kirurgi er afgørende for at holde mortalitetsraten under 1%.

Definition

Akut svær colitis ulcerosa (*acute severe ulcerative colitis, ASUC*): Seks eller flere blodige afføringer per døgn, associeret med én eller flere af følgende parametre: Temperatur over 37.8°C, puls over 90, forhøjet CRP, Hæmoglobin nedsat til under 75% af nedre referenceværdi (1-3).

Quick-guide, akut svær colitis ulcerosa

Undersøgelser ved indlæggelse

1. Klinisk undersøgelse, blodtryk, puls, temperatur.
2. Biokemi: Hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, C-reaktivt protein (CRP), albumin, natrium, kalium, kreatinin, karbamid, ALAT, basiske fosfataser, forprøver m.h.p. eventuel medicinsk rescue behandling (se nedenfor).
3. CT oversigt abdomen: ved kolondilatation bør patienten vurderes sammen med kirurg.
4. Fæcesundersøgelse for tarmpatogene bakterier og *Clostridium difficile*, samt parasitter hvis relevant.
5. Eventuelt sigmoideoskopi (uden forudgående udrensning).

Indlæggelse

1. Information af patient om medicinsk og kirurgisk behandlingsregime.
2. Højdosis intravenøs glukokortikoid: 1-1,5 mg methylprednisolon/kg legemsvægt.
3. Antibiotikabehandling ved mistanke om bakterielle komplikationer.
4. Lavmolekylært heparin i tromboseprofylaktisk dosis.
5. Korrektion af elektrolytforstyrrelser.

Monitorering

1. Daglig vurdering ved speciallæge.
2. Måling af blodtryk, puls og temperatur tre gange i døgnet, hyppigere ved forværring.
3. Daglig vægt.
4. Skema til registrering af afføringshyppighed, konsistens, blodtilblanding og –grad, evt. afføringsmængde.
5. Daglig klinisk undersøgelse af abdomen, gerne i samarbejde med kirurg.
6. Daglige blodprøver: CRP, hæmoglobin, leukocytter, albumin, natrium, kalium, kreatinin.
7. Oversigt over abdomen (OOA) på vid indikation. Ved kolondilatation defineret som colon transversum med diameter på mindst 5,5 cm overflyttes patienten til kirurgisk afdeling.
8. Sigmoideoskopi, herunder CMV diagnostik, overvejes.

Behandlingsmål

Vurdering af behandlingsrespons sker efter 3 døgns behandling; den beror på en samlet vurdering af kliniske og biokemiske markører. Der skelnes mellem

1. Komplet respons: 3 eller færre afføringer per døgn uden blod og normalisering af CRP
2. Partielt respons
3. Intet respons: flere end 8 afføringer per døgn eller 3-8 afføringer/døgn og CRP>45 mg/l

Medicinsk rescue behandling

Ved partielt respons efter 3-5 dage kan infliximab eller ciclosporin gives som medicinsk rescue behandling, i overensstemmelse med lokal praksis.

- Infliximab: Hvis infliximab (5 mg/kg) vælges, følges DSGH klinisk guideline for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF (<http://dsgb.dk/home/guidelines>). Infliximab er kontraindiceret ved latent tuberkulose, hjerteinsufficiens NYHA klasse III og IV og demyeliniserende sygdom.
- Ciclosporin: Hvis ciclosporin (2 mg/kg) foretrækkes, skal der foreligge analyse af s-cholesterol og s-magnesium forud for behandlingen.

Uanset medicinsk behandlingsvalg fortsætter monitorering og observation af patienten. Patienten skal forblive indlagt indtil sikkert klinisk og biokemisk respons på behandlingen.

Kirurgisk behandling

- Subakut kolektomi med ileostomi foretages ved medicinsk behandlingssvigt af akut svær colitis ulcerosa. Med subakut menes operation indenfor 24-36 timer.
- Akut kolektomi med ileostomi foretages ved svær blødning, perforation eller toxisk megacolon.

Glukokortikoidbehandling i forbindelse med operation

- Hvis steroidbehandling er påbegyndt præoperativt, eller hvis patienten har modtaget steroid mere end 3 uger de seneste 6 måneder, anbefales steroidparaply peroperativt og de første 3 postoperative dage.
- Videre steroidbehandling afhænger af varigheden af steroidindgift præoperativt. Ved behandlingsvarighed ≥ 3 uger de forudgående 6 måneder gives 25 mg prednisolon dagligt fra 4. postoperative dag, og dosis nedtrappes over de følgende uger. Ved steroidbehandling i <3 uger gennem de forudgående 6 måneder gives ikke steroid efter 3. postoperative dag ved ukompliceret forløb.

