

## Svær colitis ulcerosa, behandling.

### Forfattere og korrespondance

Lisbet Ambrosius Christensen (tovholder); Jens Kjeldsen; Torben Knudsen; Anders Tøttrup; Ida Vind; Henriette Ytting  
Korrespondance  
Ovl. Lisbet Ambrosius Christensen  
Med. Afd. V  
Århus Sygehus Nørrebrogade 44,  
8000 Århus c

### Status

Første udkast:	05.03.2009
Diskuteret på Hindsgavl:	04.09.2009
Korrigeret udkast:	01.02.2010
Endelig guideline:	19.02.2010
Guideline skal revideres senest:	19.02.2013

### Indledning:

#### **Afgrænsning af emnet:**

Denne vejledning gælder alene svær akut colitis ulcerosa og ikke steroidafhængig eller kronisk aktiv sygdom.

#### **Baggrund:**

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

#### **Definition:**

Mindst seks blodige afføringer per døgn, associeret med én eller flere af følgende parametre: Temperatur over 37.8°C, puls over 90, forhøjet CRP, Hæmoglobin nedsat til under 75% af nedre referenceværdi (1;2).

### Quick-guide

#### **Initialbehandling**

##### **Undersøgelser ved indlæggelse**

1. Biokemi: CRP, blodbillede, albumin, natrium, kalium, kreatinin, karbamid, ALAT, basisk fosfatase.
2. Oversigt over abdomen: ved kolondilatation bør patienten vurderes sammen med kirurg.
3. Fæcesprøver til undersøgelse for tampatogene bakterier inkl. Clostridium difficile samt parasitter ved relevant eksposition.
4. Eventuelt sigmoideoskopi (uden forudgående udrensning).
5. Forprøver med henblik på iværksættelse af senere biologisk terapi som rescueterapi.

##### **Indlæggelse**

1. Højdosis intravenøs glukokortikoid: 1-1,5mg prednisolon/kg legemsvægt.
2. Antibiotikabehandling ved mistanke om bakterielle komplikationer.
3. Lavmolekylært heparin i thromboseprofylaktisk dosering ved immobilisering.
4. Korrektion af elektrolytforstyrrelser.
5. Kalk- og D-vitamintilskud.

### **Monitorering**

1. Daglig vurdering ved speciallæge.
2. Måling af vitale parametre (blodtryk, puls og temperatur) tre gange i døgnet; hyppigere ved forværring.
3. Daglig vægt.
4. Skema til registrering af afføringshyppighed, konsistens, blodtilblanding og –grad, evt. afføringsmængde.
5. Daglig klinisk undersøgelse af abdomen, gerne i samarbejde med kirurg.
6. Daglige blodprøver: CRP, Hæmoglobin, leukocytter, albumin, elektrolytter, kreatinin.
7. Oversigt over abdomen (OOA) på vide indikationer. Ved kolondilatation defineret som colon transversum med diameter på mindst 5,5 cm: overflyttes pt. til kirurgisk afd.
8. Sigmoidoskopi ved behov for støtte til videre behandlingsstrategi

### **Behandlingsmål**

Overgang fra svær sygdom til fuld remission er glidende.

- Behandlingsresultat beror på en samlet vurdering af kliniske og biokemiske markører. Endoskopi kan udføres som støtte til behandlingsstrategien.
- På dag tre vil en afføringshyppighed på mere end 8 eller en afføringshyppighed på 3-8 og CRP>45 mg/l være et utilstrækkeligt respons.
- Komplet respons, defineres som maksimum 3 afføringer dagligt uden blod og normalisering af CRP efter 7 dage.

### **Medicinsk "rescuebehandling"**

Patienter, der ikke opnår tilstrækkelig respons på højdosis glukokortikoidbehandling indenfor 5 dage kan vurderes med henblik på eventuel infliximab- eller ciclosporinbehandling.

- Hvis infliximabbehandling (5mg/kg legemsvægt) foretrækkes, skal der allerede ved indlæggelsen foretages undersøgelse for TB samt Hepatitis B som beskrevet i nationale guidelines, samt tages røntgen af thorax.
- Hvis ciclosporinbehandling (2mg/kg legemsvægt) foretrækkes, skal der foreligge analyse af s-cholesterol og s-magnesium forud for behandlingen.
- Uanset medicinsk behandlingsregime, fortsætter monitorering og observation af patienten. Patienten skal forblive indlagt indtil klinisk remission. Endoskopi kan være til støtte for behandlingsstrategien.

