

Akut svær colitis ulcerosa (ASUC)

Forfattere og korrespondance

Nynne Nyboe Andersen, Johan Burisch; Anne-Mette Haase; Michael Dam Jensen; Jens Kjeldsen, Lone Larsen (tovholder); Ole Thoracius-Ussing

Korrespondance:

Lone Larsen, overlæge, ph.d., klinisk lektor
Afdeling for Medicinske Mave- og Tarmsygdomme
Aalborg Universitetshospital
Hobrovej 18-22
9000 Aalborg
Email: lone.larsen@rn.dk

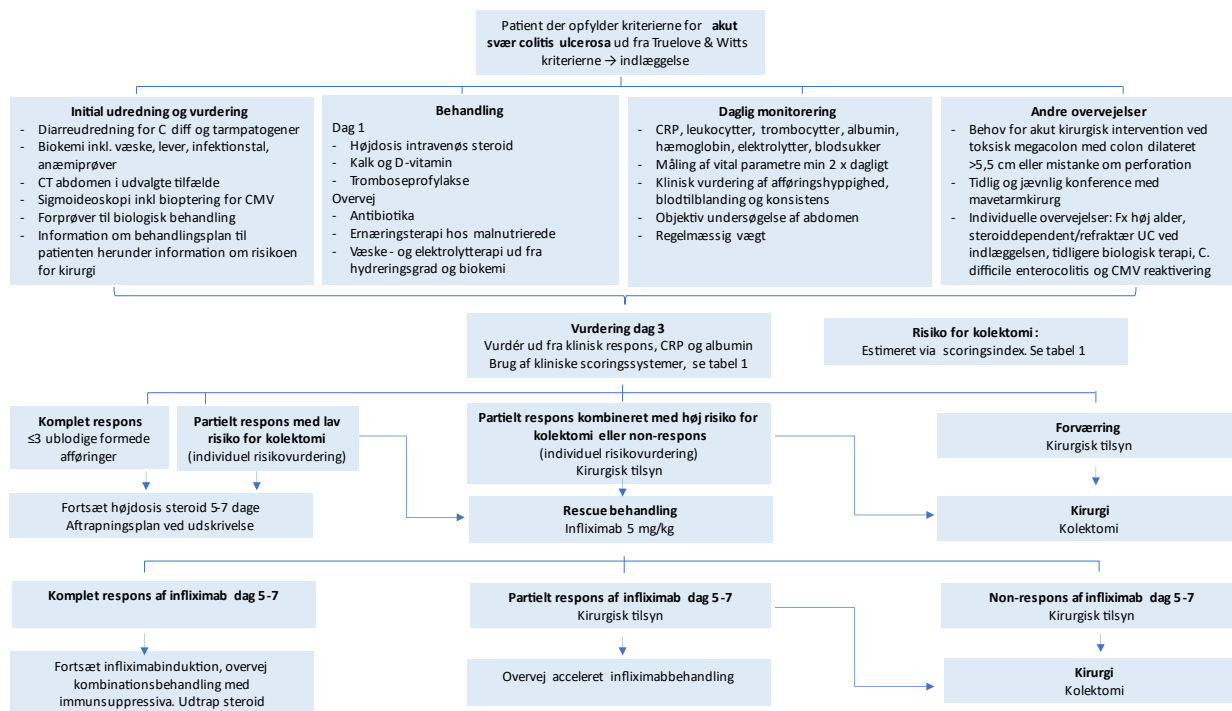
Status

Guideline godkendt første gang: 19.02.2010
Revideret guideline: 30.01.2023
Guideline skal revideres senest: 30.01.2028

Afgrænsning af emnet

Denne vejledning gælder akut svær colitis ulcerosa hos voksne.

Quick-guide



Indledning

Baggrund

Denne guideline omhandler håndteringen af akut svær colitis ulcerosa (UC). Det er en vigtig tilstand at kunne identificere, at kunne behandle og som ubehandlet er forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet. En del rekommandationer omkring håndteringen af denne tilstand hviler på et lavt evidensniveau, og for en del af problemstillingerne foreligger der ikke klinisk kontrollerede undersøgelser. Denne guideline afspejler derfor i højere grad evidens fra kohorte-undersøgelser og internationale guidelines fremfor klinisk kontrollerede og randomiserede undersøgelser. Dette bør tages i betragtning, når man behandler den enkelte patient med ASUC.

Definitioner

ASUC:	Akut svær colitis ulcerosa
UC:	Colitis ulcerosa
IBD:	Inflammatorisk tarmsygdom
CMV:	Cytomegalovirus
EBV:	Epstein-Barr-virus
UCEIS:	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
DVT:	Dyb venetrombose
LE:	Lungeemboli
LMWH:	Lavmolekylært heparin
DOAK:	Direkte orale antikoagulantia
IPAA:	Ileal Pouch-Anal Anastomosis
CDI:	Clostridioides difficile infektion

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Vurdering af evidensniveau (EL, 1-5) og rekommandationsgrad (RG, A-D) følger Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001) http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels

Litteratur søgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet 28.04.2022 i PubMed og Embase: "ulcerative colitis", "severe acute", "steroids", "infliximab", "tofacitinib", "prednisolon" med supplerende søgning 05.07.2022 for "Ultrasonography", "Preoperative", "Pregnancy", "Aged"

Diagnostik og monitorering

Indledende diagnostik

Akut svær colitis (eng: acute severe ulcerative colitis, ASUC) er en potentielt livstruende tilstand hos UC-patienter med svær inflammatorisk aktivitet samt systemisk påvirkning. Cirka 25 % af patienter med UC vil få behov for indlæggelse i løbet af de første 5 år efter diagnosen er stillet^{1,2}. Diagnosen ASUC stilles efter de såkaldte *modified Truelove and Witts criteria*: >6 blodige afføringer per dag og systemisk påvirkning med mindst én af følgende: temperatur >37.8°C, puls >90, hæmoglobin <6.5 mmol/L eller CRP >30 mg/L³. Patienter med UC, der præsenterer sig med ovenstående bør indlægges mhp. videre diagnostik og behandling.

Indledende undersøgelser

Indledende undersøgelser bør omfatte klinisk vurdering (vitalparametre og undersøgelse af abdomen), bredt blodprøvepanel (infektionstal, væsketal, levertal, anæmiprøver) og fæcesundersøgelser for tarmpatogene bakterier og *Clostridioides difficile* (se afsnit om specielle patientgrupper). Man bør foretage screening mhp. biologisk behandling allerede tidligt i forløbet, da en tredjedel af ASUC-patienter vil opleve svigt af glukokortikoid-behandling⁴. Patienterne bør screenes i henhold til DSGH-guideline⁵. Klinisk praksis er at anvende CT oversigt over abdomen på vid indikation (særligt meteorisme, smerter/ømhed og/eller enhver forværring) mhp. tidlig detektion af kolondilatation. CT-oversigt kan herudover bidrage til vurdering af sygdomsudbredning. Toksisk megacolon med dilateret colon transversum over 5.5 cm og evt. tarmperforation er frygtede komplikationer til ASUC med høj dødelighed. Tilstanden kræver akut kirurgisk vurdering og intervention.

Alle patienter bør undersøges med subakut sigmoideoskopi mhp. bekræftelse af diagnose, vurdering af sværhedsgrad samt bioptering. Sigmoideoskopi indbefatter scoring af udbredning og sværhedsgrad jf. fx. Mayo endoscopic subscore⁶ eller Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)⁷. Biopsier giver mulighed for diagnostik af cytomegalovirus (CMV) infektion, som beskrives nærmere senere i guideline. Fuld ileokoloskopi kan ikke anbefales hos patienter med ASUC pga. risiko for perforation. Ventetid på sigmoideoskopi må ikke resultere i at behandlingen med glukokortikoid udskydes.

Kliniske rekommandationer

- Diagnosen ASUC stilles efter *modified Truelove and Witts criteria*. (EL 5)

- Indledende diagnostik omfatter klinisk undersøgelse, blodprøver, fæcesundersøgelse for tarmpatogene bakterier og *c. difficile*, samt subakut sigmoideoskopi (EL 5)
- Billediagnostik mhp. kolondilatation anvendes på vid indikation (EL 5)
- Alle patienter med ASUC skal screenes for latente infektioner forud for evt. biologisk behandling (jf. guideline vedr. ”Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa”)

Monitorering af ASUC-patienten

Patienter med ASUC tilses dagligt mhp. vurdering af den kliniske tilstand og behandlingsrespons. Monitorering består af objektiv undersøgelse af abdomen, måling af vitalparametre, biokemi samt vurdering af afføringshyppighed, konsistens og blodtilblanding.

