

Biologiska läkemedel etablerad terapi för barn med IBD i Sverige

Magnus Svensson,
ST-läkare
● magnus.svensson@
regionorebrolan.se

Eva Lindberg, med
dr, överläkare

Jonas F Ludvigsson,
professor, överläkare,
Karolinska institutet,
Stockholm; samtliga
barnkliniken, Uni-
versitetssjukhuset
Örebro

Till diagnosgruppen inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) räknas i första hand ulcerös kolit, Crohns sjukdom och oklassificerad IBD. Sjukdomarna ger i typiska fall skovvisa symtom i form av lösa avföringar med blod och slem samt buksmärta. Vid ulcerös kolit föreligger en yttlig inflammation av slemhinnan som vanligen startar i rektum med varierande, kontinuerlig utbredning proximalt i kolon. Vid Crohns sjukdom kan man finna fläckvis inflammatorisk påverkan av slemhinnan i hela mag-tarmkanalen, från mun till anus. Crohns sjukdom kan kompliceras av strikturbildningar och fistlar då inflammationen går djupare än vid ulcerös kolit. Diagnosen oklassificerad IBD används i de fall där man inte säkert kan säga om det rör sig om ulcerös kolit eller Crohns sjukdom. På sikt innebär IBD i tjocktarmen en ökad risk för kolonmalignitet. Genesen till IBD är inte fullständigt känd men man anser att det handlar om att kroppens immunförsvar reagerar dysfunktionellt på den normala bakteriefloran i tarmen hos genetiskt predisponerade individer. Diagnoserna ställs utifrån den samlade bilden av anamnes och klinik samt endoskopiska, histologiska och radiologiska fynd. Sjukdomen kan debutera redan under spädbarnsåren även om den vanligaste debutåldern är 15-40 år. Omkring 25 procent av patienterna insjuknar före 18 års ålder. Antalet barn och ungdomar med IBD i Sverige har bedömts vara ca 1 500 [1]. Pediatrisk IBD skiljer sig på några punkter från IBD som debuterar i vuxen ålder. Bland annat tycks utbredd inflammation och aggressivt förlopp i samband med sjukdomsstart vara vanligare än hos vuxna [2]. Vidare riskerar aktiv IBD såväl som behandling med kortikosteroider att störa tillväxt och pubertetsutveckling hos barn och ungdomar.

Behandling

IBD kan behandlas med exklusiv enteral nutrition, kortikosteroider, 5-ASA, antibiotika, immunmodulering såsom azatioprin och metotrexat, biologiska läkemedel samt kirurgi [3, 4]. Valet av behandling har traditionellt styrts utifrån en upptrappningsprincip där man beroende på sjukdomens svårighetsgrad och terapivard vid behov går upp till nästa steg i trappan (»step up«, Figur 1). Det finns dock resultat som indikerar att man kan förbättra prognosen på sikt genom att i stället starta på ett högre trappsteg, med biologiska läkemedel, för att sedan trappa ner när sjukdomen är under kontroll [5, 6]. Att sjukdomsaktiviteten många gånger är som högst vid debut för att sedan minska med åren har använts som ett teoretiskt argument för den senare strategin (»top down«).

Biologiska läkemedel vid IBD

Med biologiska läkemedel åsyftas i det här sammanhanget i princip sådana preparat som hämmar TNF-alfa

via laboratoriefremställda monoklonala antikroppar. TNF-alfa är ett cytokin som anses centralt för att aktivera och underhålla inflammation. Biologiska läkemedel ges regelbundet antingen som intravenös infusion eller subkutan injektion och är indicerade för diagnoser inom gastroenterologi, reumatologi och dermatologi. Det första preparatet i gruppen, infliximab, har använts sedan slutet av 1990-talet. Under behandling med anti-TNF ses bland annat biverkningar i form av en viss ökad infektionskänslighet [7] samt en lätt förhöjd risk för malignitetsutveckling [8]; dessa risker finns också vid behandling med immunmodulerare och tycks öka när läkemedel från de två grupperna kombineras. Preparaten är relativt dyra men har ofta god effekt när det kommer till att förhindra nya skov, och den ökande användningen har bland annat inneburit ett minskat behov av inläggande vård och kirurgi [9, 10].

Det finns få tidigare undersökningar av hur biologiska läkemedel används hos barn med IBD. En skotsk studie kartlade användningen bland barn under perioden 2000 till 2010 [11]. Vid periodens slut hade Skottland en befolkning på ca 5,2 miljoner människor varav en femtedel var under 18 år. Sammanlagt erhöll 132 pediatrika IBD-patienter biologiska läkemedel (det totala antalet barn med IBD redovisas inte), av dessa hade 86 procent Crohns sjukdom (n = 114), 12 procent ulcerös kolit (n = 16) och 2 procent oklassificerad IBD (n = 2). Vidare hade 96 procent (n = 127) av patienterna fått infliximab medan 22 procent (n = 29) hade givits adalimumab. Vart sjätte barn (17 procent) hade drabbats av infusionsreaktioner av infliximab medan behandlingsrelaterad svår infektion rapporterades hos 3 procent. Inga dödsfall eller fall av malignitet kunde relateras till anti-TNF-behandling.

Detta är ett kvalitetsprojekt som syftar till att beskriva vilka erfarenheter som finns av biologisk läkemedelsbehandling till barn med IBD i Sverige idag.