Evidensniveau (EL) og rekommentationsgrad (RG) for kliniske rekommandationer

Evidensniveau (*evidence level, EL*) og rekommentationsgrad (*recommendation grade, RG*) er vurderet efter Oxford centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (2009) (www.cebm.net).

Rekommandation	EL	RG
Primær behandling af akut svær colitis ulcerosa er højdosis glukokortikoid	1b	A
Behandling med metronidazol eller ciprofloxacin påvirker ikke forløbet	1b	A
Venøs tromboemboli forekommer 2-3 gange hyppigere ved IBD end hos baggrundsbefolkningen og er især associeret til aktiv sygdom og hospitalsindlæggelse.	1b	A
Lavmolekylært heparin i tromboseprofylaktisk dosis påbegyndes hos alle patienter med akut svær colitis ulcerosa og fortsættes så længe patienten er indlagt.	2b	B
Monitorering omfatter måling af vitale parametre tre gange i døgnet, samt daglig registrering af afføringshyppighed og blodtilblanding, vægt, palpation af abdomen. Biokemisk monitorering. Oversigt over abdomen på vide indikationer.	2b	B
Hos patienter med akut svær colitis ulcerosa, der har utilstrækkelig effekt af højdosisbehandling med glukokortikoid kan behandling med infliximab eller ciclosporin overvejes.	1a	A
Subakut kolektomi med ileostomi foretages ved medicinsk behandlingssvigt af akut svær colitis ulcerosa. Med subakut menes operation indenfor 24-36 timer.	2c	B
Akut kolektomi med ileostomi foretages ved svær blødning, perforation eller toksisk megacolon.	2c	B
I særlige tilfælde kan man foretage proktokolektomi.	3a	C
Toppen af rektumstumpen kan enten blindlukkes eller lægges frem distalt i laparotomici-catricen blindlukket eller som mukøs fistel.	2c	B
Hvis toppen af rektumstumpen blindlukkes, anbefales det at lægge et tykt kateter i rektum i de første 5 postoperative døgn for at modvirke risikoen for blow-out af rektumtoppen.	3a	C
Kolektomi med ileostomi kan udføres som åben procedure eller laparoskopisk.	2b	B
Patienter over 60 år med akut svær colitis ulcerosa udgør en særlig truet gruppe, hvor beslutninger om behandling bør træffes tidligt. Det er vigtigt at identificere patienter, der ikke kan bringes i sikker remission tidligt, således at kolektomi kan udføres inden dag 7.	2c	B
Hvis steroidbehandling er institueret præoperativt, eller hvis patienten har modtaget steroid gennem mere end 3 uger indenfor de seneste 6 måneder anbefales steroidparaply perope-	2c	B

rativt og de første 3 postoperative dage.		
Ved behandlingsvarighed ≥ 3 uger de forudgående 6 måneder gives 25 mg prednisolon daglig fra 4. postoperative dag med nedtrapning over de følgende uger. Ved steroidbehandling i < 3 uger de foregående 6 måneder gives ikke steroid efter 3. postoperative dag ved ukompliceret forløb.	4	D

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning er afsluttet 16. januar 2016.

Søgeord i Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov): severe ulcerative colitis*; steroid*, prednisolon*, oral*, intravenous*, iv* medical treatment; infliximab; ciclosporine; Prednisolone; surgical treatment; adrenal insufficiency, laparoscopy.

Emneopdelt gennemgang

Problemstilling 1

Medicinsk initialbehandling

Højdosis glukokortikoidbehandling har været anvendt i mere end 50 år (2) og har nedsat mortaliteten drastisk. Behandlingen gives intravenøst, men sammenlignende studier med peroral behandling foreligger ikke. Supplerende behandling med ciprofloxacin eller metronidazol har ikke ændret det kliniske forløb, men kan tillægges ved mistanke om bakteriel komponent (4,5). Det er uafklaret, hvorvidt supplerende peroral eller rektal 5-ASA behandling ændrer forløbet.

Kliniske rekommandationer

- Primær behandling af akut svær colitis ulcerosa er højdosis glukokortikoid (EL 1b, RG A)
- Behandling med metronidazol eller ciprofloxacin påvirker ikke forløbet (EL 1b, RG A)

Problemstilling 2

Tromboseprofylakse

Risiko for venøs tromboemboli er 2-3 gange øget ved inflammatorisk tarmsygdom i forhold til baggrundsbefolkningen og forekommer med en incidens på 2-6 per 1000 personår (6-12). De hyppigste kliniske præsentationer er dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) (13). Tromboemboliske events er især relateret til aktiv sygdom og forekommer hos både indlagte og ambulante (9,13-15).