Daglig klinisk undersøgelse af abdomen er hensigtsmæssig til evaluering af direkte ømhed og slipømhed. Evalueringen 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 prædiktive for outcome^{8,9} eventuelt i kombination med kliniske parametre. Herudover sikrer daglige blodprøver mulighed for korrekt væske- og elektrolytkorrektion. CT-oversigt over abdomen udføres på vid indikation ved mistanke om komplikationer så som toksisk megacolon.

Målingen af vitale parametre kan objektivisere forværring, hvilket særligt er værdifuldt hos patienter som fremtræder upåvirkede i forhold til den reelle sværhedsgrad af sygdommen. Temperatur > 38°C ved indlæggelsen er associeret med en 5-9 gange øget sandsynlighed for kolektomi⁹.

Der er utilstrækkelig evidens for at anbefale second look endoskopi som beslutningsstøtte.

Kliniske rekommandationer

- Patienter med ASUC monitoreres dagligt ift. klinisk tilstand og behandlingsrespons. (EL 5)
- Daglig monitorering omfatter
 - måling af vitale parametre minimum to gange i døgnet
 - registrering af afføringshyppighed, konsistens og blodtilblanding
 - biokemisk monitorering
 - palpation af abdomen. (EL 5)
- CT-oversigt over abdomen udføres på vid indikation. (EL 5)

Problemstilling 1: Medicinsk initialbehandling

Højdosis glukokortikoid har været anvendt i mere end 60 år, og er fortsat hjørnestenen i behandlingen af ASUC med dokumenteret effekt på mortaliteten³. Behandlingen gives intravenøst, men eksperimentelle, sammenlignende studier med peroral behandling foreligger ikke. En meta-analyse viste at en tredjedel af patienter med ASUC ikke opnår tilfredsstillende respons på medicinsk behandling og ender med kolektomi⁴. Samme meta-analyse undersøgte dosering af glukokortikoid og fandt, at der i den tilgængelige litteratur, ikke var sammenhæng mellem kolektomirater og ækvivalente doser af methylprednisolon ≥ 60 mg/døgn. I Danmark har der i årtier været tradition for at behandle patienter med ASUC med 80 mg/døgn methylprednisolon, enten som enkelt eller todelt dosis, om end der ikke foreligger evidens for om den øgede dosis er forbundet med bedre outcome⁴. Guidelinearbejdsgruppen anbefaler derfor, i anerkendelse af denne tradition, en standarddosis på 80 mg methylprednisolon dagligt.

Under behandling med højdosis glukokortikoid skal der dagligt suppleres med kalk og vitamin D for at mindske risikoen for udvikling af osteoporose. Glukokortikoidbehandling ud over 7 dage, uden sikkert respons på behandlingen, er forbundet med øget morbiditet og mortalitet i forbindelse med kolektomi^{10,11}.

Behandling med ciprofloxacin, metronidazol, ceftriaxon eller anden antibiotika ændrer ikke det kliniske forløb, men antibiotika kan gives ved mistanke om bakteriel komponent, herunder bakteriel translokation¹²⁻¹⁴. Supplerende peroral 5-ASA behandling nedsætter ikke risikoen for kolektomi¹⁵.

Prognostiske faktorer

Registrering af afføringshyppighed har prædiktiv værdi, idet en afføringsfrekvens på 3. dagen af højdosis glukokortikoidbehandling på > 8 per døgn eller 3-8 afføringer per døgn i kombination med CRP > 45 mg/l er associeret med en 85 % sandsynlighed for kolektomi under samme indlæggelse⁹. Reduktion af afføringshyppighed og blodtilblanding samt ændring af konsistens mod mere formet afføring, reflekterer behandlingsrespons.

Udfordringen er, på et tidligt stadie, **dag 3** at identificere patienter med insufficient respons på højdosis glukokortikoidbehandling, som skal tilbydes behandling med rescue infliximab eller alternativt kolektomi. Effekten af glukokortikoidbehandling opdeles i komplet eller insufficient respons (partielt respons-, non-respons eller forværring). Komplet respons defineres som ≤ 3 afføringer uden blod på dag 5-7 og disse patienter kan trappes ud af glukokortikoid uden supplerende akut behandling. Multiple risikoscoringsystemer

er udviklet mhp. tidlig prædiktation af insufficient respons^{9,16-19}. Se Tabel 1 for beskrivelse af de tre forskellige scoringsindices Travis, Ho og Lindgren. Valg af scoringskema afhænger af lokal praksis, da der ikke er evidens for, at ét er bedre end de andre. Ved positiv risikovurdering ud fra én eller flere af indices vurderes patienten sammen med mave-tarm kirurg mhp. rescue infliximab eller kolektomi. Ved partielt respons med høj eller lav risiko for kolektomi vil beslutningen afhænge af en individuel vurdering af patienten, hvor bl.a. høj alder, steroiddependent / refraktær UC ved indlæggelsen, tidligere biologisk terapi, C. difficile enterocolitis eller CMV-reakivering vil indgå.

Ud over biokemiske og kliniske kriterier kan endoskopiske og billeddiagnostiske modaliteter bidrage til at prædiktere glukokortikoidbehandlingsresponsen og inkluderes i den kliniske beslutningsproces (se monitoreringsafsnit).

Endoskopiske tegn på svær colitis inkluderer dybe ulcerationer og luminal blødning og er associeret med højere risiko for svigt af glukokortikoid og efterfølgende kolektomi^{20,21}. Retrospektive opgørelser har vist 50% af patienter med en UCEIS >5 havde behov for rescuebehandling sammenlignet med 27% af patienter med en UCEIS score på <4. Ved en UCEIS score på >7 havde næsten alle patienter behov for rescuebehandling^{20,21}. Fæces calprotectin korrelerer med endoskopisk sygdomsaktivitet²² og prospektive studier har vist, at en høj fæces calprotectin (>1000 µg/g) på dag 3 prædikter svigt af glucocorticosteroid^{23,24}.

Nyere data tyder desuden på, at tarm-ultralyd også er anvendeligt til at prædiktere glukokortikoidrespons hos patienter med ASUC^{25,26}. I et dansk observationelt multicenterstudie fandt man, at ændringer i tarmvægstykkelse i sigmoideum, vurderet ved tarmultralyd efter 2 døgn (\pm 24 timer) intravenøs glukokortikoidbehandling, identificerede respondenter med høj præcision²⁵.

Kliniske rekommandationer

- Primær behandling af akut svær colitis ulcerosa er højdosis glukokortikoid (EL 1b, RG A)
- Behandling med metronidazol, ciprofloxacin og cefriaxon påvirker ikke forløbet (EL 1b, RG A)
- Scoringsystemer kan bruges til at vurdere behandlingsrespons af glukokortikoid på dag 3 (EL 2b, RG B)

Tabel 1

Tre kliniske scoringsindices til vurdering af risiko for kolektomi på dag 3. Hvis 1 eller flere af de nedennævnte indices er opfyldt på dag 3 af glukokortikoidbehandlingen, betragtes patienten som risikopatient for insufficient respons.	
Indeks	Biokemiske og kliniske kriterier dag 3
<i>Travis indeks</i>	>8 afføringer/døgn eller > 2 afføringer og CRP > 45 mg/l. Hvis positiv dag 3: 85% risiko for kolektomi
<i>Ho indeks</i>	Kolondilatation > 5,5 cm = 4 point Albumin < 30 g/l = 1 point Gennemsnitligt dagligt antal afføringer over første 3 døgn: <4 = 0 point 4-6 = 1 point 6-9 = 2 point > 9 = 4 point Ho indeks ≥ 4 point dag 3: 85% risiko for non-respons
<i>Lindgren score</i>	Afføringsfrekvens/døgn + 0,014 × CRP (mg/l) Lindgren Score > 8 dag 3: 72% risiko for non-respons

Problemstilling 2: Tromboseprofylakse

Risikoen 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 personår²⁷⁻²⁹. De hyppigste kliniske præsentationer er dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE)²⁹. Tromboemboliske events forekommer, hos både indlagte og ambulante patienter og er især relateret til aktiv sygdom^{28,30}. Derudover påvirkes trombose­risikoen af risikofaktorer som kirurgi (se senere), overvægt, alder (>65 år), trombofili, graviditet mm.

Der foreligger ikke kliniske studier, der specifikt har belyst anvendelsen af tromboseprofylakse hos patienter med ASUC. På grund af den øgede hyppighed af tromboemboliske komplikationer ved aktiv IBD og hospitalsindlæggelse, samt den generelle positive effekt af medicinsk tromboseprofylakse, anbefales det at give lavmolekylært heparin (LMWH) i tromboseprofylaktisk dosis til alle patienter indlagt med ASUC³¹⁻³³. Orale antikoagulantia (DOAK) er ikke validerede til brug ved inflammatoriske tilstande. Derudover var DOAK i tre randomiserede studier ikke bedre end LMWH til at forebygge venøs tromboemboli hos indlagte medicinske patienter og medførte en øget blødningsrisiko³⁴⁻³⁶. DOAK kan derfor ikke anbefales som primær tromboseprofylakse.

