

Mild til moderat ulcerøs colitis: diagnostik, behandling og kontrol

Forfattere og korrespondance

Jacob Border Brodersen, Claus Buhl Nielsen, Johan Burisch (tovholder), Ruben Lorentsen, Anders Neumann, Mia Bendix Rasch, Julie Rasmussen, Jakob Seidelin, Klaus Theede

Korrespondance: Johan Burisch, Gastroenheden, Hvidovre Hospital, johan.burisch@regionh.dk

Status

Første udkast:	15.07 2023
Diskuteret på Hindsgavl:	08.09 2023
Korrigeret udkast:	06.11 2023
Endelig guideline:	30.11.2023
Guideline skal revideres senest:	30.11.2028

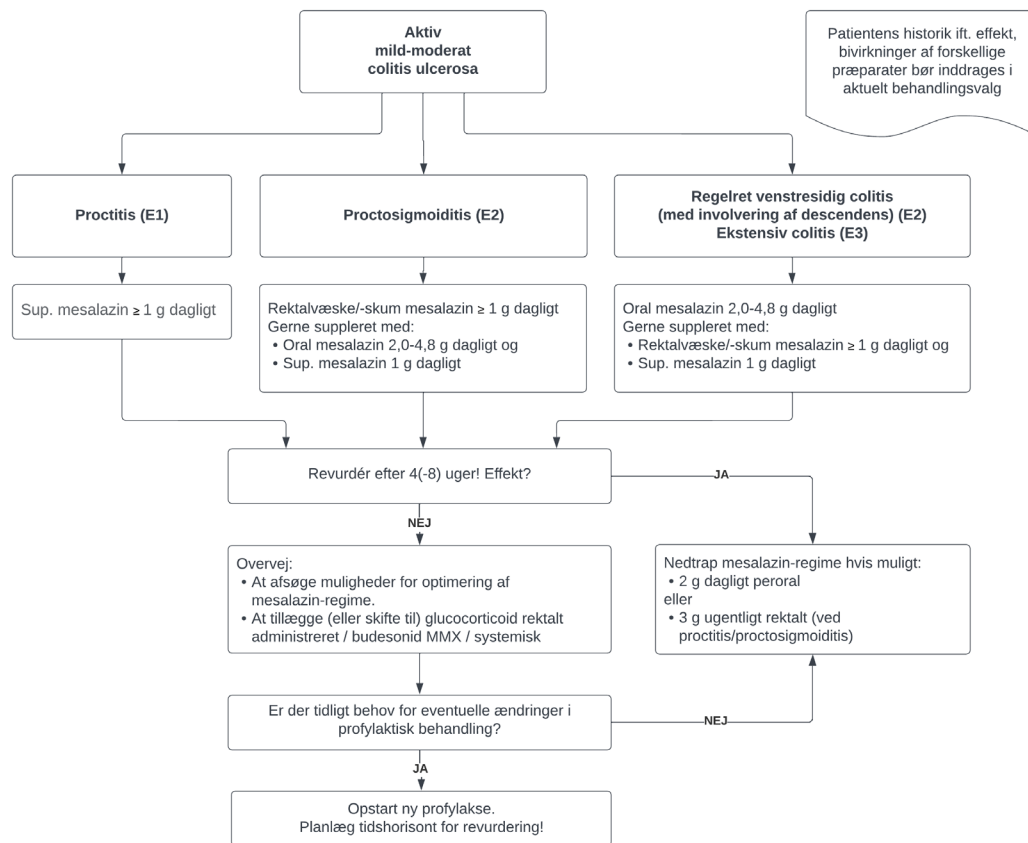
Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler diagnostik, behandling og kontrol af patienter med mild-moderat colitis ulcerosa. Guideline tager udgangspunkt i patienter, der behandles på gastroenterologiske afdelinger i hospitalsregi samt i speciallægepraksis (omtales specifikt i appendiks 2). Behandling af patienter med akut, svær colitis ulcerosa samt behandling med biologiske og målrettede syntetiske lægemidler behandles i DSGHs øvrige guidelines.

Forkortelser

5-ASA - 5-aminosalicylsyre
ASUC - Akut svær colitis ulcerosa
BMSL - Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
BSG - British Society for Gastroenterology
ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation
MMX - Multi Matrix System
SCCAI - Simple Clinical Colitis Activity index
UC - Colitis ulcerosa
UCEIS - Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

Figur 1. Quick guide til behandling af mild-moderat colitis ulcerosa (UC)



Indledning

Denne guideline omhandler diagnostik, behandling og monitorering af patienter med mild til moderat colitis ulcerosa (UC) på sygehus såvel som i primærsektoren ved praktiserende speciallæger. Langt størstedelen af alle patienter med UC vil have mild-moderat sygdom, med skiftende perioder med aktiv og inaktiv sygdom og lav risiko for kolektomi¹. I en opgørelse baseret på danske registerdata, oplevede 2 ud af 3 patienter et sygdomsforløb med få og/eller aftagende antal episoder med aktiv sygdom over en 10-årig periode². Dog vil 10-15% af patienter med et initialt mildt til moderat forløb kunne udvikle et svært sygdomsforløb, især patienter med ung alder ved diagnose (<40 år), ekstensiv endoskopisk udbredning, svær endoskopisk aktivitet, ekstra-intestinale manifestationer og behov for prednisolon tidligt i sygdomsforløbet³.

På trods af hyppigheden eksisterer der ingen standardiseret definition af mild-til-moderat UC, hvilket kan vanskeliggøre afgrænsning over for patienter med moderat-til-svær sygdom. Definitioner varierer mellem studier såvel som i klinisk praksis, og kan indbefatte symptomer, endoskopisk udbredelse og sværhedsgrad, fæces calprotectin (f-calprotectin) og/eller behandlingsvalg til at beskrive sygdomsbyrden for patienterne^{4,5}. Mest udbredt er brugen af kliniske scoringssystemer⁶, hvor *Simple Clinical Colitis Activity Index* (SCCAI) (mild-moderat sygdom: 3-11 point)⁷ er blandt de mest udbredte i Danmark. Korrelationen mellem symptomer og endoskopi er dog begrænset hos patienter med mild til moderat sygdom⁸, da afføringsfrekvens særlig ved mild sygdom er uspecifik og blod i afføringen mindre udtalt. Symptomscorer kan således i mange tilfælde ikke stå alene men skal kombineres med endoskopisk, biokemisk eller tarmultralyd-vurderet aktivitet. Arbejdsgruppen har derfor taget udgangspunkt i de enkelte studiers afgrænsninger af patientpopulation.

Et forsøg på en pragmatisk definition af patienter med mild-moderat UC, kan hentes i de amerikanske behandlingsvejledninger for mild til moderat UC. Her defineres patienterne ved *milde-moderate symptomer ved en klinisk aktivitetsscore, fravær af symptomer på systemisk påvirkning jf. Truelove og Witts kriterier (herunder takykard, CRP-forhøjelse og/eller feber)*⁹, *lav objektiv inflammationsbyrde vurderet ved f-calprotectin, endoskopi eller tarmultralyd, og samtidigt fravær af risikofaktorer for svært forløb (herunder svær endoskopisk inflammation, dybe ulcerationer og tidlige behov for prednisolon)*¹⁰.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Litteratur søgningsmetode

Både European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) og British Society for Gastroenterology (BSG) har udgivet nylige guidelines for behandling af UC. Begge baserer sig på GRADE metoden og inkluderer grundige litteratursøgninger til og med 2020. Arbejdsgruppen besluttede derfor at basere nærværende guideline på dette arbejde. En søgning på Pubmed foretaget 01.03.2023 med MeSH-termerne "ulcerative colitis" og "therapeutics" for perioden 01.01.2021-01.03.2023 gav ikke yderligere relevante publikationer.

1. Diagnose og udredning

1.1. Problemstilling: Hvordan stilles diagnosen colitis ulcerosa?

Typiske symptomer er blodtilblandet afføring og imperiøsitet. Ved distal sygdom ses ofte udtømminger med normal afføring samt bydende afføringstrang / urge med afgang af små mængder blod og slim, mens der ved mere udbredt sygdom oftere er mere ensartede grødede, blodtilblandede udtømminger. Symptomerne er ofte gradvist tiltagende, men kan have et subakut forløb. Ved første besøg skal der spørges til familiær disposition til inflammatorisk tarmsygdom, rygning, ekstraintestinale manifestationer og NSAID-forbrug¹¹.

Differentialdiagnoser:

- Infektøs gastroenteritis
- Colon irritabile
- Kolorektal cancer
- Crohn's sygdom
- Divertikulitis
- Stråleproktitis
- Iskæmisk colitis
- Sexuelt overførte sygdomme i rectum (inkl. gonoré, klamydia, herpes og syfilis)

Endoskopi:

Colitis ulcerosa er vanligvis en kontinuerlig inflammation af hele slimhinden i colon strækkende sig fra anus og i varierende grader oralt i colon. Udbredningsgraden angives normalt efter Montreal klassifikationen i proktitis (alene rektum), venstresidig colitis (anus til analt for venstre fleksur) og ekstensiv colitis (anus til oralt for venstre fleksur). Inflammation i slimhinden giver erytem med varierende grader af forstyrret kartegning, granulering samt erosioner og/eller ulcerationer. Der kan være fokal eller diffus slimhindeblødning evt. med blod og pus i lumen. Se i øvrigt Appendiks – Figur 1.

Ved ileokoloskopi skal der tages to biopsier til histopatologisk undersøgelse fra minimum fem tarmafsnit i colon inkl. rektum samt fra terminale ileum uafhængigt af inflammation eller ej. Biopsier fra endoskopisk normal mukosa kan i nogle tilfælde vise histologisk inflammation¹⁴.