Der foreligger ikke kliniske studier, der specifikt har belyst anvendelsen af tromboseprofylakse hos patienter akut svær colitis ulcerosa. På grund af den øgede hyppighed af tromboemboliske komplikationer ved aktiv IBD og hospitalsindlæggelse og den generelle effekt af medicinsk tromboseprofylakse anbefales det at give lavmolekylært heparin i tromboseprofylaktisk dosis til alle patienter indlagt med akut svær colitis ulcerosa (16-18). Med baggrund i en kendt, øget risiko for venøs tromboemboli kan fortsættelse af medicinsk tromboseprofylakse efter udskrivning overvejes.

Nye orale antikoagulantia (NOAK) er ikke validerede til brug ved inflammatoriske tilstande og indebærer en mulig øget risiko for gastrointestinal blødning. Der kan derfor ikke gives særlig anbefaling om anvendelse af NOAK som tromboseprofylakse.

Kliniske rekommandationer

- Venøs tromboemboli forekommer 2-3 gange hyppigere ved IBD end hos baggrundsbefolkningen og er især associeret til aktiv sygdom og hospitalsindlæggelse (EL 1, RG A).
- Lavmolekylært heparin i tromboseprofylaktisk dosis påbegyndes hos alle patienter med akut svær colitis ulcerosa og fortsættes så længe patienten er indlagt (EL 2b, RG B).

Problemstilling 3

Monitorering

Daglig klinisk undersøgelse af abdomen er hensigtsmæssig til evaluering af direkte ømhed og slipømhed. Monitorering sker optimalt i fællesskab med abdominalkirurg mhp. timing af eventuel kolektomi. Daglige blodprøver anvendes som redskab til objektivisering af ændringer i sygdommens forløb/sværhedsgrad. CRP og albumin er fundet prædiktive for outcome (19-21) eventuelt i kombination med kliniske parametre. Herudover sikrer daglige blodprøver mulighed for korrekt væske- og elektrolytkorrektion.

Puls og temperatur indgår i Truelove og Witts kriterier for akut svær colitis ulcerosa (2). Disse kriterier er grundlaget for patientinklusion i de fleste studier vedrørende akut svær colitis ulcerosa. Målingen af vitale parametre kan endvidere objektivisere forværring, hvilket særligt er værdifuldt hos patienter som fremtræder upåvirkede i forhold til den reelle sværhedsgrad af sygdommen. Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ ved indlæggelsen er associeret med en 5-9 gange øget sandsynlighed for kolektomi (19). Reduktion af afføringshyppighed og blodtilblanding samt ændring af konsistens mod mere formet afføring, reflekterer behandlingsrespons.

Registrering af afføringshyppighed har prædiktiv værdi, idet en afføringsfrekvens på 3. dagen af højdosis steroidbehandling på >8 per døgn eller 3-8 afføringer per døgn i kombination med CRP > 45 mg/l er associeret med 85% sandsynlighed for kolektomi under samme indlæggelse (20).

Klinisk praksis er at anvende oversigt over abdomen på vid indikation (særligt meteorisme og ømhed og enhver forværring) mhp. tidlig detektion af eventuel kolondilatation. CT-oversigt kan herudover bidrage til vurdering af sygdomsudbredning. Endoskopi, herunder diagnostik for cytomegalovirus (CMV), kan vejlede ved valg af behandlingsstrategi, men der foreligger ikke prospektive studier om anvendelsen af endoskopi til monitorering.

Kliniske rekommandationer

- Monitorering omfatter måling af vitale parametre tre gange i døgnet, samt daglig registrering af afføringshyppighed og blodtilblanding, vægt, palpation af abdomen. Biokemisk monitorering. Oversigt over abdomen udføres på vid indikation (EL 2b, RG B).

Problemstilling 4a

Medicinsk rescue behandling

Hvis komplet respons til glukokortikoidbehandling defineres som ≤ 3 afføringer uden blod på dag syv, har man i tidligere undersøgelser fundet, at ca. 40% af behandlede patienter opnår dette resultat, ca. 30% opnår et partielt respons på behandlingen, mens den resterende andel havde behov for operation (2,20,22,23). Blandt patienter, hvor der ikke er tegn på klinisk respons indenfor 3-5 dage, defineret ved et fald i CRP eller en klinisk bedring (20) under højdosis glukokortikoidbehandling, overvejes akut kolektomi eller medicinsk rescue behandling.

Effekt af medicinsk rescue behandling er belyst for infliximab og ciclosporin (24). De gennemførte randomiserede undersøgelser både for infliximab og ciclosporin er baseret på et beskedent antal patienter.