### **Kirurgisk behandling**

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

### **Glukokortikoidbehandling i forbindelse med operation**

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

## Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Primær behandling af svær colitis ulcerosa er højdosis glukokortikoid	<b>I b</b>
Behandling med metronidazol eller ciprofloxacin påvirker ikke forløbet	<b>I b</b>
Effekten af systemisk henholdsvis lokal 5-ASA behandling er uafklaret	<b>IV</b>

Monitorering omfatter måling af vitale parametre tre gange i døgnet, samt daglig registrering af afføringshyppighed og blodtilblanding, vægt, palpation af abdomen. Biokemisk monitorering. Oversigt over abdomen på vide indikationer.	<b>II a</b>
Hos patienter med svær colitis ulcerosa, der har utilstrækkelig effekt af højdosisbehandling med glukokortikoid kan behandling med ciclosporin eller infliximab overvejes.	<b>II a</b>

Subakut kolektomi med ileostomi foretages ved medicinsk behandlingssvigt af svær colitis ulcerosa. Med subakut menes operation indenfor 24-36 timer.	<b>I</b>
Akut kolektomi med ileostomi foretages ved svær blødning, perforation og toksisk megacolon.	<b>I</b>
I særlige tilfælde kan man foretage proktokolektomi.	<b>III</b>
Toppen af rektumstumpen kan enten blindlukkes eller lægges frem distalt i laparotomicicatricen blindlukket eller som mukøs fistel.	<b>II b</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.	<b>III</b>
Kolektomi med ileostomi kan udføres som åben procedure eller laparoskopisk.	<b>II b</b>

Hvis steroidbehandling er institueret præoperativt, eller hvis patienten har modtaget steroid gennem mere end 3 uger indenfor de seneste 6 måneder anbefales steroidparaply peroperativt og de første 3 postoperative dage.	<b>II</b>
Videre steroidbehandling afhænger af varigheden af steroidindgift præoperativt. Ved behandlingsvarighed $\geq 3$ uger de forudgående 6 måneder gives 25 mg prednisolon dagligt fra 4. postoperative dag, og dosis nedtrappes over de følgende uger. Ved steroidbehandling i $< 3$ uger gennem de forudgående 6 måneder gives ikke steroid efter 3. postoperative dag ved ukompliceret forløb. Ved tvivl om binyrebarkfunktionen kan Synactentest foretages.	<b>II</b>

## Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 1. april 2009

Søgeord: severe ulcerative colitis; medical treatment; infliximab;ciclosporine; Prednisolone; surgical treatment; adrenal insufficiency, laparoscopy

## Emneopdelt gennemgang :

### Problemstilling 1

#### Medicinsk initialbehandling af patienter med svær colitis ulcerosa

Højdosis glukokortikoidbehandling har været anvendt i mere end 50 år (2) og har nedsat mortaliteten drastisk. Behandlingen gives traditionelt intravenøst, men sammenlignende studier med peroral behandling er ikke foretaget. Supplerende behandling med ciprofloxacin eller metronidazol har ikke ændret det kliniske forløb (3;4). Det er uafklaret, hvorvidt supplerende peroral eller rektal 5-ASA behandling ændrer forløbet, og vedrørende sidstnævnte administrationsform kan denne være vanskelig at applicere grundet kort retentionstid.

Subkutan heparinbehandling skal forebygge thromboemboliske komplikationer hos disse ofte delvist immobiliserede patienter med svær inflammatorisk tilstand.

### Problemstilling 2

**Monitorering af patient med svær colitis ulcerosa i højdosis glukokortikoidbehandling** Hjerterefrekvens og temperatur indgår i Truelove og Witts kriterier for svær colitis ulcerosa (2). Disse kriterier er grundlaget for patientinklusion i de fleste studier vedrørende svær colitis ulcerosa. Målingen af vitale parametre kan endvidere objektivisere forværring, hvilket særligt er værdifuldt hos patienter som fremtræder upåvirkede i forhold til den reelle sværhedsgrad af sygdommen. Temperatur  $> 38^{\circ}$  ved indlæggelsen er fundet associeret med en fem- til nifold øget sandsynlighed for kolektomi (5). Reduktion af afføringshyppighed og blodtilblanding samt ændring af konsistens mod mere formet afføring, reflekterer behandlingsrespons. Registrering af afføringshyppighed har prædiktiv værdi, idet en afføringsfrekvens på 3. dagen af højdosis steroidbehandling på  $> 8$  per døgn eller 3-8 afføringer per døgn i kombination med CRP  $> 45$  mg/l er associeret med 85% sandsynlighed for kolektomi under samme indlæggelse (6).