Histopatologisk vil diffus transmukosal inflammation med forstyrret kryptarkitektur evt. med en akut inflammatorisk komponent med kryptitis og kryptabscesser tale for inflammatorisk tarmsygdom fremfor infektøs eller iskæmisk colitis. Basal plasmacytose er et af de tidligste fund og har samtidig høj prædiktiv værdi for colitis ulcerosa, men ingen histopatologiske fund er patognomoniske¹⁴.

Kliniske rekommandationer:

- Diagnosen mistænkes ved typiske symptomer og differentialdiagnoser skal overvejes [EL5, RG D].
- Der skal spørges til familiær disposition, ekstraintestinale manifestationer, rejseanamnese, rygning og NSAID [EL5, RG D].
- Alle patienter med colitis ulcerosa skal have foretaget ileokoloskopi [E1, RG A]
- Der skal tages repræsentative biopsier til histopatologisk undersøgelse fra alle fem tarmafsnit i colon samt terminale ileum [EL1, RG A].

1.2. Problemstilling: Hvordan beskrives colitis ulcerosa ved diagnosen?

Ved diagnosen bør følgende 3 faktorer beskrives:

1. Den almene påvirkning af patienten
2. Den endoskopiske sværhedsgrad af sygdommen
3. Den endoskopiske udbredningsgrad af sygdommen

1.2.1 Den almene påvirkning af patienten

Alle patienter skal ved diagnose have foretaget en vurdering i forhold til sygdommens påvirkning af almentilstand og ernæringstilstand med

- Højde, vægt (herunder forudgående væggtab) og BMI
- Puls og blodtryk
- Biokemi (som minimum hæmoglobin, leucocytter inkl. differentialtælling, trombocytter, MCV, C-reaktivt protein, albumin, kreatinin, kalium, natrium, ferritin, ALAT, basiske fosfataser samt evt. f-calprotectin)
- Mikrobiologi (undersøgelse for patogene tarmbakterier inkl. *C. difficile* samt tarmpatogene vira).
- Evt. undersøgelse for veneriske sygdomme (f.eks. gonoré og klamydia)
- Evt. fæcesundersøgelse for parasitter
- I differentialdiagnostisk øjemed: TSH, cøliaki, laktoseintoleransegenest

På baggrund af anamnese og objektive fund, bør der laves en klinisk score i form af f.eks. SCCAI, partial Mayo Score eller Truelove and Witts Severity Index for at vurdere og inddele den kliniske sværhedsgrad af sygdommen^{12,13}. Ved moderat til svær klinisk sygdomsaktivitet skal der altid overvejes indlæggelse/subakut henvisning til behandling.

Biokemi er mindre egnet til at afklare sygdommens sværhedsgrad, og er ofte først påvirket ved betydelig sygdomsaktivitet, hvor forhøjede leukocytter og C-reaktivt protein samt anæmi og lav albumin taler for sværere sygdom¹¹.

F-calprotectin kan anvendes til at vurdere, om der er tale om inflammation i mavetarmkanalen, men er ikke specifik for inflammatorisk tarmsygdom og kan ikke stå alene ifm. udredning for IBD. Ved oplagt inflammation kan den undlades. F-calprotectin anvendes i klinisk praksis til at monitorere behandlingseffekt, opspore relaps og confirmere heling af mukosa under behandling samt adskille aktiv sygdom overfor IBS-symptomer. Ved distal proktitis kan f-calprotectin i nogle tilfælde dog være normal selvom slimhinden er inflammeret¹¹.

1.2.2 Vurdering af sværhedsgrad og udbredningsgrad af sygdommen

Alle patienter med mistanke om inflammatorisk tarmsygdom bør have foretaget ileokoloskopi med beskrivelse af de endoskopiske fund ved hjælp af en endoskopisk score. Kravet om en ileokoloskopi indenfor 12 måneder efter diagnosen indgår i de nationale kvalitetsindikatorer for inflammatorisk tarmsygdom. Den endoskopiske Mayo-score er mest udbredt, men dårligt valideret. I stedet kan anvendes *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS) (se appendiks). Det mest syge område af tarmen bruges som udgangspunkt for scoren. Udbredningsgraden skal ligeledes beskrives, og hvis der foretages sigmoideoskopi som primærundersøgelse, skal det noteres, om øvre afgrænsning af inflammationen nås, og undersøgelsen bør følges op med en fuld ileokoloskopi. Ved moderat til svær endoskopisk sygdomsaktivitet eller ekstensiv sygdom, skal der altid overvejes indlæggelse/subakut henvisning til behandling (jf. DSGH-guideline vedr. "Akut svær colitis ulcerosa (ASUC)"). Det er vigtigt med kendskab til atypiske præsentationsformer, som *rektal sparing* (normal/nærmormal slimhinde i rektum men inflammation oralt herfor), *backwash ileitis* (oftest pancolitis med inflammation også i terminale ileum) og *cøkal patch* (isoleret inflammation i cøkum) for at undgå forkert klassifikation af tarmbetændelsen¹¹⁻¹³.

Fokuseret tarmultralyd kan anvendes til afklaring af sygdommens sværhedsgrad og udbredningsgrad. Der vurderes tarmvægstykkelse, tarmens lagdeling og farve Doppler signal som ultrasoniske parametre for inflammation. Tarmultralyd kan overvejes anvendt som supplement til sigmoideoskopi ved diagnosetidspunktet for at afklare sygdommens udbredningsgrad, hvis ileokoloskopi ikke kan gennemføres¹².

Kliniske rekommandationer:

- Der skal laves en vurdering af patientens almentilstand, biokemi samt udelukkelse af infektøs gastroenteritis [EL2, RG B].
- F-calprotectin kan bruges til at afgøre, om der er neutrofil inflammation i tarmen [EL1, RG A].
- Der anbefales brug af valideret endoskopi score [EL4, RG C].
- Fokuseret tarmultralyd kan supplere med oplysninger om sygdommens sværhedsgrad og udbredningsgrad [EL2, RG B].

1.3. Problemstilling: Opblussen af kendt colitis ulcerosa

Der spørges til symptomer og varighed for at afklare, om disse ligner tidligere tilfælde, eller om der er mistanke om sværere inflammation, øget sygdomsudbredning eller evt. differentialdiagnose. Ofte er der behov for at afgøre, om der er tale om infektøs gastroenteritis, der oftere har akut debut og kan være ledsaget af kvalme, opkast og feber. Biokemi, f-calprotectin og rektalpodning/afføringsprøve for patogene tarmbakterier inkl. *C. difficile* (evt. fæcesundersøgelse for parasitter) vil hjælpe med diagnostisk afklaring. Mange patienter (næsten hver tredje patient i remission ifølge en norsk opgørelse¹⁵) har IBS-symptomer sideløbende med deres colitis ulcerosa. Her vil symptomerne være mere langvarige, vekslende og uden påvirkning af almentilstand, biokemi eller fæces f-calprotectin.

Ved symptomer der klinisk ligner tidligere tilfælde med opblussen, kan man ofte begynde empirisk behandling, som patienten er vant til. Det anbefales dog at overveje at udelukke infektiøs årsag. Biokemi og f-calprotectin er sjældent værdifuldt ved typiske symptomer af mild til moderat sværhedsgrad.

Ved symptomer og klinisk symptomscore, der tyder på mere udtalt sygdomsaktivitet end tidligere, er det ofte nødvendigt med en fornyet afklaring af den endoskopiske sværhedsgrad og udbredningsgrad, hvor sigmoideoskopi +/- tarmultral lyd ofte er tilstrækkeligt. Biokemi er nødvendigt for at afklare påvirkningen af patienten og rektalpodning/afføringsprøve for patogene tarmbakterier inkl. *C. difficile* (evt. fæcesundersøgelse for parasitter) er obligatorisk. F-calprotectin er overflødig ved oplagt inflammation (Appendiks - figur 2).

Klinisk rekommandation:

- Fornyet endoskopisk vurdering skal overvejes ved tegn på mere udtalt sygdomsaktivitet [EL5, RG D].
- Infektiøs gastroenteritis skal udelukkes [EL5, RG D].

1.4. Problemstilling: Manglende eller delvis respons på behandling

Hvis patienten ikke responderer på den påbegyndte behandling, må man overveje behandlingscompliance og differentialdiagnoser. Ofte er der dog tale om, at sværhedsgraden er højere eller udbredningsgraden af sygdommen er større end vanligt for patienten, og behandlingen derfor utilstrækkelig eller lokalbehandling ikke dækker hele det inflammerede område i colon.

I tilfælde med milde symptomer og uden påvirkning af almentilstanden, kan empirisk intensivning eller skift af behandling ofte ske uden forudgående evaluering af sygdomsstatus.

Ved moderate symptomer eller ved almen påvirkning, skal infektiøs gastroenteritis udelukkes, og der bør laves en ny vurdering af sygdommens sværhedsgrad og udbredningsgrad med sigmoideoskopi +/- tarmultral lyd for at afklare udbredningsgrad. Evt. laves ileokoloskopi. Der bør tages biopsier fra inflammeret mucosa ved samtidig immunsuppressiv behandling eller steroidresistent sygdom for at udelukke infektion/reakivering af CMV^{11,16}. Biokemi er nødvendigt for at afklare påvirkningen af patienten og rektalpodning/afføringsprøve for patogene tarmbakterier inkl. *C. difficile* er obligatoriske. F-calprotectin er overflødig ved oplagt inflammation (Appendiks - figur 3).

Klinisk rekommandation:

- Fornyet endoskopisk vurdering skal overvejes ved manglende eller delvis respons på behandling [EL5, RG D].
- Infektiøs gastroenteritis skal udelukkes [EL5, RG D].
- I tilfælde med milde symptomer og uden påvirkning af almentilstanden, kan empirisk intensivning eller skift af behandling overvejes [EL5, RG D].