Infliximab som rescue behandling ved ASUC:

I den eneste større randomiserede, placebokontrollerede undersøgelse i ASUC randomiserede man efter 3 hele dages behandling med højdosis glukokortikoid patienter der havde et fulminant colitis indeks (25) >8 til infliximab eller placebo. Patienter, der ikke opfyldte dette kriterium, fortsatte med uændret medicinsk behandling, men opfyldte de efter 5, 6, eller 7 dages behandling et Seo indeks >150 blev de på dette senere tidspunkt randomiseret til infliximab eller placebo (26). Signifikant flere patienter behandlet med placebo (14/21) end patienter behandlet med en enkelt infusion infliximab 5 mg/kg legemsvægt (7/24), havde behov for kolektomi indenfor tre måneder, men effekten var begrænset til den gruppe af patienter der blev randomiseret dag 6, 7 eller 8. Tre års follow-up af de patienter, der undgik kolektomi viste at 50% af de infliximab behandlede patienter var kolektomerede på det tidspunkt versus 76% af de placebobehandlede (27).

Infliximab-behandling i denne patientkategori er ikke ukompliceret, og opportunistiske infektioner udgør det største problem. Infliximab er kontraindiceret ved latent tuberkulose, hjerteinsufficiens NYHA klasse III og IV og demyeliniserende sygdom. Inden opstart af infliximab følges DSGH klinisk guideline "Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa", 2014, (<http://dsgh.dk/home/guidelines>)

Ciclosporin som rescue behandling ved ASUC

Den initiale undersøgelse af ciclosporin (4 mg/kg legemsvægt som infusion) dokumenterede en betydelig behandlingseffekt idet 9 af 11 patienter (82%) behandlet med ciclosporin responderede på behandling mens ingen af de 9 patienter der fik placebo havde effekt (28). Senere studier i en patientpopulation, hvor ikke alle var forbehandlet med højdosis glukokortikoid dokumenterede at ciclosporindosis på 2 mg/kg legemsvægt var tilstrækkelig (29).

Langtidseffekten af ciclosporin fra ukontrollerede og kontrollerede undersøgelser viser at 70-80% af patienter behandlet med ciclosporin responderer og undgår kolektomi i det akutte forløb. Efter cirka tre år er dette reduceret til 50% og opfølgning i op til syv år har vist yderligere behov for kolektomi (30-32). Bivirkninger ved ciclosporin kan være alvorlige og dødsfald under behandlingen er beskrevet. Bivirkningerne inkluderer krampeanfald, elektrolytforstyrrelser, opportunistiske infektioner, og nefrotoxicitet, hvor nyrefunktionslidelser

og hypocholesterolæmi er direkte kontraindikationer (3,33). Disse problemer har begrænset en udbredt anvendelse af ciclosporin.

Valg af medicin rescue behandling

Der foreligger således kun få undersøgelser der med randomiseret, placebokontrolleret og kontrolleret studie-design har belyst medicinsk rescue behandling ved ASUC. Derimod foreligger der en lang række retrospektive opgørelser, observationsundersøgelser og meta-analyser, der belyser effekten, risikoen for bivirkninger og behovet for kolektomi efter rescue behandling. Et randomiseret ublindet sammenlignende studie fra 2012 viste, at der ikke var forskel mht. behandlingssvigt på behandling med ciclosporin 2 mg/kg legemsvægt efterfulgt af peroral behandling i 98 dage eller infliximab uge 0, 2 og 6 (34). Hvorvidt ciclosporin og infliximab giver anledning til et øget antal postoperative komplikationer er kun belyst i retrospektive undersøgelser (35,36).

Beslutning om medicinsk rescue behandling og valg af præparat må tages efter nøje overvejelse og grundig information af patienten og må også bero på erfaring med de enkelte lægemidler på de afdelinger, der behandler patienter med svær ASUC. Sygdomsvarighed af colitis ulcerosa, igangværende immunosuppressiv behandling (mindre effekt af ciclosporin ved allerede azathioprinbehandlede patienter), co-morbiditet og alder kan indgå i overvejelserne om, hvorvidt man skal anbefale rescue behandling og kirurgi.

Efter start på medicinsk rescue behandling er det vigtigt, at den kliniske og biokemiske tilstand vurderes dagligt. Patienter, der modtager rescue behandling, bør følges indtil de har opnået sikkert klinisk respons. I det sammenlignende studie af ciclosporin og infliximab fandt man at klinisk respons blev opnået efter 4-5 dages rescue behandling. Patienter hvis tilstand forværres trods rescue behandling bør opereres. Et intensiveret behandlingsregime med infliximab har været foreslået, men der er endnu kun beskedne dokumentation for effekten af dette (37).

Kliniske rekommandationer

- Hos patienter med akut svær colitis ulcerosa, hvor der efter 3 fulde døgn's højdosis glukokortikoid behandling er partielt respons, overvejes behandling med infliximab eller ciclosporin (EL 1a, RG A).