En fortsættelse af tromboseprofylaksen efter udskrivelse anbefales ikke rutinemæssigt, men kan, med baggrund i den øgede risiko for venøs tromboemboli – særligt inden for de første 2 uger efter udskrivelse³⁷- overvejes i 2-8 uger hos patienter med særlig høj risiko for tromboemboli³¹. Et amerikansk studie fandt bl.a.

alder, komorbiditet, tidligere DVT og c. difficile infektion var risikofaktorer for genindlæggelse pga. tromboemboli.³⁷ Hertil kommer den post-operative tromboserisiko, der omtales senere.

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 bør påbegyndes hos alle patienter med ASUC og fortsættes så længe patienten er indlagt (EL 2b, RG B).
- Fortsættelse af tromboseprofylakse efter udskrivelse anbefales ikke rutinemæssigt, men bør overvejes til særlige risikogrupper vurderet efter vanlig risikovurdering (EL5)

Problemstilling 3a: Medicinsk rescue-behandling

Tidligere undersøgelser har vist, at ca. 40% af behandlede ASUC-patienter opnår komplet respons på glukokortikoid. Cirka 30 % opnår et partielt respons på glukokortikoidbehandlingen, mens den resterende andel har behov for operation^{4,9,38,39}.

Blandt patienter, hvor der er tegn på insufficient respons, vurderet ud fra scoringssystemerne angivet i Tabel 1, overvejes akut kolektomi eller medicinsk rescuebehandling (se Quick-guide). Kirurg skal således involveres i behandlingsforløbet. Forsinket start på biologisk behandling er forbundet med længere indlæggelsesforløb⁴⁰.

Infliximab som rescuebehandling ved ASUC:

Der findes kun få randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser af rescuebehandling til ASUC⁴¹⁻⁴³. Effekt af medicinsk rescuebehandling er belyst for infliximab og ciclosporin (24). De gennemførte randomiserede undersøgelser både for infliximab og ciclosporin er baseret på et beskedent antal patienter. Anti-TNF vs placebo til induktion af remission (klinisk respons, klinisk remission, endoskopisk respons) ved moderat-svær UC er derimod veldokumenteret i flere randomiserede undersøgelser⁴⁴.

I den ene større randomiserede, placebokontrollerede undersøgelse af patienter med ASUC fandt man, at signifikant flere patienter behandlet med placebo end patienter behandlet med en enkelt infusion infliximab 5 mg/kg, havde behov for kolektomi inden for tre måneder. 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 placebobehandlede⁴¹.

Infliximab-behandling kan være forbundet med komplikationer, og opportunistiske infektioner udgør det største problem. Infliximab er kontraindiceret ved latent tuberkulose, hjerteinsufficiens (NYHA klasse III og IV) samt ved demyeliniserende sygdom. Inden opstart af infliximab følges DSGH klinisk guideline⁵.

Ciclosporin som rescue behandling ved ASUC

Ciclosporin i en dosis af 2 mg/kg og 4 mg/kg er vist effektiv i behandling af akut svær colitis med samme effekt som infliximab⁴⁵⁻⁴⁹. Senere undersøgelser har ikke vist forskel mellem 2 og 4 mg/kg ciclosporin.

Behandlingen kan kræve serum koncentrationmålinger. Bivirkningerne til ciclosporin er ikke ubetydelige og inkluderer krampeanfald, elektrolytforstyrrelser, hyperlipidæmi, opportunistiske infektioner og nefrotoxicitet^{50,51}.

Beslutning om valg af præparat er op til den enkelte afdeling. Efter introduktionen af biosimilær infliximab er omkostningerne til infliximab væsentlig reduceret, og da præparatet samtidig er nemmere at administrere end ciclosporin, har infliximab vundet indpas i hele landet og anses nu som førstevalg. Som standarddosis anbefales 5 mg/kg til tiden 0, 2 og 6 uger.

Efter start på medicinsk rescuebehandling er det vigtigt, at den kliniske og biokemiske tilstand vurderes dagligt. Patienter, der modtager rescuebehandling, bør følges indtil de har opnået sikkert klinisk (normalisering af afføringen) og biokemisk respons (normalisering af CRP og albumin). Ved manglende respons eller hvis patientens tilstand forværres trods rescuebehandling, bør der foretages kolektomi. Der kan forventes respons på infliximab indenfor 5 dage efter opstart ved ASUC⁵².

Accelereret infliximab behandling

Et intensiveret behandlingsregime med infliximab har været foreslået som enten (1) forkortet dosis interval og/eller (2) dobbelt dosis (10 mg/kg), men der er endnu kun beskedne dokumentation for effekten af dette, og evidensen er udelukkende baseret på observationelle data.

Flere case-serier samt retrospektive opgørelser er til dato publiceret, hvor forskellige intensiverede behandlingsregimer med infliximab har vist positiv effekt hos glukokortikoidrefraktære patienter med ASUC⁵³⁻⁵⁹.

Patienter med glukokortikoid-refraktær ASUC har høj inflammatorisk aktivitet, hvilket potentielt medfører øget omsætning og fækalt tab af infliximab og således en lavere serumstofkoncentration. Samtidig er der påvist en association mellem højere serumniveauer af anti-TNF og bedre outcomes⁵⁹. Ud fra et biologisk perspektiv

er det derfor muligt, at en dosis-intensiveret infliximabbehandling kan være en behandlingsmulighed for en del af patienter med svær glukokortikoid-refraktær sygdom. Eksperimentielle data afventes.

Bioerfarne patienter med akut svær colitis ulcerosa – muligheder for rescuebehandling evt.

sekventiel rescue-terapi

En stigende andel af patienter vil være bioerfarne, når de indlægges med ASUC. Hvorvidt man kan tilbyde anden rescuebehandling til denne patientgruppe hviler på spinkelt videnskabeligt grundlag. Kirurgi skal derfor altid overvejes og kirurg skal involveres tidligt.

Tofacitinib har været undersøgt i patient-gruppen, hvor man imidlertid anvendte en højere end anbefalet dosis (30 mg i døgnet). Tofacitinib er undersøgt med baggrund i hurtig indsættende effekt⁶⁰⁻⁶² og har dermed en mulig fordel sammenlignet med andre biologiske lægemidler (vedolizumab og ustekinumab).

Sekventiel rescue-behandling, hvor man giver ciclosporin efter svigt på infliximab (eller infliximab efter svigt på ciclosporin) er en anden overvejelse – imidlertid har sekventiel behandling være ledsaget af en del alvorlige komplikationer og død. Den betydelige immunosuppression er en begrænsende faktor for ved sekventiel behandling og det terapeutiske udbytte må sættes i relation til den betragtelige risiko, der følger med.

Sygdomsvarighed af colitis ulcerosa, igangværende og tidligere immunosuppressiv behandling, komorbiditet, alder, respons på glukokortikoid samt patientpræference kan indgå i overvejelserne om, hvorvidt man skal anbefale rescuebehandling eller går direkte til kirurgi.

Kliniske rekommandationer

- Hos patienter med akut svær colitis ulcerosa, hvor der efter 3 fulde døgns højdosis glukokortikoid behandling, er partielt respons, overvejes behandling med infliximab eller ciclosporin (EL 1a, RG A).
- Intensivering af rescuebehandling med infliximab, enten ved forkortede dosisintervaller eller dobbeltdosis, kan overvejes men evidensen på området er endnu meget sparsom (EL 4, RG C).
- Kirurgi skal overvejes ved partielt respons og kirurg skal dermed involveres på det tidspunkt i behandlingsforløbet (EL 2a, RG B).
- Der er endnu ikke tilstrækkelig evidens for 2. linje rescuebehandling til, at denne guideline kan komme med anbefalinger.

Problemstilling 3b Kirurgisk behandling

ASUC er en alvorlig og potentielt livstruende sygdom, selv i moderne tid^{10,63-66}. Tidligere var mortaliteten høj efter akut kolektomi (20%)⁶⁷. I de senere år har man set en mortalitet på 5%^{64,65}. Et væsentligt fremskridt i behandlingen opstod da Goligher og kolleger erkendte, at tidlig kirurgi var afgørende ved medicinsk behandlingssvigt^{68,69}.

Operationstidspunkt

Akut (emergency) operation for colitis ulcerosa er indiceret ved toksisk megacolon, perforation, og svær blødning. Med akut menes plads på første ledige operationsstue.