2. Proktitis (Montreal klassifikation E1)

2.1 Problemstilling: Valg af mesalazin behandling til induktion af remission

Meta-analyser viser en klar fordel ved lokal mesalazin (5-aminosalicylsyre, 5-ASA) dosis ≥ 1 g daglig sammenlignet med placebo¹⁷. Højere doser har ikke vist nogen sikker fordel¹⁸. Der er ikke vist nogen sikker fordel ved flergangsdosering kontra engangsdosering^{19,20}. Ved proktitis bør suppositorier fortrækkes frem for klysma, da klysma administration medfører at størstedelen af mesalazin spredes sig til området proksimalt for rektum (primært sigmoideum)²¹.

Lokalt administreret mesalazin er mere effektivt end systemisk behandling til proktitis^{22,23}. Evidensen for kombination af lokal og systemisk behandling er begrænset²⁴. Behandlingsvarigheden for det enkelte udbrud vil typisk være 2-4 uger. Bivirkningerne ved lokal mesalazin er på niveau med placebo. Typer af rektalt administreret mesalazin er angivet i Appendiks - Tabel 1.

Klinisk rekommandation:

- Lokal behandling med mesalazin ≥ 1 g dagligt er førstevalg til behandling af proktitis [EL1, RG A].
- Ved utilstrækkelig effekt kan overvejes tillæg af peroral mesalazin [EL4, RG C].

2.2 Problemstilling: Valg af mesalazin-behandling til vedligeholdelse af remission.

Lokal mesalazins effektivitet er testet i flere placebo-kontrollerede studier og er her vist effektivt sammenlignet med placebo op til 2 år²⁵⁻²⁷. Dette understøttes af meta-analyser²⁸. Et studie viste, at mesalazin stikpille 1 g/dag var mere effektiv end 500 mg/dag²⁹, mens remissionsraterne i andre studier for daglig administration og 2-3 gange ugentligt var sammenlignelige^{26,27}. Der anbefales derfor en kumuleret dosis på minimum 3g ugentligt. Hos patienter med hyppig aktivitet anbefales fast forebyggende behandling. Hos patienter med

længere perioder mellem sygdomsudbrud, kan man overveje udelukkende at give lokalbehandling under det aktuelle udbrud.

Oral behandling til vedligeholdelse af remission er undersøgt i tre enkeltblindede studier. Der ses en tendens til bedre effekt af lokal mesalazin versus oral behandling³⁰⁻³². I disse studier er oral behandling (i vedligeholdelsesdoser) dog holdt op imod behandling med 4 g mesalazin-klysma 3 gange ugentligt. Ved valg af vedligeholdelsesbehandling er det vigtigt at inddrage patienten og tage deres præferencer med i betragtning for at sikre compliance – eks. angav patienterne bedre komfort og lettere administration som årsag til de foretrak skum frem for klysma^{33,34}. Det er velkendt at oral behandling er forbundet med bedre compliance end rektal behandling³⁵. Derfor kan oral behandling som monoterapi overvejes hos patienter, der ikke ønsker eller ikke kan medvirke til lokal behandling. Dosering af oral 5-ASA gennemgås i afsnit 4.

Klinisk rekommandation:

- Ved proktitis anbefales lokal mesalazin ≥ 3 g ugentligt som remissionsbevarende behandling [EL1, RG A].
- Ved proktitis kan oral mesalazin benyttes som remissionsbevarende behandling men effekten er mindre end lokal behandling [EL3, RG B].
- Patientaccept og præferencer bør tages i betragtning mhp. at sikre compliance [EL2, RG B].

2.3 Problemstilling: Brug af lokalvirkende binyrebarkhormon ved proktitis

Lokalvirkende binyrebarkhormon (prednisolon eller budesonid) er en effektiv behandling til induktion af remission ved proktitis¹⁷. Lokalvirkende formuleringer giver mulighed for mere målrettet behandling med færre bivirkninger end systemisk behandling. Én formulering (suppositorie, skum, klysma) er ikke vist bedre end andre ved distal sygdom³³. I en metaanalyse er mesalazin vist overlegen ift. steroid, hvorfor steroid ikke anbefales som førstevalg¹⁷. Kombinationen af lokalvirkende mesalazin og steroid er i et enkelt studie vist mere effektiv end præparaterne hver for sig³⁶. Binyrebarkhormonpræparater bør grundet deres potentielle bivirkningsprofil ikke benyttes til vedligeholdelsesbehandling³⁷. Dertil kommer at evidensen for langtidsbehandling er begrænset³⁸.

Klinisk rekommandation:

- Steroidpræparater er ikke førstevalg til behandling af distal colitis ulcerosa [EL1, RG A].
- Lokal behandling med steroid bør foretrækkes frem for systemisk [EL2, RG B].

2.4 Problemstilling: Tilgang til og behandling af behandlingsrefraktær proktitis

Forekomsten af refraktær proktitis er estimeret til at være så høj som 31%³⁹, og defineres af ECCO som refraktær sygdom, når rektal og oral behandling med 5-aminosalicylater og kortikosteroider ikke har kunnet inducere og opretholde remission⁴⁰. Ved utilstrækkelig effekt af behandling, bør compliance, tilkomst af komplikationer (eks. infektion), såvel som diagnose evalueres. Endoskopisk vurdering kan være relevant ved tvivl om sygdomsudbredelse eller diagnosen. Det bør sikres at mesalazin behandlingen er optimeret og benyttes korrekt:

1. Lokalbehandling bør optimeres til minimum 1g/dag.
2. Ved mange hyppige afføringer eller problemer med at holde på stikpillerne, kan der være rationale i flergangsdosering.
3. Tillæg af lokal steroid i kombination med lokal mesalazin kan forsøges, men effekten sparsomt belyst³⁶.
4. Tillæg af peroral mesalazin som ved proctosigmoiditis kan forsøges, men effekt sparsomt belyst²².
5. Tillæg af klysma/skum præparater kan overvejes til nat hvis udbredelsen grænser til proctosigmoiditis.

Ved fortsat svigt, kan overvejes systemisk steroidbehandling. Der bør forsøges med mesalazin behandling i mindst 2-3 uger før der overvejes systemisk steroid. Ved refraktær sygdom til trods for optimal mesalazin og oral steroid behandling kan forsøges med intravenøs steroid⁴¹ eller biologisk terapi⁴² (jf. DSGH-guideline vedr. "Behandling af kronisk inflammatorisk tarmsygdom med biologiske lægemidler") som er rapporteret at have en effekt. Hvis sygdommen ikke kan bringes til ro af medicinsk vej, kan proktokolektomi være nødvendig. Desuden findes der en række andre behandlingsmuligheder af mindre belyst karakter, fx lokal tacrolimus, der er opsummeret bl.a. af Raja SS og kolleger⁴³.

3. Venstresidig og ekstensiv colitis ulcerosa (Montreal klassifikation E2 og E3)

5-ASA er førstevalgsbehandling, da 5-ASA overordnet er effektivt, velundersøgt og har en fordelagtig bivirkningsprofil¹³. Venstresidig colitis (E2) er inflammation med øvre afgrænsning beliggende mellem rectosigmoidale overgang og venstre fleksur, men opdeles i praksis ofte, under hensyntagen til den formodede udbredning/effekt af lokale 5-ASA-formuleringer, i hhv. proctosigmoiditis og regelret venstresidig colitis involverende colon descendens. Denne opdeling anvendes i en del lægemiddelstudier og anvendes derfor også i det følgende.

3.1 Problemstilling: Valg af mesalazinbehandling til induktion af remission

Det er velbelyst, at 5-ASA er effektivt ved både rektal og oral administration, men det er dårligere afklaret, hvilket regime (oral vs. rektal vs. oral + rektal administration), der er mest effektivt. Nyeste ECCO–guideline¹⁷ har med baggrund i metaanalyser stærk anbefaling for (1) oral 5-ASA i en dosis ≥ 2 g/døgn til mild-moderat UC samt (2) lokal 5-ASA i en dosis ≥ 1 g/døgn til aktiv proctosigmoiditis. Herudover en svag anbefaling for oral + lokal 5-ASA frem for oral monoterapi ved udbredning sv.t. mindst proctosigmoiditis. I en ligeledes nyere netværksmetaanalyse²⁴ rangerer oral højdosisbehandling ($\geq 3,6$ g/dag) samt kombineret oral og rektal behandling højt, hvor subanalyser i forhold til sygdomsudbredning dog differentierer dette yderligere. Med aktuell begrænset evidens for førstevalgsregime i forhold til ønsket effekt, kan den konkrete patients forhold inddrages i behandlingsvalg (kompleksitet af regimet, compliance (oral vs. rektal), økonomi, tid til forventet effekt).

Generelt er der ikke bedre effekt ift. remissionsinduktion ved mesalazin op til 4,8 g/dag ift. normal dosering (2 g/dag). Subgruppeanalyse af ASCEND III studiet med 389 vs. 383 patienter (4,8 g/dag vs. 2,4 g/dag) fandt dog, at høj dosering var mere effektiv ved moderat sygdomsaktivitet, men ikke ved mild aktivitet⁴⁴. Da mesalazin generelt tåles godt og ikke har dosisafhængige bivirkninger, er der derfor mulighed for at forsøge at anvende op til 4,8 g/dag ved moderat aktivitet eller ved manglende effekt af mindre dosis.

Ligeledes er der ikke god evidens for kombination af rektalt administreret mesalazin som f.eks. suppositorium kombineret med rektalskum eller rektalvæske. Dog er det hyppigt anvendt i klinisk praksis og da mesalazin må opfattes som bivirkningsmildt kan kombinationer af forskellige administrationsformer af mesalazin afprøves i samarbejde med patienten. Rektalt administreret 5-ASA er gennemgået i afsnit 2.1 og 2.2.