Problemstilling 4b

Kirurgisk behandling

Det er vigtigt at gøre sig klart, at akut svær colitis ulcerosa er en alvorlig og potentielt livstruende sygdom, selv i moderne tid (38,39). Tidligere var mortaliteten høj efter akut kolektomi (40). Et væsentligt fremskridt i behandlingen opstod da Goligher og kolleger erkendte, at tidlig kirurgi var afgørende ved medicinsk behandlingssvigt (41,42).

Akut (emergency) operation for colitis ulcerosa er indiceret ved toksisk megacolon, perforation, fulminant colitis og svær blødning. Fulminant colitis er defineret som: >10 blodige afføringer dagligt (alle med blod), T_p >37,5°, puls>90, transfusionsbehov, colon dilatation og abdominal distension og ømhed (43). Med akut menes plads på første ledige operationsstue.

Patienter med medicinsk behandlingssvigt ved akut svær colitis ulcerosa kan oftest opereres subakut, det vil sige enten samme dag som beslutningen er truffet, eller måske dagen efter. Det er således sjældent nødvendigt at foretage operationen om natten. Det bemærkes, at et studie fandt øget mortalitet, hvis kolektomien blev foretaget senere end dag 6 efter påbegyndt medicinsk behandling (38). Samme studie viste også, at mortaliteten var øget med mere end en faktor 2 på hospitaler med lavt (<4) eller medium (4-11) antal kolektomier pr år, og lavt hospitalsvolumen var en uafhængig prædiktiv faktor for postoperativ mortalitet i multivarians analysen. Der findes ingen forklaring på dette forhold, og en mulig årsag er en suboptimal behandlingserfaring for den samlede gastroenterologiske/kirurgiske service på sygehuse med lavt volumen.

Når beslutningen om operation er truffet vil man i reglen foretage kolektomi med ileostomi og med efterladelse af rektum. Denne procedure bringer patienten i klinisk remission, og man kan ophøre med immunsupprimerende behandling og trappe ud af systemisk steroidbehandling (se nedenfor). Rektum er ganske vist så godt som altid inflammeret, og ca. en tredjedel af patienterne har efterfølgende blodig sekretion fra rektumstumpen (44). Denne inflammation kan behandles med lokal virkende 5-ASA præparat (45). Det bemærkes, at hvis indikationen for kolektomien var svær blødning, vil man fortsat kunne se signifikant blødning fra rektumstumpen hos en mindre procentdel (46). Akut kolektomi kan udføres som åben procedure eller laparo-

skopisk. Der er ikke udført randomiserede studier til sammenligning af åben versus laparoskopisk kolektomi, men i case-matched, kontrollerede studier ser der ikke ud til at være forskel i forekomsten af postoperative komplikationer (47,48) efter åben eller laparoskopisk adgang. Et større studie påviste kortere periode med postoperativ paralyse og kortere hospitalsindlæggelse efter laparoskopisk kolektomi (49). En anden væsentlig fordel ved at proceduren udføres laparoskopisk er, at det øger sandsynligheden for, at en efterfølgende pouch-anlæggelse kan foregå med minimal invasiv teknik (laparoskopisk/ robotassisteret/transanalt). Ud over en væsentlig kosmetisk gevinst medfører et samlet kirurgisk tilbud med minimal invasiv teknik også en bevarelse af kvindelig fertilitet (50,51).

Udvalgte patienter kan tilbydes definitiv procedure i form af proktokolektomi med ileostomi (51). Dette kan tilsyneladende foretages med samme morbiditet og mortalitet som kolektomi med ileostomi (47). Fordelen er naturligvis, at patienten undgår efterfølgende problemer med sekretion fra rektumstumpen og risiko for cancerudvikling, men man skal være opmærksom på, at proktokolektomi med ileostomi udelukker senere anlæggelse af ileoanalt reservoir. Desuden er proktokolektomi med ileostomi et stort indgreb, som kun bør foretages, hvis patienten ikke er for alment medtaget. Der er påvist øget risiko for postoperative komplikationer og reoperation, hvis proktokolektomi udføres på patienter, som er i højdosis steroidbehandling (52). Man har også erfaring med proktokolektomi og samtidig anlæggelse af ileoanalt reservoir i den akutte situation (53), men generelt må det frarådes på grund af risiko for pouch-relaterede komplikationer (54).