Daglig klinisk undersøgelse af abdomen er hensigtsmæssig til evaluering af ømhed hhv. slipømhed. Optimalt i fællesskab med abdominalkirurg mhp. timing af eventuel kolektomi.

Daglige blodprøver anvendes som redskab til objektivisering af ændringer i sygdommens forløb/sværhedsgrad. CRP og albumin er fundet prædiktive for outcome (5-7) eventuelt i kombination med kliniske parametre. Herudover sikrer daglige blodprøver muligheden for korrekt væske- og elektrolytkorrektion.

Klinisk praksis er at anvende oversigt over abdomen på vid indikation (særligt meteorisme og ømhed og enhver forværring) mhp. tidlig detektion af eventuel kolondilatation. Kan herudover bidrage til vurdering af sygdomsudbredning.

### Problemstilling 3

#### Medicinsk "rescue behandling".

Hvis komplet respons til glukokortikoidbehandling defineres som  $\leq 3$  afføringer uden blod på dag syv har man i tidligere undersøgelser fundet at ca. 40% af behandlede patienter opnår dette endpoint, ca. 30% opnår et partielt respons på behandling, mens den resterende andel havde behov for operation (2;6;8;9). Blandt patienter, hvor der ikke er tegn på respons, i form af fald i CRP eller klinisk bedring (6) under højdosis glukokortikoidbehandling indenfor 3-5 dage, bør man enten overveje kolektomi eller medicinsk "rescuebehandling".

Overvejelser om supplerende medicinsk behandling bliver aktuelt hos en del af patienter med svær colitis ulcerosa. Udover de kortsigtede effekter af behandlingen (opnåelse af remission, undgåelse af kolektomi), bør man i overvejelserne og diskussionen med patienten inddrage risikoen ved at udsætte tidspunktet for operation, sandsynligheden for at opnå langtidseffekt af behandlingen, samt risikoen for alvorlige bivirkninger. Behandlingsmulighederne består af ciclosporin eller infliximab, men de gennemførte randomiserede undersøgelser er baseret på beskedent patientantal. Desværre foreligger der endnu ikke sammenlignende undersøgelser mellem de to behandlinger.

Patienter, der på 3.dagen af højdosis glukokortikoid havde et fulminant colitis indeks (10)  $>8$  blev randomiseret til infliximab eller placebo. Patienter der ikke opfyldte dette kriterium fortsatte med uændret

medicinsk behandling, men opfyldte de på 5, 6, eller 7 dagen et Seo indeks >150 blev de på dette tidspunkt randomiseret til infliximab eller placebo (11). Signifikant flere patienter behandlet med placebo (14/21) end patienter behandlet med en enkelt infusion infliximab 5 mg/kg legemsvægt (7/24), havde behov for kolektomi indenfor tre måneder, men effekten var begrænset til den gruppe af patienter der blev randomiseret dag 6, 7 eller 8.

Den initiale undersøgelse af ciclosporin (4mg/kg legemsvægt som infusion) dokumenterede en betydelig behandlingseffekt idet 9 af 11 patienter (82%) behandlet med ciclosporin responderede på behandling mens ingen af de 9 patienter der fik placebo havde effekt (12). Senere studier i en patientpopulation, hvor ikke alle var forbehandlet med højdosis glukokortikoid dokumenterede at ciclosporindosis på 2 mg/kg legemsvægt var tilstrækkelig (13).

Langtidseffekten af ciclosporin fra ukontrollerede og kontrollerede undersøgelser viser at 70-80% af patienter behandlet med ciclosporin responderer og undgår kolektomi i det akutte forløb. Efter cirka tre år er dette reduceret til 50% og opfølgning i op til syv år har vist yderligere behov for kolektomi (14-16).

Langtidseffekten med hensyn til kolektomi for remicadebehandlede er formodentlig som for ciclosporin, men endnu utilstrækkeligt dokumenteret (16). Hvorvidt ciclosporin og infliximab giver anledning til et øget antal postoperative komplikationer er kun belyst i retrospektive undersøgelser (17;18).