Klinisk rekommandation:

- Ved proctosigmoiditis anbefales som førstevalg rektal administreret mesalazin ≥ 1 g/dag, i form af rektalskum og/eller rektalvæske [EL1, RG A].
- Til proctosigmoideitis kan der tillægges standarddosis peroral mesalazin (≥ 2 g dagligt) [EL1, RG A].
- Ved regelret venstresidig colitis (med inflammation i descendens) og ekstensiv colitis anbefales som førstevalg standarddosis peroral mesalazin (≥ 2 g dagligt) [EL1, RG A].
- Ved venstresidig colitis kan der tillægges rektalt administreret mesalazin ≥ 1 g/dag, i form af f.eks. rektalvæske 1 g dagligt [EL1, RG A].
- Behandling med højdosis 5-ASA peroral (3,6-4,8 g dagligt) samt samtidig behandling med hhv. suppositorier eller klysma kan søges anvendt ved moderat opblussen [EL1, RG A].
- Kombination af suppositorier og klysma kan forsøges anvendt [EL 5, RG D].

3.2 Problemstilling: Forholdsregler ved peroral 5-ASA-behandling:

5-ASA er generelt veltolereret, men kan have en række bivirkninger (fx diarré, mavesmerter, hovedpine), og risikoen herfor er generelt ikke dosisafhængig. Regelmæssig monitorering af nyrefunktion minimum én gang årligt med p-kreatinin anbefales⁴⁵.

Klinisk rekommandation:

- Ved opstart af peroral 5-ASA-behandling bør baseline p-kreatinin foreligge. Herefter anbefales kontrol hvert år [EL3, RG B].

3.3 Problemstilling: Valg af oralt aminosalicylat

De forskellige præparater med 5-ASA, har varierende farmakokinetik. 5-ASA-molekylet kan bringes til colon ved brug af en depot-mekanisme eller via bærer-molekyler (sulfasalazin, balsalazid) eller ved 2 azo-bundne mesalazin-molekyler (olsalazin). Sulfasalazin og olsalazin har en tungere bivirkningsprofil end de øvrige, men præparaterne må anses for at have ligeværdig effekt⁴⁶. Der er ikke vist øget effekt ved at opdele dagsdosis⁴⁶, ligesom der ikke er vist forskel imellem de forskellige perorale formuleringer⁴⁶, hvorfor man kan lade valget bero på patientpræferencer, økonomi og compliance-overvejelser, se også Appendix – Tabel 1. Opnås ikke tilfredsstillende behandlingseffekt med et 5-ASA-middel, er der kun undtagelsesvist grund til behandlingsforsøg med et andet 5-ASA-middel⁴⁶.

Klinisk rekommandation:

- Der er ikke nævneværdig forskel på 5-ASA-præparater, og der er ikke grund til at forsøge at skifte imellem dem, ved manglende effekt [EL1, RG A].
- Opdeling af dagsdosis giver ikke bedre effekt [EL1, RG A].

3.4 Problemstilling: Anvendelse af perorale kortikosteroider

Kortikosteroider kan anvendes ved mild-moderat UC ved intolerance for eller manglende effekt af 5-ASA-behandling. Prednisolon og budesonid Multi Matrix System (MMX) kan anvendes til remissionsinduktion, hvorimod *ileal-release* budesonid ikke inducerer remission⁴⁷. Det er ved opstart af kortikosteroider væsentligt

at overveje, om der er indikation for at ændre i remissionsbevarende behandling, som i så fald skal planlægges. Som alternativ til kortikosteroider kan overvejes biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL).

Budesonid MMX kan anvendes, hvor bivirkninger til regelret prednisolon behandling ønskes undgået. For eksempel til ældre med venstresidig sygdomsaktivitet. Effekten er begrænset, med NTT 11.7 på 8 uger, dog med størst effekt ved venstresidig aktivitet⁴⁸. Doseringen er 9 mg i 8 uger, uden behov for udtrapning, men ved manglende klinisk respons efter 4 uger bør behandling skiftes⁴⁹. Bivirkningsprofilen er generelt bedre end prednisolon grundet høj first-pass omsætning i leveren. Der er ikke risiko for afkalkning af knogler, og risikoen for binyrebarkinsufficiens er meget lav.

Prednisolon kan anvendes ved enkeltstående tilfælde af opblussen, uden behov for ændring af remissionsbevarende behandling ved færre end ét tilfælde årligt, men bør begrænses i videst muligt omfang. Ved hyppigere behov bør strategien for remissionsbevarelse ændres. Startdoseringen er typisk 40-50 mg dagligt med ugentlig nedtrapning til 0 mg over 8-10 uger, med forventet tid til remission på 2 uger⁴⁹. Omkring 50% af behandlede vil opleve korttidsbivirkninger i form af akne, søvnproblemer, ødemer, humørsvingninger, glukose intolerance og dyspepsi⁴⁷. Ved opblussen under nedtrapning er der indikation for opstart af BMSL.

Klinisk rekommandation:

- Ved svigt af/intolerance overfor 5-ASA, eller i et forsøg på at undgå systemisk prednisolon, kan budesonid MMX forsøges, 9 mg/dag i 8 uger [EL2, RG B]
- Prednisolon er effektivt til remissionsinduktion, hvor 5-ASA-behandling ikke har effekt [EL3, RG B].
- Ved behov for kortikosteroider bør overvejes, om der er behov for at ændre remissionsbevarende behandling [EL 5, RG D.]

3.5 Problemstilling: Valg af mesalazinbehandling til bevarelse af remission

5-ASA er effektivt og veltolereret som profylakse. Der er bedst evidens for oral 5-ASA, som bør gives som mindst 2 gram dagligt. Som for induktionsbehandling tillader evidensen ikke at fremhæve ét 5-ASA frem for et andet - og én daglig dosering er tilstrækkelig. For proctosigmoiditis er lokal 5-ASA effektiv. Evidensen for kombinationsbehandling (oral + lokal) er sparsom, men med tanke på 5-ASA milde bivirkningsprofil kan dette afprøves ved svigt af mere enkelt 5-ASA-regime^{13,17,24,50}.

Klinisk rekommandation:

- ≥ 2 g/dag peroral 5-ASA anbefales som remissionsbevarende behandling [EL 1, RG A].
- Ved proctosigmoiditis kan evt. nøjes med ≥3g/uge lokal 5-ASA, jf. punkt 2.2 [EL 4, RG C].
- Ved manglende effekt af peroral 5-ASA som remissionsregime, kan overvejes tillæg af lokal 5-ASA [EL 3, RG B].

3.6 Problemstilling: Tilgang ved utilstrækkelig effekt af mesalazin og/eller kortikosteroider

Ved svigt af 5-ASA-behandling og kortikosteroider kan overvejes:

- Thiopuriner (kun som remissionsbevarende behandling efter remission opnået med f.eks. prednisolon eller budesonid MMX). For praktisk tilgang kan f.eks. henvises til nylig dansk statusartikel⁵¹.
- BMSL kan overvejes på lige fod med thiopuriner (se DSGH-guideline vedr. "Behandling af kronisk inflammatorisk tarmsygdom med biologiske lægemidler), og de fleste lægemidler i denne gruppe kan også anvendes til remissionsinduktion.
- Kolektomi kan være en overvejelse ved kronisk aktiv colitis ulcerosa, også i mild-moderat grad.
- Der er ikke belyst om patienter, der opnår remission ved hjælp af thiopurin eller BMSL, bør fortsætte mesalazin⁵². Lokalbehandling kan dog overvejes i perioder.

4. Opfølgning og monitorering af patienter med mild-moderat colitis ulcerosa

4.1 Problemstilling: Faktorer af betydning for opfølgning af colitis ulcerosa

Planlægning af opfølgning af colitis ulcerosa afhænger af sygdomsaktivitet (f.eks. symptombyrde, paraklinisk aktivitet) og behandlingen (f.eks. tid til at man kan udelukke effekt og bivirkninger). Opfølgning planlægges derfor ud fra:

- 1) Fase af sygdommen
 - a. Udbrud/symptomatisk – monitorering af behandlingseffekt
 - i. Afhænger af sværhedsgrad af udbrud (mild, moderat, svær)
 - b. Remission/asymptomatisk – monitorering mhp. tidlig opsporing af relaps
 - i. Afhænger af varighed af remission
- 2) Behandlingseffekt – afhængig af behandlingstype
- 3) Bivirkninger - afhængig af behandlingstype

Patienterne monitoreres på deres kliniske respons (reduktion i antal tynde afføringer, mindre/fravær af blod og slim i afføringen samt færre mavesmerter). For at bedre muligheden for at følge aktiviteten over tid anbefales det at registrere en klinisk aktivitetsscore, f.eks. SCCAI eller Mayo score. Patienterne monitoreres desuden med biokemisk respons (fald i CRP, stigende albumin og hæmoglobin mm.). Der kan yderligere suppleres med f-calprotectin, endoskopi og/eller tarmultral lyd ved tvivlstilfælde.

4.2 Problemstilling: Opfølgning af symptomatisk colitis ulcerosa

Tid til respons varierer mellem behandlingerne og kontrol af behandlingseffekt skal tilrettelægges efter dette. Data på området er dog sparsomme og bygger til en vis grad på klinisk erfaring og hvilke tidspunkter, der findes publicerede data for^{49,53}. Tid til respons dækker dels over hvornår patienten tidligst kan forvente behandlingseffekt, hvornår flertallet har behandlingseffekt og hvornår man ikke længere skal forvente at se behandlingseffekt for colitis ulcerosa. Disse er opgivet i Appendiks – Tabel 2.