Mange patienter får senere enten fjernet rektum (proktectomi) eller får fjernet rektum med anlæggelse af ileoanalt reservoir. Det anbefales, at man ved kolektomien ikke deler arteria rektalis superior eller bevæger sig ind i det mesorektale plan, idet dette vanskeliggør senere dissektion i området medførende øget risiko for beskadigelse af de præsakrale, sympatiske nerver. Ligeledes anbefales bevarelse af arteria ileocolica, idet man herved har bevaret en arteriel arkadeforsyning af terminale ileum. Dette muliggør, at den ene af arkadens grene vil kunne deles for at opnå ekstra længde på et ileoanalt reservoir (55,56). Der kan dog være særlige omstændigheder, hvor man må dele arteria ileocolica. For det første har man ved adipøse patienter ofte svært ved at trække en ileostomi frem på grund af det tykke mesenterium. Her kan det være nødvendigt at dele arterien. Desuden er det teknisk simplere ved laparoskopisk kolektomi at dele arterien centralt, og dette udgør heller ikke nogen risiko for iskæmi af terminale ileum, idet denne forsynes gennem terminale gren af arteria mesenterica superior. Som anført skal man blot gøre sig klart, at man ved at dele arteria ileocolica ikke har mulighed for at dele terminale gren af mesenterica superior ved pouchanlæggelsen.

Der er ikke enighed om hvorvidt omentet skal fjernes eller bevares ved kolektomien. Der findes kun et enkelt studie, hvor problemstillingen er undersøgt. Ambroze og kolleger fra Mayo Clinic fandt, at der var øget forekomst af pouch-relaterede infektioner i en gruppe af patienter, hvor omentet var fjernet i forbindelse med enten pouch anlæggelse eller kolektomi sammenlignet med en gruppe, hvor det var bevaret (57). Forekomsten af mekanisk ileus var ens i de to grupper. Fortalere for omentektomi fremhæver, at man ved pouchkonstruktion er mindre besværet af omentadhæranter til tyndtarmen når omentet er fjernet ved kolektomien.

Rektumstumpen kan i mange tilfælde blindlukkes (i litteraturen benævnt Hartmann's lukning) (58-60), men medfører en vis risiko for blow-out og bækken absces. For at modvirke dette anbefaler nogle forfattere anlæggelse af rektalt dræn de første postoperative dage til dekompression af rectum (59). Alternativt kan den orale ende af tarmen, i praksis vil dette være distale sigmoideum, bringes ud som en mukøs fistel (44). Fordelen anføres at være lavere risiko for bækken absces og lettere bækkendissektion ved efterfølgende operation (fx pouch anlæggelse). Det kan også anbefales at placere den orale, blindlukkede ende af tarmen subcutant distalt i såret (61). Der findes ingen evidens for hvilken behandling, der er associeret med laveste morbiditet, og der er fordele og ulemper ved hver af de beskrevne metoder. Man skal være opmærksom på, at længden af det efterladte segment af rektosigmoideum ikke har betydning for sværhedsgraden af symptomer fra stumpen postoperativt (62). Således vil det være et kirurgisk skøn hvorledes rektumstumpen håndteres.

Kliniske rekommandationer

- Subakut kolektomi med ileostomi foretages ved medicinsk behandlingssvigt af akut svær colitis ulcerosa. Med subakut menes operation indenfor 24-36 timer (EL 2c, RG B).
- Akut kolektomi med ileostomi foretages ved svær blødning, perforation eller toxisk megacolon (EL 2c, RG B).
- I særlige tilfælde kan man foretage proktokolektomi (EL 3a, RG C).
- Toppen af rektumstumpen kan enten blindlukkes eller lægges frem distalt i laparotomicatricen blindlukket eller som mukøs fistel (EL 2c, RG B).
- Hvis toppen af rektumstumpen blindlukkes, anbefales det at lægge et tykt kateter i rektum i de første 5 postoperative døgn for at modvirke risikoen for blow-out af rektumtoppen (EL 3a, RG C).

- Kolektomi med ileostomi kan udføres som åben procedure eller laparoskopisk (EL 2b, RG B).

Problemstilling 5

Håndtering af akut svær colitis ulcerosa hos ældre (patienter over 60 år)