Patienter med medicinsk behandlingssvigt ved ASUC kan oftest opereres subakut, det vil sige enten samme dag som beslutningen er truffet, eller dagen efter (inden for 24-36 timer). 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 behandling⁷⁰. Det fremhæves, at samarbejde mellem kirurger og medicinere i håndteringen af disse patienter er vigtigt. Der bør være konference eller tilsyn af både kirurgiske og medicinske gastroenterologer⁷¹⁻⁷³.

Operationsprocedure

Når beslutningen om operation er truffet, vil man i reglen foretage kolektomi med anlæggelse af ileostomi og med efterladelse af rektum⁷⁴. Denne procedure bringer patienten i klinisk remission, og man kan ophøre med immunsupprimerende behandling og trappe ud af systemisk glukokortikoidbehandling (se nedenfor). Rektum er så godt som altid inflammeret, og ca. en tredjedel af patienterne har efterfølgende blodig sekretion fra rektumstumpen⁷⁵. Denne inflammation kan forsøges behandlet med et lokaltvirkende 5-ASA præparat⁷⁶. Ved manglende effekt bør patienter henvises til kirurgisk vurdering. Det bemærkes, at hvis indikationen for kolektomien var svær blødning, vil man fortsat kunne se signifikant blødning fra rektumstumpen hos en mindre procentdel⁷⁷.

Akut kolektomi kan udføres som åben procedure eller laparoskopisk. Nyere studier har anbefalet laparoskopisk kolektomi ved subakutte operationer⁷⁴. Man har også erfaring med proktokolektomi og samtidig anlæggelse af ileoanalt reservoir (IPAA/J-pouch) i den akutte situation⁷⁸, men generelt må det frarådes på grund af risiko for pouch-relaterede komplikationer⁷⁹. Et nyere review har vist, at deling af colon/rectum på promontorie-niveau er at foretrække. Ved meget svær inflammeret rektum kan man overveje at lægge tarmen frem som mukøs fistel^{80,81}. I forbindelse med blindlukning af rektum, anbefales det at lægge et tykt kateter i rektum i de første 5 postoperative døgn for at modvirke risikoen for blow-out af rektumtoppen⁸².

IPAA kan foregå enten som 2-trins eller 3-trins operation. Primær operation er altid kolektomi. Efterfølgende kan den rekonstruktive kirurgi (i Danmark altid ileo-anal J-pouch) foregå som enten 2-trins eller 3-trins operation. 3-trins operationen indbefatter en aflastende ileostomi efter anlæggelse af J-pouch (2. operation).

Tid fra første operation til anden operation er som regel minimum 6 måneder afhængig af patientens tilstand og ønsker. Tid fra anden til tredje operation (stomi-lukning) ved 3-trins operation er ca. 3 måneder⁷⁴.

Som en langtidsløsning er IPAA den mulighed, som de fleste yngre patienter vælger, men beslutningen bør afhænge af en grundig individuel konsultation mellem den enkelte patient og kirurgen⁷⁴.

Peroperativ tromboseprofylakse

Der henvises til problemstilling 2 om tromboseprofylakse. Behovet for evt. forlænget tromboseprofylakse afhænger af en individuel vurdering^{83,84}.

Langtidsskirurgisk opfølgning

Patienterne, der får anlagt ileo-anal J-pouch, bør ses til kontrol efter individuel vurdering. Patienterne med øget risiko for malignitet (fx patienter med primær skleroserende cholangitis eller neoplasi), bør pouchoskoperes årligt. Se i øvrigt DSGH guideline: "Koloskopiovervågning af patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD) med henblik på udvikling af dysplasi og kolorektal cancer".

Hos patienterne, som ikke får anlagt ileo-anal J-pouch, vil der, for de flestes vedkommende, opstå behov for senere fjernelse af rektum, enten pga. lokale gener (sekretion, blødning, smerter) eller pga. dysplasi/malignitet^{85,86}.

Kontrol af efterladt rektumstump

Der henvises til DSGH Guideline: "Koloskopiovervågning af patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD) med henblik på udvikling af dysplasi og kolorektal cancer".

Kliniske rekommandationer

- Subakut kolektomi med ileostomi foretages ved medicinsk behandlingsvigt 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 toksisk megacolon (EL 2c, RG B).
- Toppen af rektumstumpen kan enten blindlukkes eller ved meget inflammeret rektum lægges frem som mukøs fistel (EL 2b, 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 – laparoskopisk operation anbefales ved subakutte patienter (EL 2a, RG B).

Problemstilling 4: Særlige patientgrupper

Graviditet

Moderat til svær aktivitet af UC under graviditet er forbundet med en øget risiko for spontan abort, præterm fødsel og lav fødselsvægt⁸⁷⁻⁸⁹. Der findes ikke accepterede behandlingsalgoritmer målrettet gravide patienter med ASUC, og de kliniske scoringssystemer er ikke valideret til gravide. Eventuelle risici ved medicinsk behandling opvejes af en positiv effekt på sygdomsaktiviteten og de associerede komplikationer for mor og barn. Specifik viden om behandling af ASUC under graviditet begrænser sig til små case serier⁹⁰⁻⁹². En samlet analyse af 3 studier med i alt 39 patienter viste et godt respons på standardbehandling og en kolektomirate på 7,7%⁹². Således anbefales, at gravide med ASUC behandles medicinsk efter de samme principper som andre patienter⁹³.

Kirurgisk behandling af ASUC er forbundet med en høj morbiditet for mor og barn. I et retrospektivt multicenterstudie med 44 patienter opereret for kronisk inflammatorisk tarmsygdom efter 1998, var der 4 (11%) tilfælde af fosterdød per- eller postoperativt⁹⁴. Endvidere var der en høj forekomst af præterm fødsel, lav fødselsvægt og behov for forlænget hospitalisering. Undersøgelsen understreger behovet for en multidisciplinær tilgang, herunder obstetrikere og pædiatere, samt kirurgisk behandling af disse patienter på højt specialiserede centre⁹³. Det anbefales, at gravide med ASUC behandles kirurgisk efter de samme principper som andre patienter.

Kliniske rekommandationer

- Gravide med ASUC behandles medicinsk efter de samme principper som andre patienter (EL 4, RG C).
- Kirurgisk behandling er forbundet med en høj morbiditet for mor og barn. Behandling af disse patienter bør foregå på højt specialiserede centre med involvering af medicinske, kirurgiske og obstetriske specialer (EL 4, RG C).

Ældre

Høj alder er en selvstændig risikofaktor for død efter indlæggelse med ASUC. Således fandt man i en meta-analyse af populationsbaserede studier og opgørelser fra tertiære centre en 3 og 12 måneders mortalitet på hhv. 2,8% og 4,2% hos patienter over 50 år⁹⁵. Til sammenligning var mortaliteten mindre end 1% hos patienter under 50 år. Ligeledes er høj alder og forekomst af komorbiditeter risikofaktorer for postoperative komplikationer og mortalitet ved akut kolektomi for UC^{66,96,97}. En dansk registerundersøgelse fandt en 30-dages mortalitet på hhv. 0,2% og 18,2% for patienter under 40 år og over 60 år⁹⁸. Til sammenligning var 30-dages mortaliteten 3,3% ved elektiv kolektomi for patienter over 60 år.

Et amerikansk registerstudie viste en øget mortalitet, hvis der går mere end 7 dage fra indlæggelse til akut kolektomi⁹⁹. Data var ikke særskilt opgjort for ældre patienter. Et andet registerstudie fra USA indikerer, at der er en bedre overlevelse ved elektiv kirurgi fremfor medicinsk behandling ved avanceret UC hos patienter over 50 år (defineret som indlæggelseskrævende UC, recidiverende behov for glukokortikoid eller immunsupprimerende behandling)⁹⁸.

En retrospektiv multicenter analyse fandt lavere klinisk og glukokortikoidfri klinisk remission hos IBD patienter over 60 år behandlet med anti-TNF sammenlignet med yngre patienter⁷⁰. Der indgik ikke data for patienter med ASUC, men UC var en risikofaktor for nedsat effekt af behandlingen sammenlignet med Crohns sygdom. Ligeledes har man i to meta-analyser fundet en øget risiko for infektiøse komplikationer hos patienter over 60 år behandlet med anti-TNF sammenlignet med yngre patienter og ældre patienter uden biologisk terapi^{100,101}.

Der findes ikke accepterede behandlingsalgoritmer målrettet ældre patienter med ASUC. Det står dog klart, at denne gruppe patienter har en øget risiko for komplikationer og mortalitet i forbindelse med immunsupprimerende behandling og kolektomi for ASUC, hvorfor beslutninger om medicinsk og kirurgisk behandling bør træffes tidligt.

Kliniske rekommandationer

- Patienter over 60 år med ASUC 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).