Opfølgningstype

For at bedømme behandlingseffekten, bivirkninger og eventuelt behov for eskalering af behandling er der ved mild-moderat sygdomsaktivitet behov for kontrol af symptomer, som kan bedømmes ved samtale eller patientrapportering (fx eHealth, telefonisk eller ved fremmøde). Ved moderat sygdomsaktivitet vil der ofte desuden være behov for paraklinisk kontrol af sygdomsaktiviteten. Hyppigst foregår dette med blodprøver for inflammationsmarkører (CRP, leukocytter, trombocytter, hæmoglobin, albumin) og f-calprotectin. Mukosaheling (dyb remission) hos patienter med UC, der responderer på behandlingen, kan kontrolleres med endoskopi efter 3-6 mdr. Der er dårlig korrelation mellem CRP og endoskopisk mukosaheling, mens f-calprotectin korrelerer med endoskopisk mukosaheling.⁵⁴ Desuden er hjemme-monitorering med f-calprotectin valid som analyse⁵⁵. Der er begyndende evidens for brug af tarmultral lyd til at afklare mukosaheling, idet der er god korrelation mellem tarmultral lyd og endoskopisk aktivitet målt ved *Mayo score* (0-1 vs ≥ 1)⁵⁶. Der er også stigende evidens for tarmultral lyd som prædikator for forløb uden samtidig endoskopi⁵⁷. Tarmultral lyd kan dog ikke benyttes til monitorering af proktitis.

Klinisk rekommandation

- Respons hos flertallet af patienter ligger mellem 2-8 uger afhængig af valg af præparat [EL5, RG D].
- Opfølgning på symptomatisk colitis ulcerosa bør indeholde biokemisk kontrol samt evt. f-calprotectin [EL5, RG D].

4.3 Problemstilling: Opfølgning af asymptomatisk colitis ulcerosa

Formålet med opfølgning af asymptomatiske patienter med colitis ulcerosa er at detektere subklinisk aktivitet, som er vist at forværre prognosen, samt at opspore udbrud tidligt for at lette behandlingen af udbruddet. Flere studier har vist at biokemisk (CRP) og endoskopisk remission, samt varigheden af remission er gode markører for favorabelt forløb⁵⁸. Tiden mellem opfølgninger vil derfor afhænge af sygdomsforløbet optil aktuelle kontrol.

Opfølgningstype

Rapportering af symptomer (samtale eller eHealth løsninger) bruges til at detektere kliniske udbrud. Her kan man med fordel inddrage IBD-sygeplejersker i den kliniske kontrol funktion⁵⁹. Ligeledes er der evidens for at selvhenvendelse fra patienten med symptomer er lige så sikkert som faste kontroltider⁶⁰. Subklinisk relaps kan detekteres ved f-calprotectin op til 3 måneder før klinisk aktivitet.⁶¹ Gentagne CRP-målinger er ringere til at detektere subklinisk aktivitet end f-calprotectin⁶². Endoskopisk opfølgning hos patienter i stabil fase bør overvejes ved vedvarende forhøjet CRP eller f-calprotectin ($>200-250$)⁵⁴. I øvrigt følges de nationale anbefalinger for cancerovervågning "Koloskopiovervågning ved IBD".

Appendiks - Figur 4 giver et forslag til opfølgningstype og hyppighed ud fra sygdomsfasen.

Klinisk rekommandation

- Opfølgning af asymptomatisk colitis ulcerosa kan foregå ved selvhenvendelse [EL3, RG B].

4.4 Problemstilling: Kan man stoppe/reducere behandling og hvad kræver det?

5-ASA

Der er ikke evidens for at den remissionsbevarende effekt behandling af 5 ASA er bedre ved højdosis behandling (> 3 g/dag) fremfor standard behandling (2-3 g/dag). Ifølge meta-analyser kan patienter i remission reduceres i dosis til minimum 2 g/dag^{17,63}. Det anbefales generelt at 5-ASA fortsættes livslangt grundet reduktion af risiko for udvikling af coloncancer, samt meget få langtidsbivirkninger^{17,64}. Dog kan udvalgte patienter i langvarig remission (år) forsøge at trappe ud af behandling, hvis de ikke har haft behov for højdosis 5-ASA for at forblive i remission og/eller ikke har haft brug for prednisolon behandling for at komme i remission. Patienten skal informeres om at stop af behandling øger risikoen for relaps. Inden stop af remissionsbevarende behandling kan endoskopi og/eller tarmultral lyd med fordel overvejes til vurdering af om der er tale om dyb remission, dvs både klinisk og endoskopisk/ultrasonisk remission.

Thiopuriner

Overvejelser omkring stop af thiopurinbehandling er relevant da risikoen for lymfom stiger med behandlingsvarigheden og alderen⁶⁵. Ved ophør af behandlingen vil 30% opleve relaps indenfor 2 år og 50% indenfor 5 år. Risikoen for relaps falder dog med varigheden af remission og vejledende europæiske retningslinjer foreslår at behandlingen kan ophøre efter 3-4 år med vedvarende remission vurderet klinisk og objektivt.

Kliniske rekommandationer

- Det anbefales primært at fortsætte 5-ASA behandling livslangt for at reducere risikoen for flare og coloncancer [EL 4, RG C].

Referencer

1. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3–11.
2. Wewer MD, Langholz E, Munkholm P, et al. Disease Activity Patterns of Inflammatory Bowel Disease-A Danish Nationwide Cohort Study 1995-2018. *J Crohns Colitis* 2023;17:329–337.
3. Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:343-356.e3.
4. Caron B, Jairath V, D'Amico F, et al. Definition of mild to moderate ulcerative colitis in clinical trials: A systematic literature review. *United Eur Gastroenterol J* 2022;10:854–867.
5. Sedano R, Jairath V, Ma C, et al. Design of Clinical Trials for Mild to Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2022;162:1005–1018.
6. Walsh AJ, Ghosh A, Brain a. O, et al. Comparing disease activity indices in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2014;8:318–25.
7. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, et al. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998;43:29–32.
8. Ma C, Sandborn WJ, D'Haens GR, et al. Discordance Between Patient-Reported Outcomes and Mucosal Inflammation in Patients With Mild to Moderate Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1760-1768.e1.
9. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041–1048.
10. Singh S, Feuerstein JD, Binion DG, et al. AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2019;156:769-808.e29.
11. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13:144–164.
12. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis* 2019;13:273–284.
13. 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:s1–s106.
14. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2013;7:827–851.
15. Henriksen M, Høivik ML, Jelsness-Jørgensen L-P, et al. Irritable Bowel-like Symptoms in Ulcerative Colitis are as Common in Patients in Deep Remission as in Inflammation: Results From a Population-based Study [the IBSEN Study]. *J Crohns Colitis* 2018;12:389–393.
16. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis* 2021;15:879–913.
17. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16:2–17.
18. Hanauer SB. Dose-ranging study of mesalamine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:79–83.
19. Andus T, Kocjan A, Müser M, et al. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1947–56.
20. Lamet M, Ptak T, Dallaire C, et al. Efficacy and safety of mesalamine 1 g HS versus 500 mg BID suppositories in mild to moderate ulcerative proctitis: a multicenter randomized study. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:625–30.
21. Bodegraven AA van, Boer RO, Lourens J, et al. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:327–32.
22. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867–71.
23. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:93–7.
24. Barberio B, Segal JP, Quraishi MN, et al. Efficacy of Oral, Topical, or Combined Oral and Topical 5-Aminosaliclates, in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2021;15:1184–1196.
25. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP, et al. 5-Aminosaliclic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1079–82.
26. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1749–54.
27. Marteau P, Crand J, Foucault M, et al. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998;42:195–9.
28. Marshall JK, Irvine EJ, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
29. d'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *Am J Gastroenterol* 1998;93:799–803.
30. d'Albasio G, Trallori G, Ghetti A, et al. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas for maintaining remission in ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:394–7.
31. Andreoli A, Spinella S, Levenstein S, et al. 5-ASA enema versus oral sulphasalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol* 1994;26:121–5.
32. Mantzaris GJ, Hatzis A, Petraki K, et al. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas maintains remission in ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1994;37:58–62.
33. Gross V, Bar-Meir S, Lavy A, et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:303–12.
34. Campieri M, Paoluzi P, D'Albasio G, et al. Better quality of therapy with 5-ASA colonic foam in active ulcerative colitis. A