Bivirkninger ved ciclosporin og infliximab kan være alvorlige og dødsfald under behandlingerne er beskrevet. Ved ciclosporin inkluderer bivirkningerne hypertension, krampeanfald, paræstesier, tremor, gingival hyperplasi, hypertrichosis, elektrolytforstyrrelser, opportunistiske infektioner, og nefrotoxicitet. Disse problemer har begrænset en udbredt anvendelse af behandlingsprincippet. Infliximab behandling i denne patientkategori er heller ikke ukompliceret og opportunistiske infektioner udgør det største problem.

#### **Problemstilling 4**

##### **Kirurgisk behandling**

Det er vigtigt at gøre sig klart, at svær colitis ulcerosa er en alvorlig og potentielt livstruende sygdom, selv i moderne tid (19;20). Tidligere var mortaliteten høj efter akut kolektomi (21). Et væsentligt fremskridt i behandlingen opstod da Goligher og kolleger erkendte, at tidlig kirurgi var afgørende ved medicinsk behandlingssvigt (22;23).

Akut (emergency) operation for colitis ulcerosa er indiceret ved toksisk megacolon, perforation, fulminant colitis og svær blødning. Fulminant colitis er defineret som: >10 blodige afføringer dagligt (alle med blod), T<sub>p</sub> >37,5, puls >90, transfusionsbehov, colon dilatation og abdominal distension og ømhed (24). Med akut menes plads på første ledige operationsstue.

Patienter med medicinsk behandlingssvigt ved svær colitis ulcerosa kan oftest opereres subakut, det vil sige enten samme dag som beslutningen er truffet, eller måske dagen efter. Det er således sjældent nødvendigt at foretage operationen om natten. Men her skal det bemærkes, at et studie har vist øget mortalitet, hvis kolektomien blev foretaget senere end dag 6 efter påbegyndt medicinsk behandling (19). Samme studie viste også, at mortaliteten var øget med mere end en faktor 2 på hospitaler med lavt (<4) eller medium (4-11) antal kolektomier pr år. Der findes ingen forklaring på dette forhold, og en mulig årsag er en suboptimal behandlingserfaring for den samlede gastroenterologiske/kirurgiske service på sygehuse med lavt volumen. Det bemærkes dog, at lavt hospitalsvolumen var en uafhængig prædiktiv faktor for postoperativ mortalitet i multivarians analysen.

Når beslutningen om operation er truffet vil man i reglen foretage kolektomi med ileostomi og med efterladelse af rektum. Denne procedure bringer patienten i klinisk remission, og man kan ophøre med immunsupprimerende behandling og trappe ud af systemisk steroidbehandling (se nedenfor). Rektum er ganske vist så godt som altid inflammeret, og ca. en tredjedel af patienterne har efterfølgende blodig sekretion fra rektumstumpen (25). Denne inflammation kan behandles med lokal virkende 5-ASA præparat (26). Det bemærkes, at hvis indikationen for kolektomien var svær blødning, vil man fortsat kunne se signifikant blødning fra rektumstumpen hos en mindre procentdel (27). Akut kolektomi kan udføres som åben procedure eller laparoskopisk. Der er ikke udført randomiserede studier til sammenligning af åben versus laparoskopisk kolektomi, men i case-matched, kontrollerede studier ser der ikke ud til at være forskel i forekomsten af postoperative komplikationer (28;29) efter åben eller laparoskopisk adgang.

Udvalgte patienter kan tilbydes definitiv procedure i form af proktokolektomi med ileostomi. Dette kan tilsyneladende foretages med samme morbiditet og mortalitet som kolektomi med ileostomi (30). Fordelen er

naturligvis, at patienten undgår efterfølgende problemer med sekretion fra rektumstumpen og risiko for cancerudvikling, men man skal være opmærksom på, at proktokolektomi med ileostomi udelukker senere anlæggelse af ileoanalt reservoir. Desuden er proktokolektomi med ileostomi et stort indgreb, som kun bør foretages, hvis patienten ikke er for alment medtaget. Man har også erfaring med proktokolektomi og samtidig anlæggelse af ileoanalt reservoir i den akutte situation (31), men generelt må det frarådes på grund af risiko for pouch-relaterede komplikationer (32).