Cytomegalovirus

Betydningen af CMV hos patienter med UC og effekten af antiviral behandling har været omdiskuteret. Sygdomsspektrummet spænder fra latent CMV infektion til gastrointestinal reaktivering, CMV induceret gastrointestinal sygdom (CMV colitis) og systemisk CMV infektion¹⁰². Behandling med især glukokortikoid og thiopuriner er associeret med CMV reaktivering¹⁰³. Hos patienter med glukokortikoidrefraktær ASUC er prævalensen af CMV 10-30% i biopsier fra colon afhængigt af det anvendte diagnostiske kriterium^{104,105}. Retrospektive studier har vist, at CMV er en risikofaktor for svær aktivitet af UC, glukokortikoidrefraktær sygdom, behov for rescuebehandling og kolektomi¹⁰⁶⁻¹¹⁰. Disse data har ført til internationale anbefalinger om screening for CMV hos patienter med svær aktivitet af UC^{105,111,112}.

Immunhistokemisk farvning og PCR for CMV-DNA foretaget på biopsier fra colon er de mest sensitive metoder til påvisning af gastrointestinal CMV infektion ved UC^{102,105,113,114}. Fund af inklusionslegemer ved hæmatoxylin-eosin (HE) farvning har en lav sensitivitet men en høj specificitet¹¹³. Ligeledes har specifikke antistoffer rettet mod CMV (IgM og IgG) samt påvisning af CMV viræmi ved PCR-analyse en lav sensitivitet for CMV reaktivering i colon¹¹³⁻¹¹⁶.

Et accepteret diagnostisk kriterium for klinisk relevant CMV infektion foreligger ikke. En høj virusmængde er forbundet med behandlingsrefraktær sygdom og kolektomi^{102,117,118}. I små retrospektive opgørelser var > 3-5 CMV positive celler per biopsi ved immunhistokemisk farvning (high-grade infektion) associeret med en signifikant større risiko for kolektomi sammenlignet med patienter med færre eller ingen CMV positive celler^{119,120}.

I en meta-analyse af 15 observationelle studier med 333 patienter med UC og CMV infektion fandt man samlet set ikke nedsat risiko for kolektomi hos patienter, der modtog antiviral behandling (OR 0.92; CI 0.31-2.76)¹²¹. Dog var risikoen signifikant mindre hos gruppen af patienter med glukokortikoidrefraktær sygdom (OR 0.20; CI 0.08-0.49). En præcis definition af hvilke patienter, der har gavn af antiviral behandling foreligger ikke. I et case-control studie med 1111 patienter, hvoraf 68 (6%) havde CMV infektion, var der en nedsat risiko for kolektomi hos patienter med high-grade infektion (> 5 CMV positive celler per biopsi), der modtog antiviral behandling¹²².

Der foreligger ikke evidens for eller bred enighed om et specifikt behandlingsregime og dets varighed. Ej heller for den videre immunsupprimerende behandling. Antiviral behandling med Ganciclovir / Valganciclovir bør gives i samråd med speciallæge i infektionsmedicin. Eftersom glukokortikoid og thiopuriner er associeret med CMV reaktivering, overvejes om disse behandlinger kan ophøre. Rescuebehandling med infliximab kan gives sideløbende med den antivirale behandling.

Kliniske rekommandationer

- Patienter indlagt med ASUC bør screenes for CMV infektion (EL 3B, RG B).
- CMV påvises ved fund af inklusionslegemer ved HE-farvning og/eller positiv immunhistokemisk undersøgelse af biopsier fra colon (EL 2B, RG B).
- Et præcist cut-off for klinisk relevant sygdom og hvilke patienter, der har gavn af antiviral behandling foreligger ikke. > 3-5 CMV positive celler per biopsi er forbundet med en øget risiko for kolektomi (high-grade infektion) (EL 3B, RG B).
- Antiviral behandling med intravenøs Ganciclovir 5 mg/kg iv x 2 i 5 døgn efterfulgt af Valganciclovir 900 mg x 2 i per os i 2 uger bør overvejes hos patienter med glukokortikoidrefraktær akut svær colitis ulcerosa og high-grade CMV infektion. Behandlingen bør gives i samråd med speciallæge i infektionsmedicin (EL 3A, RG B).
- Overvej seponering af thiopuriner og udtrækning af steroid (EL 4, RG C).
- Rescue-behandling med Infliximab kan gives sideløbende med den antivirale behandling (EL 4, RG C).

Clostridioides difficile og ASUC

Clostridioides difficile infektion (CDI) er hyppig hos patienter med opblussen i UC og ved ASUC. Patienter med ASUC med/uden samtidig CDI kan ikke adskilles på det kliniske billede. Blandt indlagte patienter med opblussen i IBD finder man varierende estimater for forekomsten af CDI – visse undersøgelser viser, at 6-8% af patienterne har CDI^{123,124}. Patienter med UC og samtidig CDI har øget risiko for alvorligt forløb, kolektomi, øget risiko for postoperativ infektiøse komplikationer og øget risiko for død¹²⁵. Det er derfor afgørende at patienter med ASUC får udelukket især CDI men også andre enteriske infektioner.

Den optimale behandling blandt patienter med ASUC og samtidig CDI er ikke endelig klarlagt^{111,126,127} – men antibiotisk behandling bør som standard være oral vancomycin og i svære tilfælde, med systemisk påvirkning, kan intravenøs metronidazol tilføjes. Tidlig Fecal Microbiota Transplantation (FMT) kan overvejes ved svær CDI – placering af denne behandling hos patienter med ASUC og CDI må bero på en individuel vurdering. Overordnet behandling af CDI er gennemgået i guidelinen ”Clostridioides difficile infektion og fækal mikrobiota transplantation” (FMT)¹²⁸.

Timing af rescuebehandling blandt patienter med ASUC og CDI er uklar og der har været en vis reservation overfor intensivning af behandling ved samtidig CDI^{111,126}. Imidlertid foreligger der undersøgelser som ikke viser værre outcome hos IBD patienter med samtidig CDI, hvor behandlingen eskaleres¹²⁹. Case serier har vist at behandling med infliximab også er sikkert blandt patienter med ASUC og CDI¹³⁰.

Kliniske rekommandationer

- Patienter med ASUC og Clostridioides difficile bør behandles med peroral vancomycin. (EL 1A, RG A)
- Evidensen for rescue-behandling med infliximab hos patienter med ASUC og samtidig C. difficile. er ringe og må bero på et individuelt skøn. (EL4, RGC)

Problemstilling 5: Per- og postoperativ optimering

Ernæring

Det er vist, at over- eller underernæring resulterer i et dårligere kirurgisk outcome^{131,132}. Der er begrænset evidens for at anbefale enteral eller parenteral ernæringsterapi, men det anbefales at optimere ernæringsstatus forud for operation^{131,132}. Ifølge ESPEN guidelines, bør svært malnutrierede patienter påbegynde parenteral ernæring, hvis de ikke kan ernæres sufficient enteralt¹³¹.

Der er ikke evidens for optimering af jernniveau, anæmi eller albumin i den akutte situation.

Glukokortikoider

For patienter, som skal gennemgå større kirurgisk indgreb (som f.eks. kolektomi), og som er behandlet med glukokortikoid ækvivalent til prednisolon over 20 mg eller mere dagligt i mere end 3 uger indenfor de seneste 3 måneder, anbefales glukokortikoidparaply¹³³⁻¹³⁶. Der er studier, der tyder på, at der ikke er belæg for glukokortikoidparaply ved kortvarig glukokortikoidbehandling (<3 uger) eller behandling med mindre end 5 mg prednisolon dagligt^{137,138}. Se tabel 2. Ved øvrige doser beror behovet på en individuel vurdering¹³⁹. På baggrund af samlet vurdering af den tilgængelige evidens kan følgende regime anbefales:

Tabel 2:

Tidspunkt	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	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.