- multicenter comparative trial with 5-ASA enema. *Dig Dis Sci* 1993;38:1843–50.
35. D'Inca R, Bertomoro P, Mazzocco K, et al. Risk factors for non-adherence to medication in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:166–72.
 36. Caron B, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Efficacy of Pharmacological Agents for Ulcerative Proctitis: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis* 2022;16:922–930.
 37. Kusunoki M, Möeslein G, Shoji Y, et al. Steroid complications in patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1992;35:1003–9.
 38. Lindgren S, Löfberg R, Bergholm L, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:705–10.
 39. Evelyne D, Annick M, Rob G, et al. Long-term outcomes of patients with ulcerative proctitis: Analysis from a large referral centre cohort. *United Eur Gastroenterol J* 2020.
 40. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017;11:769–784.
 41. Järnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzén H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985;89:1005–13.
 42. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, et al. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1178–85.
 43. Raja SS, Bryant R V, Costello SP, et al. Systematic review of therapies for refractory ulcerative proctitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2023;38:496–509.
 44. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. Delayed-Release Oral Mesalamine 4.8 g/day (800-mg Tablet) Is Effective for Patients With Moderately Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2009;137:1934–1943.e3.
 45. Sehgal P, Colombel J-F, Aboubakr A, et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1597–1609.
 46. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev* 2020;8:CD000543.
 47. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:590–9; quiz 600.
 48. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev* 2015;10:CD00769;CD007698.
 49. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021;160:1570–1583.
 50. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev* 2020;8:CD000544.
 51. Zhao M, Wewer MD, Bjerrum JT, et al. [Practical guide to the use of thiopurines in patients with inflammatory bowel diseases]. *Ugeskr Laeger* 2022;184:1–9.
 52. Frias Gomes C, Chapman TP, Satsangi J. De-escalation of medical therapy in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol* 2020;55:73–81.
 53. Vasudevan A, Gibson PR, Langenberg DR Van. 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;23:6385–6402.
 54. Theede K, Holck S, Ibsen P, et al. Level of Fecal Calprotectin Correlates With Endoscopic and Histologic Inflammation and Identifies Patients With Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1929–36.e1.
 55. Vinding KK, Elsberg H, Thorkilgaard T, et al. Fecal Calprotectin Measured By Patients at Home Using Smartphones-A New Clinical Tool in Monitoring Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:336–44.
 56. Bots S, Nylund K, Löwenberg M, et al. Intestinal Ultrasound to Assess Disease Activity in Ulcerative Colitis: Development of a novel UC-Ultrasound Index. *J Crohns Colitis* 2021;15:1264–1271.
 57. Helwig U, Fischer I, Hammer L, et al. Transmural Response and Transmural Healing Defined by Intestinal Ultrasound: New Potential Therapeutic Targets? *J Crohns Colitis* 2022;16:57–67.
 58. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)* 2017;389:1756–1770.
 59. Kemp K, Dibley L, Chauhan U, et al. Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2018;12:760–776.
 60. Ankersen DV, Weimers P, Marker D, et al. Individualized home-monitoring of disease activity in adult patients with inflammatory bowel disease can be recommended in clinical practice: A randomized-clinical trial. *World J Gastroenterol* 2019;25:6158–6171.
 61. Theede K, Holck S, Ibsen P, et al. Fecal Calprotectin Predicts Relapse and Histological Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;0:1.
 62. Chew TS, Mansfield JC. Can faecal calprotectin predict relapse in inflammatory bowel disease: a mini review. *Frontline Gastroenterol* 2018;9:23–28.
 63. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2019;156:748–764.
 64. Qiu X, Ma J, Wang K, et al. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:1031–1045.
 65. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:847–58.e4; quiz e48-50.
 66. 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;61:535–42.
 67. Veloso PM, Machado R, Nobre C. Mesalazine and inflammatory bowel disease - From well-established therapies to progress beyond the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm* 2021;167:89–103.
 68. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:113–23.

Appendiks 1

Interessekonflikter

Jacob Broder Brodersen: ingen

Claus Buhl: ingen

Johan Burisch: foredrag, advisory board eller konsulentbistand for AbbVie, Janssen-Cilag, Celgene, MSD, Pfizer, Takeda, Tillotts Pharma, Samsun Bioepis, Bristol Meyer Squibb, Pharmacosmos, Ferring, Galapagos. Forskningsstøtte fra Takeda, Tillotts Pharma, Janssen-Cilag, Novo Nordisk, Bristol Meyer Squibb, AbbVie.

Ruben Lorentsen: ingen

Anders Neumann: Kongresdeltagelse (Tillotts, Takeda, Janssen).

Mia Bendix Rasch: Advisory board for Janssen samt forskningsstøtte fra MSD.

Julie Rasmussen: advisory board eller konsulentbistand Takeda og Janssen

Jakob Seidelin: foredrag for Takeda samt forskningsstøtte fra Takeda og Janssen-Cilag.

Klaus Theede: foredrag, advisory board eller konsulentbistand for Janssen-Cilag, Takeda, AbbVie, Tillotts Pharma, Bristol Meyer Squibbs, Eli Lilly og Ferring.

ULCERATIVE COLITIS ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY (UCEIS)⁶⁶

Descriptors and definitions: UCEIS = sum of scores, which accounts for 91% of the variance between observers in the overall assessment of endoscopic severity

Descriptor (Score most severe lesions)	Likert Scale anchor points	Definition
Vascular pattern	Normal (1)	Normal vascular pattern with arborisation of capillaries clearly defined, or with blurring or patchy loss of capillary margins
	Patchy obliteration (2)	Patchy obliteration of vascular pattern
	Obliterated (3)	Complete obliteration of vascular pattern
Bleeding	None (1)	No visible blood
	Mucosal (2)	Some spots or streaks of coagulated blood on the surface of the mucosa ahead of the scope, which can be washed away
	Luminal mild (3)	Some free liquid blood in the lumen
	Luminal moderate or severe (4)	Frank blood in the lumen ahead of endoscope or visible oozing from mucosa after washing intraluminal blood, or visible oozing from a haemorrhagic mucosa
Erosions & Ulcers	None (1)	Normal mucosa, no visible erosions or ulcers
	Erosions (2)	Tiny (≤ 5 mm) defects in the mucosa, of a white or yellow colour with a flat edge
	Superficial ulcer (3)	Lager (> 5 mm) defects in the mucosa, which are discrete fibrin-covered ulcers when compared to erosions, but remain superficial
	Deep ulcer (4)	Deeper excavated defects in the mucosa, with a slightly raised edge

Tabel 1. Typer af 5-aminosalicylat-formuleringer (markedsført i Danmark*)

Formulering	Styrker (mg)	Vanlig døgndosis (mg)**
Rektalt administrerede formuleringer		
<u>Suppositorier mesalazin</u>	500, 1000	1000
<u>Rektalskum mesalazin</u>	1000	2000
<u>Rektalvæske mesalazin</u>	1000	1000
Perorale formuleringer		
<u>Granulat mesalazin***</u>	1000, 1500, 2000, 3000, 4000	2000-4800
<u>Tablet mesalazin***</u>	400, 500, 800, 1000, 1200, 1600	2000-4800
Tablet Sulfasalazin	500	2000-4000
Tablet/Kapsel Olsalazin	250, 500	1000-3000
Kapsel Balsalazid	750	3000-6750

* Opdateret 21/04-2023 (pro.medicin.dk)

** Dosisækvivalens for præparater med bæremolekyler (sulfasalazin og balsalazid) er ikke klarlagt.

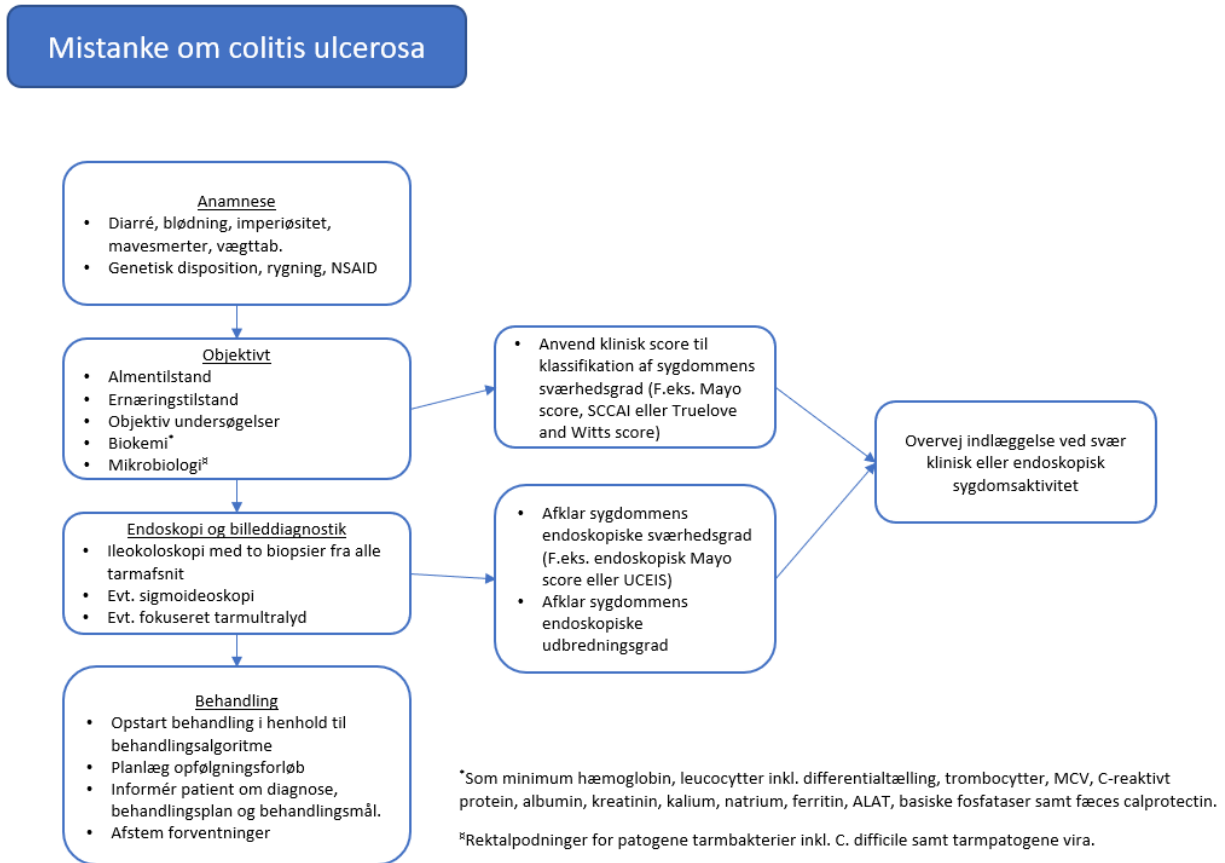
*** Frigivelsesmekanismer varierer mellem præparaterne. Der anvendes forskellig pH-afhængighed (6-7), tidsafhængighed og afhængighed af bakteriel hydrolyse. For detaljer henvises til særskilte oversigtsartikler^{67,68}.