Mange patienter får senere enten fjernet rektum (proktoektomi) eller får fjernet rektum med anlæggelse af ileoanalt reservoir. Det anbefales, at man ved kolektomien ikke deler arteria rektalis superior eller bevæger sig ind i det mesorektale plan, idet dette vanskeliggør senere dissektion i området medførende øget risiko for beskadigelse af de præsakrale, sympatiske nerver. Ligeledes anbefales bevarelse af arteria ileocolica, idet man herved har bevaret en arteriel arkadeforsyning af terminale ileum. Dette muliggør, at den ene af arkadens grene vil kunne deles for at opnå ekstra længde på et ileoanalt reservoir (33;34). Der kan dog være særlige omstændigheder, hvor man må dele arteria ileocolica. For det første har man ved adipøse patienter ofte svært ved at trække en ileostomi frem på grund af det tykke mesenterium. Her kan det være nødvendigt at dele arterien. Desuden er det teknisk simplere ved laparoskopisk kolektomi at dele arterien centralt, og dette udgør heller ikke nogen risiko for iskæmi af terminale ileum, idet denne forsynes gennem terminale gren af arteria mesenterica superior. Som anført skal man blot gøre sig klart, at man ved at dele arteria ileocolica ikke har mulighed for at dele terminale gren af mesenterica superior ved pouchanlæggelsen.

Der er ikke enighed om hvorvidt omentet skal fjernes eller bevares ved kolektomien. Der findes kun et enkelt studie, hvor problemstillingen er undersøgt. Ambroze og kolleger fra Mayo Clinic fandt, at der var øget forekomst af pouch-relaterede infektioner i en gruppe af patienter, hvor omentet var fjernet i forbindelse med enten pouch anlæggelse eller kolektomi sammenlignet med en gruppe, hvor det var bevaret (35). Forekomsten af mekanisk ileus var ens i de to grupper<sup>17</sup>. Fortalere for omentektomi fremhæver, at man ved pouchkonstruktion er mindre besværet af omentadhæranter til tyndtarmen når omentet er fjernet ved kolektomien.

Rektumstumpen kan i mange tilfælde blindlukkes (i litteraturen benævnt Hartmann's lukning) (36-38), men medfører en vis risiko for blow-out og bækken absces. For at modvirke dette anbefaler nogle forfattere anlæggelse af rektalt dræn de første postoperative dage til dekompression af rectum (37). Alternativt kan den orale ende af tarmen, i praksis vil dette være distale sigmoideum, bringes ud som en mukøs fistel (25). Fordelen anføres at være lavere risiko for bækken absces og lettere bækkendissektion ved efterfølgende operation (f.eks. pouch anlæggelse). Det kan også anbefales at placere den orale, blindlukkede ende af tarmen subcutant distalt i såret (39). Der findes ingen evidens for hvilken behandling, der er associeret med laveste morbiditet, og der er fordele og ulemper ved hver af de beskrevne metoder. Man skal være opmærksom på, at længden af det efterladte segment af rektosigmoideum ikke har betydning for sværhedsgraden af symptomer fra stumpen postoperativt (40). Således vil det være et kirurgisk skøn hvorledes rektumstumpen håndteres.

### **Problemstilling 5**

#### **Per- og postoperativ steroidbehandling**

For patienter, som skal gennemgå større kirurgisk indgreb (som f.eks. kolektomi), og som er behandlet med steroid i mere end 3 uger indenfor de seneste 3-12 måneder, anbefales steroidparaply (41-43). Der findes imidlertid forskellige dosisbefalinger, og flere forfattere anfører, at anbefalede doser i lærebøger overskrider det nødvendige (41;43).

På baggrund af samlet vurdering af den tilgængelige evidens kan følgende regime anbefales:

	<b>Dosis hydrocortison</b> (Solu-Cortef®)	<b>Bemærkninger</b>
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

3. postoperative døgn	50 mg x 2	andre komplikationer
Fra 4. postoperative døgn hos patienter, der har været steroidbehandlet i $\geq 3$ uger	Tabl prednisolon 25 mg x 1	Nedtrappes med 5 mg hver 5. dag til 10 mg dgl er nået. Derefter med 2½ mg hver 5. dag til 0

### Appendiks:

Tabeller: Placeres Centreret. Alle celler med centreret tekst både vandret og lodret, hvid baggrund, Arial 10 pts, Dog Arial bold 10 pts i titel række og kolonne der skal have lys grå baggrund. Fuldt optrukne sorte rammer 11/4 pts.]