Kliniske rekommandationer

- Det anbefales at optimere ernæringsstatus inden operation (EL 5, RG D)
- Ved langvarig forudgående glukokortikoidbehandling anbefales glukokortikoidparaply (EL 4, RG B)

Litteratursøgning:

Litteratursøgning afsluttet 28.04.2022 i PubMed og Embase:

((("colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR ("colitis ulcerativ*"[Text Word] OR "ulcerative colitis"[Text Word])) AND ("sever*"[Text Word] OR "acute"[Text Word]) AND ("Steroids"[MeSH Terms] OR "Infliximab"[MeSH Terms] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "prednisolon*"[Text Word] OR "steroid*"[Text Word] OR "infliximab*"[Text Word] OR "tofacitinib*"[Text Word])) OR "acute severe ulcerative colitis"[Text Word]) AND 2016/01/01:3000/12/31[Date - Publication] med supplerende søgning 05.07.2022 for "Ultrasonography", "Preoperative", "Pregnancy", "Aged"

Referencer:

1. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis during the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort - An Epi-IBD Study. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(2):198-208. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy154
2. Dinesen LC, Walsh AJ, Nedeljkovic Protic M, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. 2010;4:431-437. doi:10.1016/j.crohns.2010.02.001
3. TRUELOVE SC, WITTS LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-1048. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13260656>
4. 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(1):103-110. doi:10.1016/j.cgh.2006.09.033
5. Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa. 2014. <http://dsgh.dk/home/guidelines>
6. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-1629. doi:10.1056/NEJM198712243172603
7. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012;61(4):535-542. doi:10.1136/gutjnl-2011-300486
8. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary

- study. *Gut*. 1975;16(8):579-584. doi:10.1136/gut.16.8.579
9. Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38(6):905-910. doi:10.1136/GUT.38.6.905
 10. 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. *Br Med J*. 2007;335(7628):1033-1036. doi:10.1136/bmj.39345.714039.55
 11. Randall J, Singh B, Warren BF, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. Published online 2009. doi:10.1002/bjs.6874
 12. Mishra S, Mandavdhare HS, Singh H, et al. Adjuvant use of combination of antibiotics in acute severe ulcerative colitis: A placebo controlled randomized trial. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(7):949-955. doi:10.1080/14787210.2021.1856656
 13. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1986;27(10):1210-1212. doi:10.1136/GUT.27.10.1210
 14. 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(9):971-974. doi:10.1080/003655201750305503
 15. Ben-Horin S, Har-Noy O, Katsanos KH, et al. Corticosteroids and Mesalamine Versus Corticosteroids for Acute Severe Ulcerative Colitis: A Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2868-2875.e1. doi:10.1016/j.cgh.2022.02.055
 16. Ho GT, Mowat C, Goddard CJR, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(10):1079-1087. doi:10.1111/J.1365-2036.2004.01945.X
 17. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjö Dahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10(10):831-835. doi:10.1097/00042737-199810000-00003
 18. Le Baut G, Kirchgessner J, Amiot A, et al. A Scoring System to Determine Patients' Risk of Colectomy Within 1 Year After Hospital Admission for Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(8):1602-1610.e1. doi:10.1016/j.cgh.2019.12.036
 19. Grant RK, Jones GR, Plevris N, et al. The ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) Index in Acute Colitis: A Simple Clinical Index on Admission that Predicts Outcome in Patients with Acute Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(4):451-457. doi:10.1093/ibd/izaa088
 20. Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM ari., et al. Association Between the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) and Outcomes in Acute Severe Ulcerative Colitis. *J Crohn's*

Colitis. 2015;9(5):376-381. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJV047

21. Xie T, Zhang T, Ding C, et al. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis. *Gastroenterol Rep*. 2018;6(1):38. doi:10.1093/GASTRO/GOX016
22. Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Level of Fecal Calprotectin Correlates With Endoscopic and Histologic Inflammation and Identifies Patients With Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(11):1929-1936.e1. doi:10.1016/j.cgh.2015.05.038
23. Xie T, Zhao C, Ding C, et al. Fecal calprotectin as an alternative to ulcerative colitis endoscopic index of severity to predict the response to corticosteroids of acute severe ulcerative colitis: A prospective observational study. *Dig Liver Dis*. 2017;49(9):984-990. doi:10.1016/j.dld.2017.04.021
24. Jain S, Kedia S, Bopanna S, et al. Faecal Calprotectin and UCEIS Predict Short-term Outcomes in Acute Severe Colitis: Prospective Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(11):1309-1316. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx084
25. Ilvemark JFKF, Wilkens R, Thielsen P, et al. Early intestinal ultrasound predicts intravenous corticosteroid response in hospitalized patients with severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. Published online June 13, 2022. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJAC083
26. Smith RL, Taylor KM, Friedman AB, Swaine AP, Gibson DJ, Gibson PR. Early Assessment With Gastrointestinal Ultrasound in Patients Hospitalised for a Flare of Ulcerative Colitis and Predicting the Need for Salvage Therapy: A Pilot Study. *Ultrasound Med Biol*. 2021;47(4):1108-1114. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2020.12.001
27. 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(3):430-434. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307809>
28. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*. 2011;60(7):937-943. doi:10.1136/GUT.2010.228585
29. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of observational studies ☆ ScienceDirect. Published online 2013. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.021
30. Olivera PA, Zuiily S, Kotze PG, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.

31. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018;2(22):3198-3225. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2018022954
32. 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(3):835-848.e6. doi:10.1053/j.gastro.2014.01.042
33. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJV213
34. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *NEJM.org N Engl J Med.* 2011;365:2167-2177. doi:10.1056/NEJMoa1110899
35. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med.* 2013;368(6):513-523. doi:10.1056/NEJMOA1111096/SUPPL_FILE/NEJMOA1111096_DISCLOSURES.PDF
36. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med.* 2016;375(6):534-544. doi:10.1056/NEJMOA1601747/SUPPL_FILE/NEJMOA1601747_DISCLOSURES.PDF
37. Faye AS, Wen T, Ananthakrishnan AN, et al. Acute Venous Thromboembolism Risk Highest Within 60 Days After Discharge From the Hospital in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(5):1133-1141.e3. doi:10.1016/j.cgh.2019.07.028
38. Truelove SC, And MRCP, Witts LJ. BRITISH MEDICAL JOURNAL CORTISONE IN ULCERATIVE COLITIS * FINAL REPORT ON A THERAPEUTIC TRIAL.
39. Truelove SC, Jewell DP. INTENSIVE INTRAVENOUS REGIMEN FOR SEVERE ATTACKS OF ULCERATIVE COLITIS. *Lancet.* 1974;303(7866):1067-1070. doi:10.1016/S0140-6736(74)90552-2
40. Caplan A, Mcconnell R, Fernando Velayos -, Mahadevan U, Lewin S. Delayed Initiation of Rescue Therapy Associated with Increased Length of Stay in Acute Severe Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* 2022;67:5455-5461. doi:10.1007/s10620-022-07490-z
41. Järnerot 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(7):1805-1811. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.003
42. Probert CSJ, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott IDR. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial.

doi:10.1136/gut.52.7.998

43. Llaó J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A, et al. Improved outcome of acute severe ulcerative colitis while using early predictors of corticosteroid failure and rescue therapies. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):608-612. doi:10.1016/j.dld.2016.02.024
44. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1465-1496.e17. doi:10.1053/J.GASTRO.2020.01.007
45. 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(4):1025-1031. doi:10.1016/S0016-5085(03)01214-9
46. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroid Therapy. <https://doi.org/10.1056/NEJM199406303302601>. 1994;330(26):1841-1845. doi:10.1056/NEJM199406303302601
47. Barberio B, Black CJ, Savarino E V., Ford AC. Ciclosporin or Infliximab as Rescue Therapy in Acute Glucocorticosteroid-Refractory Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(5):733-741. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJAA226
48. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9857):1909-1915. doi:10.1016/S0140-6736(12)61084-8
49. Williams JG, Alam F, Alrubaiy L, et al. Articles Infl iximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:15-24. doi:10.1016/S2468-1253(16)30003-6
50. Sternthal MB, Murphy SJ, George J, Kornbluth A, Lichtiger S, Present DH. Adverse Events Associated With the Use of Cyclosporine in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):937-943. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01718.x
51. Seah D, De Cruz P. Review article: The practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):482-513. doi:10.1111/APT.13491
52. Vasudevan A, Gibson PR, Van Langenberg DR. Time to clinical response and remission for therapeutics in inflammatory bowel diseases: What should the clinician expect, what should patients be told? *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6385. doi:10.3748/WJG.V23.I35.6385
53. Fluxá D, Flores L, Kronberg U, et al. Acute severe ulcerative colitis treated with accelerated infliximab induction. Case report. *Rev Med Chil*. 2017;145(8):1083-1088. doi:10.4067/S0034-98872017000801083