Der findes ikke specifikke anbefalinger for håndtering af akut svær colitis ulcerosa hos patienter over 60 år. Vi ved fra danske registerdata, at 18,4% af patienter over 60 år døde efter akut kolektomi i perioden fra 1996-2010 (63). Dette kunne være et argument for at give disse patienter alle muligheder for at undgå kolektomi, herunder anvendelse af rescue behandling til patienter, som ikke responderer på steroid. Imidlertid taler andre faktorer imod en aggressiv medicinsk behandling. Rescue behandling med infliximab eller ciclosporin er mediant 4-5 dage om at inducere et sikkert respons (34). Hvis man forud for dette har været behandlet med højdosis steroid i minimum 3 døgn betyder det, at man først er i stand til at afgøre, om patienten er på vej i remission efter minimum 7-8 dage. Tidsfaktoren har betydning, idet mortaliteten mere end fordobles, hvis der går mere end 7 dage fra indlæggelse til kolektomi (64). For patienter, der har været indlagt med colitis ulcerosa, er det desuden i to store populationsbaserede studier vist, at den gruppe, som udskrives uden operation, har en overdødelighed i de følgende år (65,66) – et fund, som kun var statistisk signifikant for patienter over 50 år i det ene af studierne (65). Man kender ikke årsag (erne) til overdødeligheden, men det er et faktum, at op mod en tredjedel af de patienter, som udskrives efter behandling af svær colitis med steroid og infliximab/cyclosporin fortsat er sygdomsaktive efter 3 måneder, uden at dette har ført til operation (34). Omend komplikationer til rescue behandling ikke er belyst specifikt ved behandling af ældre patienter, er der beskrevet en øget frekvens af alvorlige komplikationer generelt i forbindelse med behandling med anti-TNF- α lægemidler hos denne patientgruppe (67). Dette forhold bør erindres, når behandlingen overvejes til ældre patienter med svær colitis ulcerosa.

Klinisk rekommendation

- Patienter over 60 år med akut svær colitis ulcerosa udgør en særlig truet gruppe, hvor beslutninger om behandling bør træffes tidligt. Det er vigtigt at identificere patienter, der ikke kan bringes i sikker remission tidligt, således at kolektomi kan udføres inden dag 7 (EL 2c, RG B).

Problemstilling 6

Per- og postoperativ steroidbehandling

For patienter, som skal gennemgå større kirurgisk indgreb (som f.eks kolektomi), og som er behandlet med steroid i mere end 3 uger indenfor de seneste 3-12 måneder, anbefales steroidparaply (68-70). Der findes imidlertid forskellige dosisbefalinger, og flere forfattere anfører, at anbefalede doser i lærebøger overskrider det nødvendige (69-72). På baggrund af samlet vurdering af den tilgængelige evidens kan følgende regime anbefales (EL 4, RG B):

	Dosis hydrocortison (Solu-Cortef®)	Bemærkninger
Ved anæstesiens indledning	100 mg	
Operationsdøgnet	50 mg hver 8. time	
2. postoperative døgn	50 mg hver 8. time	Højere dosis ved sepsis, reoperation eller andre komplikationer
3. postoperative døgn	50 mg x 2	
Fra 4. postoperative døgn hos patienter, der har været steroidbehandlet i ≥ 3 uger	Tabl prednisolon 25 mg x 1	Nedtrappes med 5 mg hver 5. dag til 10 mg dgl er nået. Derefter med 2½ mg hver 5. dag til 0

Interessekonflikter

Mette Lehmann Andersen: Ingen.

Christian Lodberg Hvas: Ingen.

Jens Kjeldsen: Ingen.

Torben Knudsen: Advisory board Ferring, Tillotts, MSD, Abbvie, Takeda.

Anders Tøttrup: Ingen.

Ida Vind: Advisory board Jansen-Cilag og Tillotts.

Referencer

1. Stange EF, Travis SP. The European consensus on ulcerative colitis: new horizons? *Gut* 2008; 57:1029-31.
2. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2:1041-8.
3. Seah D, De CP. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:482-513.
4. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27:1210-2.
5. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:971-4.
6. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53:542-8.
7. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85:430-4.
8. Isene R, Bernklev T, Hoie O, et al. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49:820-5.
9. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011; 60:937-43.
10. Tan VP, Chung A, Yan BP, Gibson PR. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28:1095-113.
11. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:953-62.
12. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, et al. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014; 8:469-79.
13. Papay P, Miehsler W, Tilg H, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7:723-9.
14. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375:657-63.
15. Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:174-86.
16. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:381S-453S.
17. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014; 146:835-48.
18. Bryant RV, Jairath V, Curry N, Travis SP. Thrombosis in inflammatory bowel disease: are we tailoring prophylaxis to those most at risk? *J Crohns Colitis* 2014; 8:166-71.
19. Benazzato L, D'Inca R, Grigoletto F, et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis* 2004; 36:461-6.
20. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38:905-10.
21. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975; 16:579-84.

22. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1:1067-70.
23. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:103-10.
24. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. *Am J Gastroenterol* 2016.
25. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:831-5.
26. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128:1805-11.
27. Gustavsson A, Jarnerot G, Hertervig E, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:984-9.
28. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1841-5.
29. van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125:1025-31.
30. Actis GC, Fadda M, David E, Sapino A. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2007; 7:13.
31. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1587-92.
32. Moskovitz DN, Van AG, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:760-5.
33. Sternthal MB, Murphy SJ, George J, et al. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:937-43.
34. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1909-15.
35. Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1436-40.
36. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007; 204:956-62.
37. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:330-5.
38. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, et al. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 134:680-7.
39. Roberts SE, Williams JG, Yeates D, Goldacre MJ. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *BMJ* 2007; 335:1033.
40. Koudahl G, Kristensen M. Postoperative mortality and complications after colectomy for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1976; 37:117-22.
41. Goligher JC, De Dombal FT, Graham NG, Watkinson G. Early surgery in the management of severe ulcerative colitis. *Br Med J* 1967; 3:193-5.
42. Goligher JC, Hoffman DC, De Dombal FT. Surgical treatment of severe attacks of ulcerative colitis, with special reference to the advantages of early operation. *Br Med J* 1970; 4:703-6.
43. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334:841-8.