Tabeller og tjeklister kan hentes fra [http://www.sst.dk/Planlaegning\\_og\\_behandling/SfR/Vejledning.aspx?lang=da](http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/SfR/Vejledning.aspx?lang=da)

### Reference List

- (1) Stange EF, Travis SP. The European consensus on ulcerative colitis: new horizons? Gut 2008; 57(8):1029-1031.
- (2) Truelove SC, WITTS LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2(4947):1041-1048.
- (3) 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.
- (4) Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, Amberiadis P, Kourteas D, Christidou A 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.
- (5) Benazzato L, D'Inca R, Grigoletto F, Perissinotto E, Medici V, Angriman I et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. Dig Liver Dis 2004; 36(7):461-466.
- (6) Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut 1996; 38(6):905-910.
- (7) Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. Gut 1975; 16(8):579-584.
- (8) Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. Lancet 1974; 1(7866):1067-1070.
- (9) 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.
- (10) Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Lofberg R, Persson TB, Sjobahl 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.
- (11) Jarnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2005; 128(7):1805-1811.
- (12) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994; 330(26):1841-1845.

- (13) Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K 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.
- (14) Actis GC, Fadda M, David E, Sapino A. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2007; 7:13.
- (15) Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(6):1587-1592.
- (16) Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(6):760-765.
- (17) Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(10):1436-1440.
- (18) Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, Dozois EJ, Harrington JR, Harmsen WS et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007; 204(5):956-962.
- (19) 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):680-687.
- (20) Roberts SE, Williams JG, Yeates D, Goldacre MJ. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *BMJ* 2007; 335(7628):1033.
- (21) Koudahl G, Kristensen M. Postoperative mortality and complications after colectomy for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1976; 37:117-122.
- (22) Goligher JC, de Dombal FT, Graham NG, Watkinson G. Early surgery in the management of severe ulcerative colitis. *Br Med J* 1967; 3(5559):193-195.
- (23) 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.
- (24) Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334(13):841-848.
- (25) 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.
- (26) Mayberry JF, Balfour TW, Long RG. Inflammation in the rectal stump: the role of 5-amino salicylic acid suppositories. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12(1):119-120.
- (27) Robert JH, Sachar DB, Aufses AH, Jr., Greenstein AJ. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. *Am J Surg* 1990; 159(6):550-555.
- (28) Marceau C, Alves A, Ouaisi M, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery* 2007; 141(5):640-644.
- (29) Seshadri PA, Poulin EC, Schlachta CM, Cadeddu MO, Mamazza J. Does a laparoscopic approach to total abdominal colectomy and proctocolectomy offer advantages? *Surg Endosc* 2001; 15(8):837-842.

- (30) Binder SC, Miller HH, Deterling RA, Jr. Emergency and urgent operations for ulcerative colitis. The procedure of choice. *Arch Surg* 1975; 110(3):284-289.
- (31) Ziv Y, Fazio VW, Church JM, Milsom JW, Schroeder TK. Safety of urgent restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for fulminant colitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(4):345-349.
- (32) Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Autschbach F, Stern J, Lucas M 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.
- (33) Martel P, Blanc P, Bothereau H, Malafosse M, Gallot D. Comparative anatomical study of division of the ileocolic pedicle or the superior mesenteric pedicle for mesenteric lengthening. *Br J Surg* 2002; 89(6):775-778.
- (34) Thirlby RC. Optimizing results and techniques of mesenteric lengthening in ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Surg* 1995; 169(5):499-502.
- (35) Ambroze WL, Jr., Wolff BG, Kelly KA, Beart RW, Jr., Dozois RR, Ilstrup DM. Let sleeping dogs lie: role of the omentum in the ileal pouch-anal anastomosis procedure. *Dis Colon Rectum* 1991; 34(7):563-565.
- (36) Brady RR, Collie MH, Ho GT, Bartolo DC, Wilson RG, Dunlop MG. Outcomes of the rectal remnant following colectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2008; 10(2):144-150.
- (37) 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.
- (38) Wøjdemann M, Wettergren A, Hartvigsen A, Myrholm T, Svendsen LB, Bulow S. Closure of rectal stump after colectomy for acute colitis. *Int J Colorectal Dis* 1995; 10(4):197-199.
- (39) Ng RL, Davies AH, Grace RH, Mortensen NJ. Subcutaneous rectal stump closure after emergency subtotal colectomy. *Br J Surg* 1992; 79(7):701-703.
- (40) Ozuner G, Strong SA, Fazio VW. Effect of rectosigmoid stump length on restorative proctocolectomy after subtotal colectomy. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(10):1039-1042.
- (41) Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002; 287(2):236-240.
- (42) Jabbour SA. Steroids and the surgical patient. *Med Clin North Am* 2001; 85(5):1311-1317.
- (43) Salem M, Tainsh RE, Jr., Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 1994; 219(4):416-425.