54. Shah SC, Naymagon S, Panchal HJ, Sands BE, Cohen BL, Dubinsky MC. Accelerated Infliximab Dosing Increases 30-Day Colectomy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients: A Propensity Score Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(3):651-659. doi:10.1093/IBD/IZX039
55. Nalagatla N, Falloon K, Tran G, et al. Effect of Accelerated infliximab induction on short- and long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis: A retrospective multi-center study meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(3):502. doi:10.1016/J.CGH.2018.06.031
56. Dai C, Jiang M, Huang YH. Effect of Accelerated Infliximab Induction on Outcomes of Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1918-1919. doi:10.1016/j.cgh.2019.03.034
57. Govani SM, Berinstein JA, Waljee AK, Stidham RW, Higgins PDR, Hardiman KM. Use of Accelerated Induction Strategy of Infliximab for Ulcerative Colitis in Hospitalized Patients at a Tertiary Care Center. *Dig Dis Sci* 2019 656. 2019;65(6):1800-1805. doi:10.1007/S10620-019-05957-0
58. de Vasconcelos Garate ALS, Rocha TB, Almeida LR, et al. Treatment of acute severe ulcerative colitis using accelerated infliximab regimen based on infliximab trough level: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(13):3219. doi:10.12998/WJCC.V9.I13.3219
59. 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(2):330-335.e1. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.041
60. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):139-147. doi:10.1016/j.cgh.2018.07.009
61. Uzzan M, Bresteau C, Laharie D, et al. Tofacitinib as salvage therapy for 55 patients hospitalised with refractory severe ulcerative colitis: A GETAID cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(3):312-319. doi:10.1111/APT.16463
62. Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, et al. Tofacitinib for Biologic-Experienced Hospitalized Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2112. doi:10.1016/J.CGH.2021.05.038
63. Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, Loftus E V. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):2001-2010. doi:10.1097/MIB.0B013E318281F3BB
64. Hajirawala L, Leonardi C, Orangio G, Davis K, Barton J. Urgent Inpatient Colectomy Carries a Higher Morbidity and Mortality Than Elective Surgery. *J Surg Res*. 2021;268:394-404. doi:10.1016/J.JSS.2021.06.081
65. Olaiya B, Renelus BD, Filon M, Saha S. Trends in Morbidity and Mortality Following Colectomy

- Among Patients with Ulcerative Colitis in the Biologic Era (2002-2013): A Study Using the National Inpatient Sample. *Dig Dis Sci*. 2021;66(6):2032-2041. doi:10.1007/S10620-020-06474-1
66. Singh S, Al-Darmaki A, Frolkis AD, et al. Postoperative Mortality Among Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology*. 2015;149(4):928-937. doi:10.1053/J.GASTRO.2015.06.001
67. Tøttrup 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. doi:10.1136/bmjopen-2012-000823
68. 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(5737):703-706. doi:10.1136/bmj.4.5737.703
69. Goligher JC, De Dombal FT, G Graham FN, Watkinson G, Brit med F. Papers and Originals Early Surgery in the Management of Severe Ulcerative Colitis During the last two decades there has been a substantial improvement in the overall outlook for patients suffering from. 1967;3:193-195. doi:10.1136/bmj.3.5559.193
70. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;134(3). doi:10.1053/J.GASTRO.2008.01.004
71. Fleshner P, Melmed GY. Acute Severe Colitis: The Need for Joint Management between Gastroenterologists and Surgeons. *Clin Colon Rectal Surg*. 2022;35(01):066-071. doi:10.1055/s-0041-1740030
72. Gallo G, Kotze PG, Spinelli A. Surgery in ulcerative colitis: When? How? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32-33:71-78. doi:10.1016/j.bpg.2018.05.017
73. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(6):649-670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008
74. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohn's Colitis*. 2022;16(2):179-189. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab177
75. Carter FM, McLeod RS, Cohen Z. Subtotal colectomy for ulcerative colitis: complications related to the rectal remnant. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(11):1005-1009. doi:10.1007/BF02049965
76. Bedrikovetski S, Dudi-Venkata N, Kroon HM, et al. Systematic review of rectal stump management during and after emergency total colectomy for acute severe ulcerative colitis. *ANZ J Surg*.

- 2019;89(12):1556-1560. doi:10.1111/ans.15075
77. Robert JH, Sachar DB, Aufses AH, Greenstein AJ. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. *Am J Surg.* 1990;159(6):550-555. doi:10.1016/S0002-9610(06)80064-4
 78. Binder SC, Miller HH, Deterling RA. Emergency and urgent operations for ulcerative colitis. The procedure of choice. *Arch Surg.* 1975;110(3):284-289.
doi:10.1001/ARCHSURG.1975.01360090054012
 79. 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(2):207-216. doi:10.1097/00000658-200202000-00008
 80. Landerholm K, Wood C, Bloemendaal A, Buchs N, George B, Guy R. Scandinavian Journal of Gastroenterology The rectal remnant after total colectomy for colitis-intra-operative, post-operative and longer-term considerations The rectal remnant after total colectomy for colitis-intra-operative, post-operative and longer-term considerations. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53:1443-1452.
doi:10.1080/00365521.2018.1529195
 81. Gu J, Stocchi L, Remzi F, Kiran RP. Intraperitoneal or subcutaneous: does location of the (colo)rectal stump influence outcomes after laparoscopic total abdominal colectomy for ulcerative colitis? *Dis Colon Rectum.* 2013;56(5):615-621. doi:10.1097/DCR.0B013E3182707682
 82. Karch LA, Bauer JJ, Gorfine SR, Gelernt IM. Subtotal colectomy with Hartmann's pouch for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 1995;38(6):635-639. doi:10.1007/BF02054125
 83. Felder S, Rasmussen MS, King R, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(3).
doi:10.1002/14651858.CD004318.PUB4
 84. Mckechnie T, Wang J, Springer JE, Gross PL, Forbes S, Eskicioglu C. Extended thromboprophylaxis following colorectal surgery in patients with inflammatory bowel disease: a comprehensive systematic clinical review. doi:10.1111/codi.14853
 85. Munie S, Hyman N, Osler T. *Fate of the Rectal Stump After Subtotal Colectomy for Ulcerative Colitis in the Era of Ileal Pouch-Anal Anastomosis.*
 86. Hennessy O, Egan L, Joyce M. Subtotal colectomy in ulcerative colitis-long term considerations for the rectal stump Conflict-of-interest statement: PRISMA 2009 Checklist statement. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(2):198-209. doi:10.4240/wjgs.v13.i2.198
 87. Leung KK, Tandon P, Govardhanam V, Maxwell C, Huang V. The Risk of Adverse Neonatal Outcomes With Maternal Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(4):550-562. doi:10.1093/IBD/IZAA122

88. Kim MA, Kim YH, Chun J, et al. The Influence of Disease Activity on Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(5):719-732. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJAA225
89. Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, Knudsen T, Friedman S, Nørgård B. The Effect of Disease Activity on Birth Outcomes in a Nationwide Cohort of Women with Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):1011-1018. doi:10.1097/mib.0000000000001102
90. Reddy D, Murphy SJ, Kane S V, Present DH, Kornbluth AA. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1203-1209. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01756.x
91. Branche J, Cortot A, Bourreille A, et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(7):1044-1048.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=19137604>
92. Ollech JE, Avni-Biron I, Glick L, et al. Effective Treatment of Acute Severe Ulcerative Colitis in Pregnancy Is Associated With Good Maternal and Fetal Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(11):2444-2446.e2. doi:10.1016/j.cgh.2020.10.035
93. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohn's Colitis*. Published online August 25, 2022.
doi:10.1093/ECCO-JCC/JJAC115
94. Chaparro M, Taskforce on B of the EC, Kunovský L, et al. Surgery due to Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy: Mothers and Offspring Outcomes From an ECCO Confer Multicentre Case Series [Scar Study]. *J Crohn's Colitis*. 2022;16(9):1428-1435. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJAC050
95. Dong C, Metzger M, Holsbø E, Perduca V, Carbonnel F. Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):8-33.
doi:10.1111/apt.15592
96. Kaplan GG, Hubbard J, Panaccione R, et al. Risk of Comorbidities on Postoperative Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Arch Surg*. 2011;146(8):959-964.
doi:10.1001/ARCHSURG.2011.194
97. Sacleux SC, Sarter H, Fumery M, et al. Post-operative complications in elderly onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(12):1652-1660.
doi:10.1111/apt.14790
98. Tøttrup A, Erichsen R, Sværke 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(2):e000823. doi:10.1136/BMJOPEN-2012-000823