Tabel 2. Tid til effekt i uger for lægemidler^{49,53}

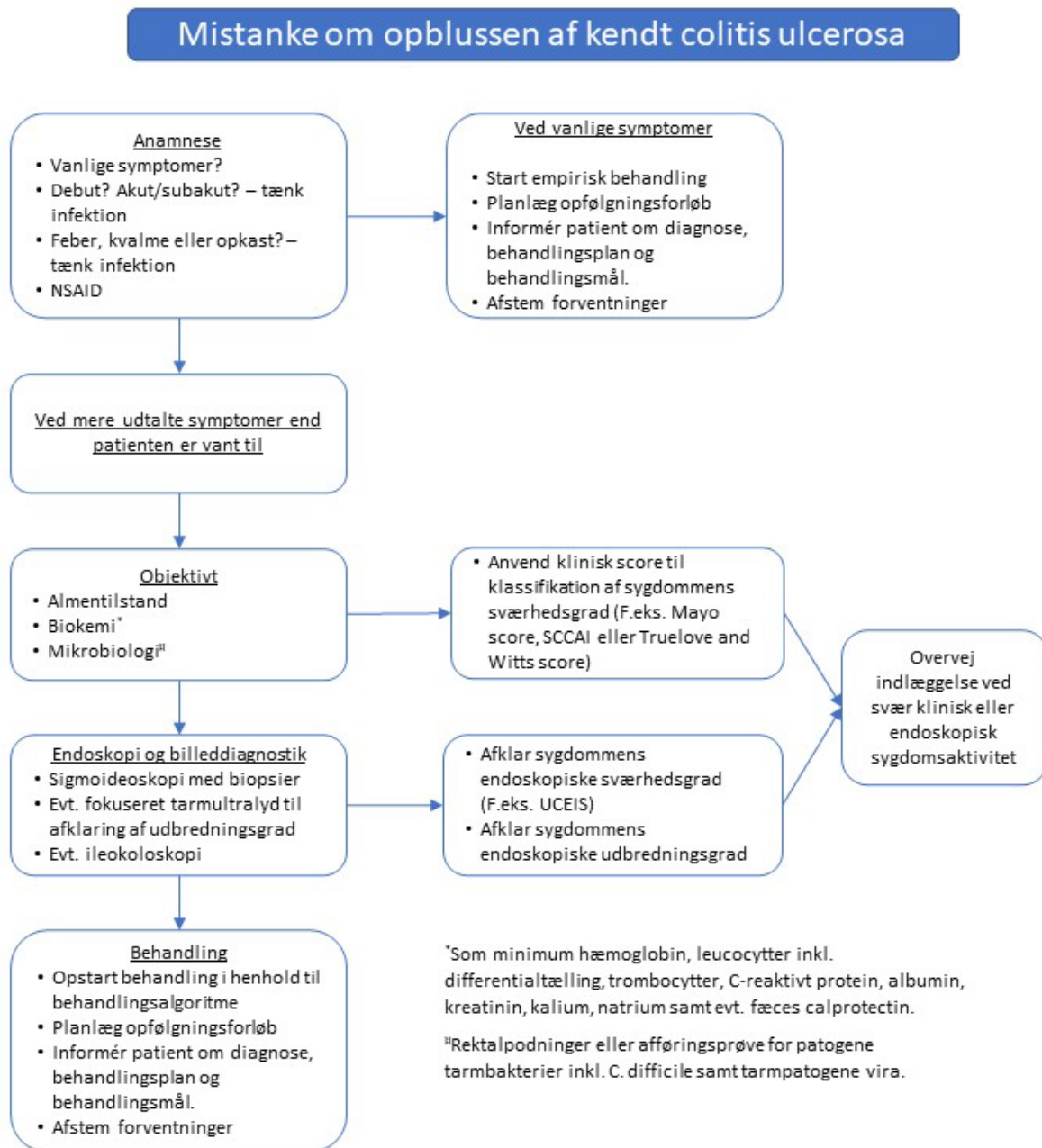
Lægemiddel	Tidligste subjektive respons	Respons hos flertal af patienter	Yderligere respons usandsynlig	Endoskopisk respons/mukosaheling
Oral 5-ASA	1	8	12	13
Lokal steroid/5-ASA	<3	2-4	8	13
Oral prednisolon	<2	2	4	11
Oral budesonid	<2	4-8	10	13

Alle variable fra publicerede data og ekspert konsensus.

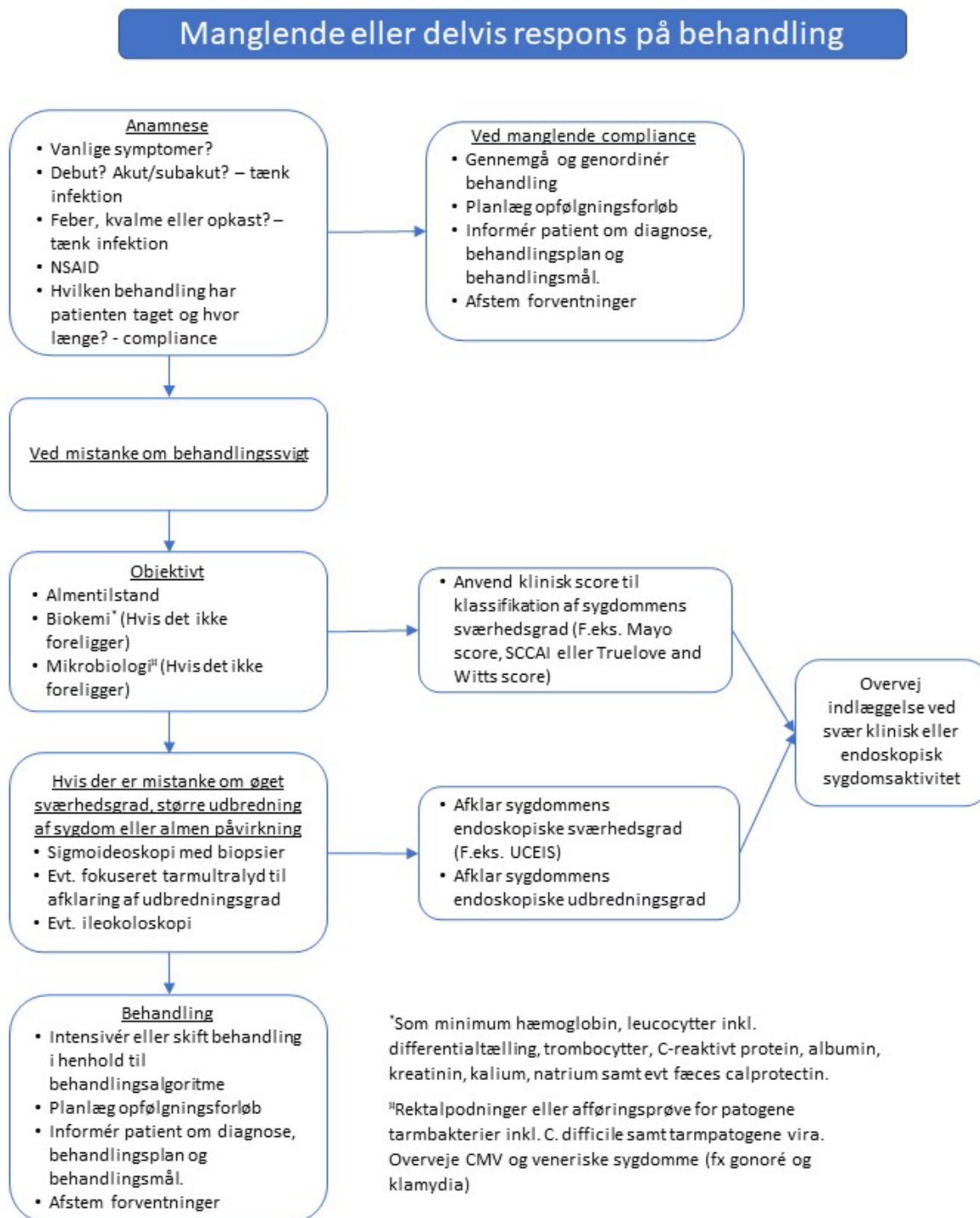
Figur 1 – Flowchart ved mistanke om colitis ulcerosa