44. Carter FM, McLeod RS, Cohen Z. Subtotal colectomy for ulcerative colitis: complications related to the rectal remnant. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:1005-9.
45. Mayberry JF, Balfour TW, Long RG. Inflammation in the rectal stump: the role of 5-amino salicylic acid suppositories. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:119-20.
46. Robert JH, Sachar DB, Aufses AH, Jr., Greenstein AJ. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. *Am J Surg* 1990; 159:550-5.
47. Seshadri PA, Poulin EC, Schlachta CM, Cadeddu MO, Mamazza J. Does a laparoscopic approach to total abdominal colectomy and proctocolectomy offer advantages? *Surg Endosc* 2001; 15:837-42.
48. Marceau C, Alves A, Ouaisi M, et al. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery* 2007; 141:640-4.
49. Gu J, Stocchi L, Remzi FH, Kiran RP. Total abdominal colectomy for severe ulcerative colitis: does the laparoscopic approach really have benefit? *Surg Endosc* 2014; 28:617-25.
50. Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, et al. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012; 256:1045-8.
51. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, et al. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013; 258:275-82.
52. Balachandran R, Tottrup A. Safety of Proctocolectomy for Ulcerative Colitis Under Elective and Non-Elective Circumstances: Preoperative Corticosteroid Treatment Worsens Outcome. *Dig Surg* 2015; 32:251-7.
53. Binder SC, Miller HH, Deterling RA, Jr. Emergency and urgent operations for ulcerative colitis. The procedure of choice. *Arch Surg* 1975; 110:284-9.
54. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Risk factors for ileoanal J pouch-related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2002; 235:207-16.
55. Martel P, Blanc P, Bothereau H, Malafosse M, Gallot D. Comparative anatomical study of division of the ileocolic pedicle or the superior mesenteric pedicle for mesenteric lengthening. *Br J Surg* 2002; 89:775-8.
56. Thirlby RC. Optimizing results and techniques of mesenteric lengthening in ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Surg* 1995; 169:499-502.
57. Ambroze WL, Jr., Wolff BG, Kelly KA, et al. Let sleeping dogs lie: role of the omentum in the ileal pouch-anal anastomosis procedure. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:563-5.
58. Brady RR, Collie MH, Ho GT, et al. Outcomes of the rectal remnant following colectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2008; 10:144-50.
59. Karch LA, Bauer JJ, Gorfine SR, Gelernt IM. Subtotal colectomy with Hartmann's pouch for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:635-9.
60. Wojdemann M, Wettergren A, Hartvigsen A, et al. Closure of rectal stump after colectomy for acute colitis. *Int J Colorectal Dis* 1995; 10:197-9.
61. Ng RL, Davies AH, Grace RH, Mortensen NJ. Subcutaneous rectal stump closure after emergency subtotal colectomy. *Br J Surg* 1992; 79:701-3.
62. Ozuner G, Strong SA, Fazio VW. Effect of rectosigmoid stump length on restorative proctocolectomy after subtotal colectomy. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1039-42.
63. Tottrup A, Erichsen R, Svaerke C, Laurberg S, Srensen HT. Thirty-day mortality after elective and emergency total colectomy in Danish patients with inflammatory bowel disease: a population-based nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012; 2:e000823.
64. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, et al. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 134:680-7.
65. Bewtra M, Newcomb CW, Wu Q, et al. Mortality associated with medical therapy versus elective colectomy in ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 163:262-70.

66. Roberts SE, Williams JG, Yeates D, Goldacre MJ. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *BMJ* 2007; 335:1033.
67. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:30-5.
68. Jabbour SA. Steroids and the surgical patient. *Med Clin North Am* 2001; 85:1311-7.
69. Salem M, Tainsh RE, Jr., Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 1994; 219:416-25.
70. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002; 287:236-40.
71. Hannig KE, Poulsen PL, Tonnesen EK, Grove EL. Anbefalinger for supplerende glukokortikoid til operationspatienter i peroral steroidbehandling. *Ugeskr Laeger* 2012; 174:3155-9.
72. Yong SL, Coulthard P, Wrzosek A. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD005367.