99. Ordás I, Domènech E, Mañosa M, et al. Post-operative morbidity and mortality of a cohort of steroid refractory acute severe ulcerative colitis: Nationwide multicenter study of the GETECCU ENEIDA Registry. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):1009-1016. doi:10.1038/s41395-018-0057-0
100. Bewtra M, Newcomb CW, Wu Q, et al. Mortality Associated with Medical Therapy Versus Elective Colectomy in Ulcerative Colitis. *Ann Intern Med*. 2015;163(4):262. doi:10.7326/M14-0960
101. Amano T, Shinzaki S, Asakura A, et al. Elderly onset age is associated with low efficacy of first anti-tumor necrosis factor treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Sci Rep*. 2022;12(1). doi:10.1038/S41598-022-09455-8
102. Jena A, Mishra S, Singh AK, Sekar A, Sharma V. Cytomegalovirus in ulcerative colitis: an evidence-based approach to diagnosis and treatment. <https://doi.org/10.1080/1747412420222032662>. 2022;16(2):109-120. doi:10.1080/17474124.2022.2032662
103. Shukla T, Singh S, Tandon P, McCurdy JD. Corticosteroids and Thiopurines, but Not Tumor Necrosis Factor Antagonists, are Associated with Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(5):394-401. doi:10.1097/MCG.0000000000000758
104. Beswick L, Ye B, Van Langenberg DR. Toward an Algorithm for the Diagnosis and Management of CMV in Patients with Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(12):2966-2976. doi:10.1097/MIB.0000000000000958
105. Kucharzik T, [ECCO] on behalf of the EC and CO, Ellul P, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(6):879-913. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJAB052
106. Cohen S, Martinez-Vinson C, Aloï M, et al. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Severe Ulcerative Colitis-A Multicenter Study from the Pediatric Inflammatory Bowel Disease Porto Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(3):197-201. doi:10.1097/INF.0000000000001724
107. Schenk W, Klugmann T, Borkenhagen A, et al. The detection of the cytomegalovirus DNA in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis is associated with increased long-term risk of proctocolectomy: results from an outpatient IBD clinic. *Int J Color Dis* 2018 343. 2018;34(3):393-400. doi:10.1007/S00384-018-3210-8
108. Sun Kim Y, Kim Y-H, Sung Kim J, et al. Long-Term Outcomes of Cytomegalovirus Reactivation in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Multicenter Study. *Orig Artic Gut Liver*. 2014;8(6):643-647. doi:10.5009/gnl13427
109. Lee HS, Park SH, Kim SH, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with

Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(4):912-918. doi:10.1097/MIB.0000000000000675

110. Hendler SA, Barber GE, Okafor PN, Chang MS, Limsui D, Limketkai BN. Cytomegalovirus infection is associated with worse outcomes in inflammatory bowel disease hospitalizations nationwide. *Int J Color Dis* 2020 355. 2020;35(5):897-903. doi:10.1007/S00384-020-03536-8
111. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi:10.1136/GUTJNL-2019-318484
112. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413. doi:10.14309/ajg.0000000000000152
113. Tandon P, James P, Cordeiro E, Mallick R, Shukla T, McCurdy JD. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Tests and Histopathology for Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(4):551-560. doi:10.1097/MIB.0000000000001073
114. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *J Crohns Colitis*. 2020;14(8):1162-1171. doi:10.1093/ecco-jcc/ijaa036
115. Malireddy K, Larson DW, Sandborn WJ, et al. Recurrence and impact of postoperative prophylaxis in laparoscopically treated primary ileocolic Crohn disease. *Arch Surg (Chicago, Ill 1960)*. 2010;145(1):42-47. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=20083753>
116. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol*. 2004;53(11):1155-1160. doi:10.1099/JMM.0.45629-0/CITE/REFWORKS
117. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):2001-2008. doi:10.1038/AJG.2011.202
118. Paul M, Gupta E, Jain P, Rastogi A, Bhatia V. Diagnostic utility of quantitative cytomegalovirus DNA polymerase chain reaction in intestinal biopsies from patients with inflammatory bowel disease. Published online 2018. doi:10.4103/JLP.JLP_94_17
119. Jung KH, Kim J, Lee HS, et al. Clinical implications of the CMV-specific T-cell response and local or systemic CMV viral replication in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(12). doi:10.1093/ofid/ofz526
120. Zagórowicz E, Bugajski M, Wieszczy P, Pietrzak A, Magdziak A, Mróz A. Cytomegalovirus Infection in

Ulcerative Colitis is Related to Severe Inflammation and a High Count of Cytomegalovirus-positive Cells in Biopsy Is a Risk Factor for Colectomy. *J Crohns Colitis*. 2016;10(10):1205-1211.

doi:10.1093/ecco-jcc/jjw071

121. Shukla T, Singh S, Loftus E V., Bruining DH, McCurdy JD. Antiviral Therapy in Steroid-refractory Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus: Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2718-2725. doi:10.1097/MIB.0000000000000489
122. Jones A, McCurdy JD, Loftus E V., et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):949-955. doi:10.1016/j.cgh.2014.09.042
123. Sokol H, Lalande V, Landman C, et al. Clostridium difficile infection in acute flares of inflammatory bowel disease: A prospective study. *Dig Liver Dis*. 2017;49(6):643-646. doi:10.1016/j.dld.2017.01.162
124. Negrón ME, Barkema HW, Rioux K, et al. Clostridium difficile Infection Worsens the Prognosis of Ulcerative Colitis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(7):373-380. doi:10.1155/2014/914303
125. Negrón ME, Rezaie A, Barkema HW, et al. Ulcerative colitis patients with clostridium difficile are at increased risk of death, colectomy, and postoperative complications: A population-based inception cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):691-704. doi:10.1038/AJG.2016.106
126. Conley TE, Fiske J, Subramanian S. How to manage: Acute severe colitis. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13(1):64-72. doi:10.1136/flgastro-2020-101710
127. D'Aoust J, Battat R, Bessissow T. Management of inflammatory bowel disease with Clostridium difficile infection. *World J Gastroenterol*. 2017;23(27):4986-5003. doi:10.3748/wjg.v23.i27.4986
128. Jens Frederik Dahlerup, Jørgen Harald Engberg, Christian Erikstrup, Morten Helms, Christian Lodberg Hvas, Mie Agerbæk Juel, Simon Mark Dahl Baunwall, Jens Kjeldsen, Hans Linde Nielsen, Anna Christine Nilsson, Anne Abildtrup Rode Olsen LV-J. Clostridioides difficile infektion og fækal mikrobiota transplantation (FMT). 2020. https://dsgb.dk/wp-content/uploads/2022/06/CDIFF_FMT.pdf
129. Lukin DJ, Lawlor G, Hudesman DP, et al. Escalation of Immunosuppressive Therapy for Inflammatory Bowel Disease Is Not Associated With Adverse Outcomes After Infection With Clostridium difficile. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(4):775-781. doi:10.1093/ibd/izy308
130. Markovic S, Jankovic M, Kalaba A, Zogovic B, Sreckovic SS. Infliximab Rescue in Acute Severe Ulcerative Colitis Complicated by Clostridium Difficile Infection: A Case Series. *Cureus*. 2021;13(10):e19019. doi:10.7759/cureus.19019
131. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017;36(2):321-347. doi:10.1016/J.CLNU.2016.12.027
132. Adamina M, Gerasimidis K, Sigall-Boneh R, et al. Perioperative Dietary Therapy in Inflammatory

Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2019;2020:431-444. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz160

133. Hannig KE, Poulsen L, Tønnesen EK, Grove EL. VIDENSK AB 3155 Anbefalinger for supplerende glukokortikoid til operationspatienter i peroral steroidbehandling. Published online 2012.
134. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*. 2002;287(2):236-240. doi:10.1001/JAMA.287.2.236
135. Salem M, Tainsh RE, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg*. 1994;219(4):416. doi:10.1097/00000658-199404000-00013
136. Jabbour SA. Steroids and the surgical patient. *Med Clin North Am*. 2001;85(5):1311-1317. doi:10.1016/S0025-7125(05)70379-5
137. Zaghiyan K, Melmed GY, Berel D, Ovsepyan G, Murrell Z, Fleshner P. A prospective, randomized, noninferiority trial of steroid dosing after major colorectal surgery. *Ann Surg*. 2014;259(1):32-37. doi:10.1097/SLA.0B013E318297ADCA
138. Zaghiyan K, Melmed G, Murrell Z, Fleshner P. Safety and feasibility of using low-dose perioperative intravenous steroids in inflammatory bowel disease patients undergoing major colorectal surgery: A pilot study. *Surgery*. 2012;152(2):158-163. doi:10.1016/J.SURG.2012.02.019
139. UpToDate. The management of the surgical patient taking glucocorticoids - UpToDate. Accessed August 12, 2022. [https://www.uptodate.com/contents/the-management-of-the-surgical-patient-taking-glucocorticoids?search=surgery acute severe colitis&topicRef=1375&source=see_link](https://www.uptodate.com/contents/the-management-of-the-surgical-patient-taking-glucocorticoids?search=surgery+acute+severe+colitis&topicRef=1375&source=see_link)

Interessekonflikter:

Nynne Nyboe Andersen: Ingen

Johan Burisch: Grants and personal fees from AbbVie, grants and personal fees from Janssen-Cilag, personal fees from Celgene, grants and personal fees from MSD, personal fees from Pfizer, grants and personal fees from Takeda, grants and personal fees from Tillots Pharma, personal fees from Samsung Bioepis, grants and personal fees from Bristol Myers Squibb, grants from Novo Nordisk, personal fees from Pharmacosmos, personal fees from Ferring, personal fees from Galapagos.

Anne-Mette Haase: Ingen

Michael Dam Jensen: Honorar for undervisning: Tillotts Pharma AB, Takeda, Norgine. Advisory board: Tillotts Pharma AB

Jens Kjeldsen: Ingen

Lone Larsen: Ingen

Ole Thoracius-Ussing: Ingen