Figur 2 – Flowchart ved mistanke om opblussen af kendt colitis ulcerosa

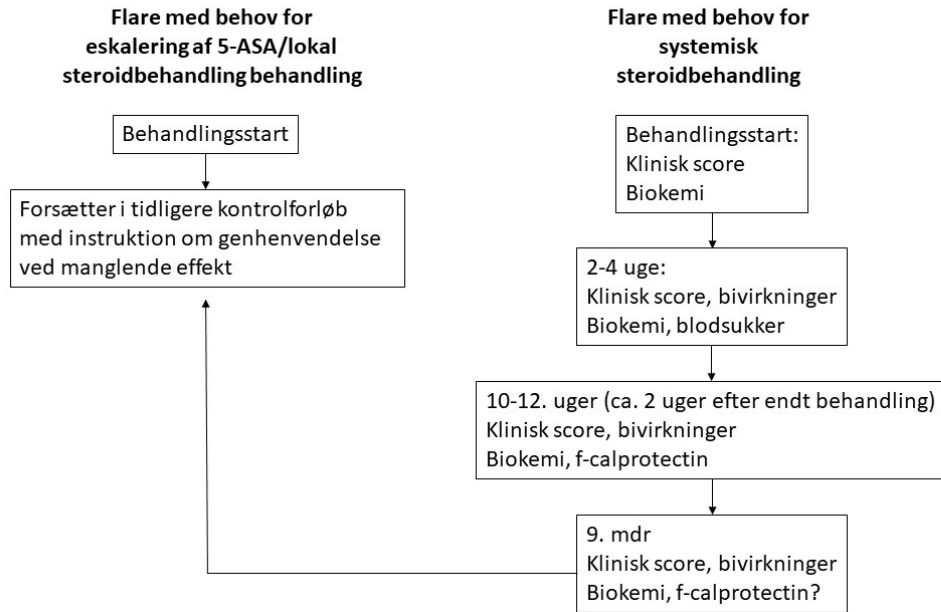


Figur 3 – Flowchart ved Manglende eller delvis respons på behandling



Figur 4 – Forslag til opfølgning af mild til moderat colitis ulcerosa

Forslag til opfølgning af mild til moderat colitis ulcerosa



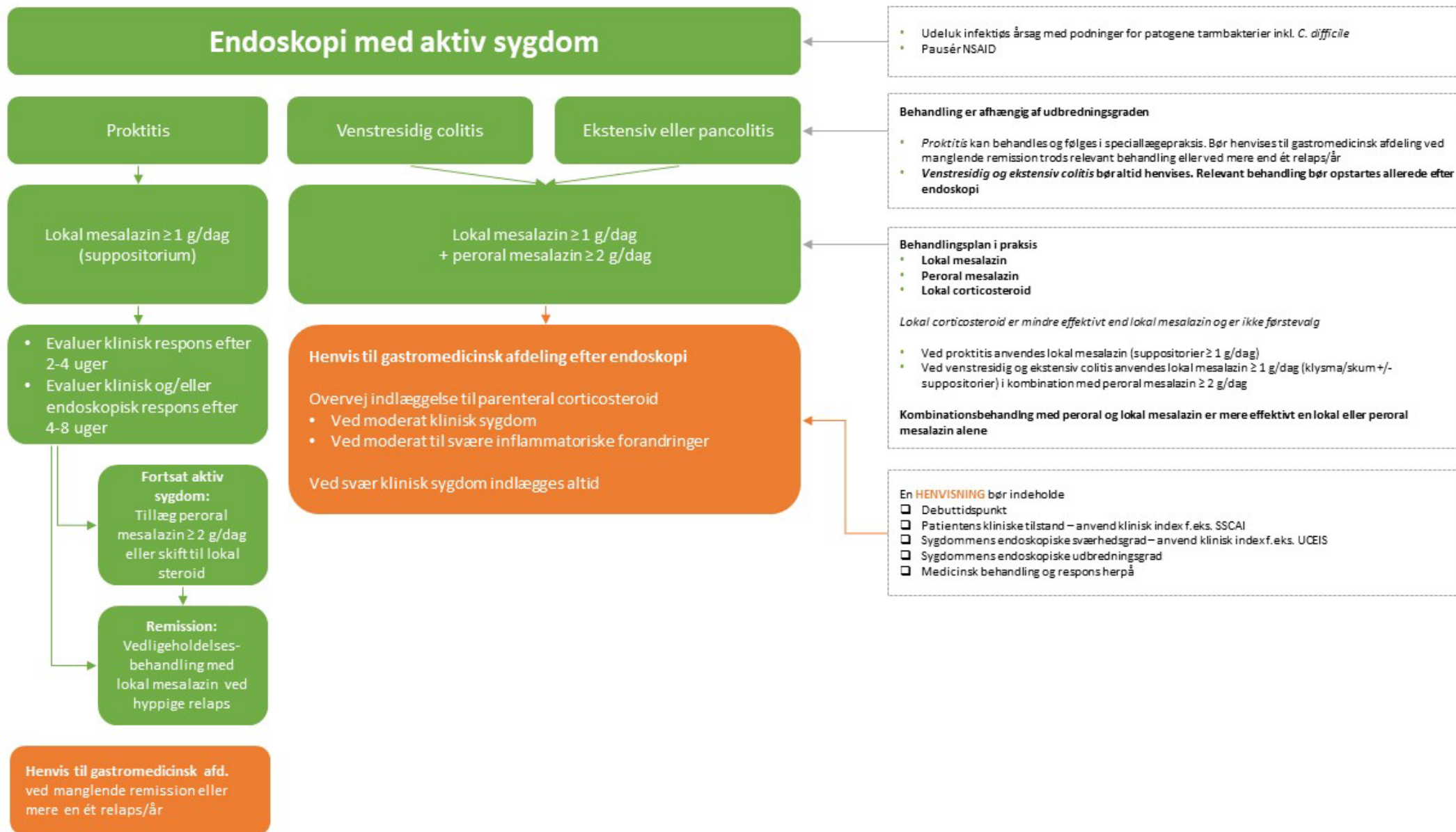
Appendiks 2. Samarbejde med almen og speciallæge praksis

Mange patienter får konstateret colitis ulcerosa ved undersøgelse hos privatpraktiserende kirurgisk eller medicinsk gastroenterolog. Et tæt samarbejde mellem privatpraktiserende kirurger/gastroenterologer og de medicinske gastroenterologiske afdelinger er derfor afgørende for at patienter hurtigt henvises og/eller opstartes i relevant behandling. Patienter skal udredes, behandles og visiteres til videre kontrol og behandling ud fra gennemskuelige og ensartede kriterier.

Nedenstående liste og tilhørende flowchart opsummerer behandlingsvejledningen for patienter med mild-moderat colitis ulcerosa. Nærmere beskrivelse af anbefalinger samt rationale bag kan findes i de tilhørende afsnit i guideline.

- **Diagnose:**
 - Endoskopi inkl. biopsier og beskrivelse med anvendelse af endoskopisk score samt udbredningsgrad efter Montreal-klassifikationen samt cm fra anus til maksimal udbredning af inflammationen.
 - Udeluk infektiøs årsag med rektalpodning/afføringsprøve for patogene tarmbakterier og C. diff.
 - Medicin gennemgang, primært mhp. NSAID
- **Behandling:**
 - Alle patienter sættes i behandling ved diagnosetidpunktet.
 - Patienter med moderat klinisk/endoskopisk sygdomsaktivitet henvises til gastromedicinsk afdeling til videre kontrol og behandling efter endoskopi.
 - Hos patienter med svær endoskopisk sygdomsaktivitet skal indlæggelse overvejes. Patienter med svær klinisk sygdomsaktivitet eller almen påvirkning indlægges altid.
 - Patienter med udbredning af sygdom mere end proktitis henvises elektivt. Det samme gælder patienter, der ikke opnår remission med oral/lokal mesalazin +/- lokal steroid eller ved > ét relaps/år.
 - Behandlingsmuligheder
 - Oral og lokal mesalazin samt lokal steroid.
 - Systemisk steroid kan påbegyndes ved moderat sygdomsaktivitet. Patienten skal henvises subakut til gastromedicinsk afdeling og indlæggelse skal overvejes. Der skal konfereres med gastromedicinsk bagvagt.
- **Kontrolforløb:**
 - Ukomplicerede patienter med proktitis, der responderer på ovenstående behandling og har mindre end én relaps/år kan følges hos privatpraktiserende speciallæge. Der anbefales måling af f-calprotectin for at kontrollere mucosaheling efter opnåelse af symptomatisk remission.
 - Der er ikke indikation for gentagne skopier, når diagnosen er stillet, med mindre der er mistanke om forværring af sværhedsgrad eller øget udbredning.
- **Ved henvisning angives:**
 - Debuttidspunkt
 - Patientens kliniske tilstand – anvend klinisk index f.eks. SSCAI
 - Sygdommens endoskopiske sværhedsgrad – anvend klinisk index f.eks. UCEIS.
 - Sygdommens endoskopiske udbredningsgrad
 - Medicinsk behandling givet og evt respons herpå

Figur 1 – Udredning og behandling af colitis ulcerosa i speciallæge praksis



Endoskopi med aktiv sygdom

Proktitis

Venstresidig colitis

Ekstensiv eller pancolitis

Lokal mesalazin ≥ 1 g/dag
(suppositorium)

Lokal mesalazin ≥ 1 g/dag
+ peroral mesalazin ≥ 2 g/dag

- Evaluer klinisk respons efter 2-4 uger
- Evaluer klinisk og/eller endoskopisk respons efter 4-8 uger

Fortsat aktiv sygdom:
Tillæg peroral mesalazin ≥ 2 g/dag eller skift til lokal steroid

Remission:
Vedligeholdelsesbehandling med lokal mesalazin ved hyppige relaps

Henvi til gastro medicinsk afdeling efter endoskopi

Overvej indlæggelse til parenteral corticosteroid

- Ved moderat klinisk sygdom
- Ved moderat til svære inflammatoriske forandringer

Ved svær klinisk sygdom indlægges altid

Henvi til gastro medicinsk afd. ved manglende remission eller mere en ét relaps/år

- Udeluk infektiøs årsag med podninger for patogene tarmbakterier inkl. *C. difficile*
- Pausér NSAID

Behandling er afhængig af udbredningsgraden

- *Proktitis* kan behandles og følges i speciallægepraksis. Bør henvises til gastro medicinsk afdeling ved manglende remission trods relevant behandling eller ved mere end ét relaps/år
- *Venstresidig og ekstensiv colitis* bør altid henvises. Relevant behandling bør opstartes allerede efter endoskopi

Behandlingsplan i praksis

- Lokal mesalazin
- Peroral mesalazin
- Lokal corticosteroid

Lokal corticosteroid er mindre effektivt end lokal mesalazin og er ikke førstevalg

- Ved proktitis anvendes lokal mesalazin (suppositorier ≥ 1 g/dag)
- Ved venstresidig og ekstensiv colitis anvendes lokal mesalazin ≥ 1 g/dag (klyksma/skum +/- suppositorier) i kombination med peroral mesalazin ≥ 2 g/dag

Kombinationsbehandling med peroral og lokal mesalazin er mere effektivt en lokal eller peroral mesalazin alene

En **HENVISNING** bør indeholde

- Debuttidspunkt
- Patientens kliniske tilstand – anvend klinisk index f.eks. SSSAI
- Sygdommens endoskopiske sværhedsgrad – anvend klinisk index f.eks. UCEIS
- Sygdommens endoskopiske udbredningsgrad
- Medicinsk behandling og respons herpå