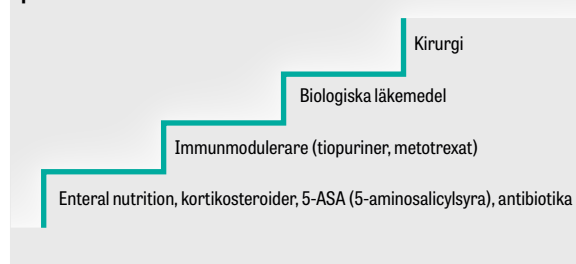
METOD

Under vintern 2014/2015 ombads pediatrika gastro-

HUVUDBUDSKAP

- Det finns enligt tidigare uppskattningar ca 1 500 barn och ungdomar med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) i Sverige.
- Enligt en enkätundersökning behandlades ca 17 procent av dessa IBD-patienter med biologiska läkemedel, företrädesvis TNF-alfa-hämmare.
- Användningen av biologiska läkemedel vid pediatrik IBD varierar kraftigt över landet.
- De vanligaste biverkningarna av behandlingen är olika typer av överkänslighetsreaktioner.

FIGUR 1. Schematiska behandlingsprinciper vid pediatrik IBD



enterologer vid 32 barnkliniker i landet att svara på en webbaserad enkät. Frågorna gällde erfarenheter av biologisk läkemedelsbehandling vid IBD på respektive klinik. Enkäten besvarades under perioden oktober 2014 till mars 2015.

RESULTAT

Enkätdata inkom från 28 kliniker som sammanlagt följde 1 098 IBD-patienter < 18 år. 27 av dessa kliniker behandlade för tillfället minst en patient med biologiska läkemedel. Totalt hade 186 patienter (17 procent) pågående behandling med biologiska läkemedel. Av dessa hade 117 (63 procent) Crohns sjukdom, 42 (23 procent) ulcerös kolit, 4 (2 procent) oklassificerad IBD och 23 (12 procent) icke rapporterad diagnos. Stora regionala skillnader noterades: exempelvis behandlades 2 av 80 barn (2,5 procent) med IBD i Östergötland med biologiska läkemedel, medan motsvarande andel vid Sunderby sjukhus i Luleå var 15 av 34 (44 procent) (Figur 2).

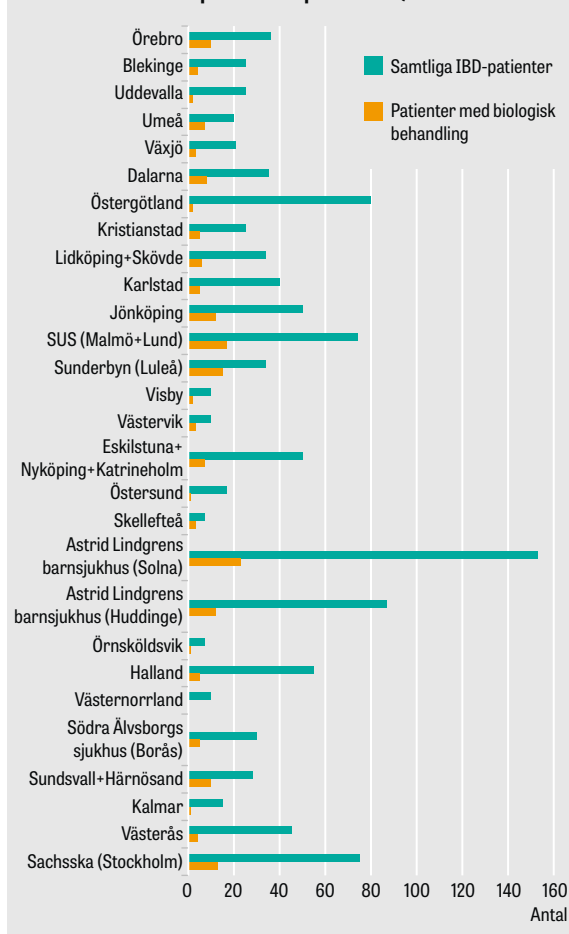
De vanligaste läkemedlen vid biologisk behandling var infliximab (n = 138) och adalimumab (n = 47). Enstaka svarande hade använt sig av certolizumab (n = 2) och golimumab (n = 1). Hos de svarande hade 3 patienter behandlats med vedolizumab, vilket också är ett biologiskt preparat men en integrinhämmare till skillnad från övriga som hämmar TNF-alfa.

Beträffande uppföljning angav 10/28 kliniker att man rutinemässigt följer läkemedelskoncentrationer medan 7/28 kontrollerar utvecklingen av neutraliserande antikroppar. På frågan om den vanligaste komplikationen angav 12/28 svarande att de sett överkänslighetsreaktion i samband med läkemedelsadministrationen. Vidare anger enstaka svarande att man ofta ser biverkningar i form av lokalt obehag, huvudvärk, luftvägsinfektioner, leukopeni, eksem/hudinfektioner, leverenzymstegringar eller bensvagheter. 13 av 28 svarande rapporterade att de någon gång sett allvarliga eller livshotande komplikationer av behandlingen. Den vanligaste allvarliga biverkan var anafylaxi (7 svarande) medan enstaka rapporterade läkare noterat läkemedelsutlöst SLE (systemisk lupus erythematosus), övergående sensibiliseringsreaktion, generaliserad Epstein-Barr-virusinfektion och listeriasepsis.

DISKUSSION

Enligt vår enkätundersökning behandlas ca 17 procent av barn med IBD i Sverige med biologiska läkemedel. Eftersom vi inte erhöll svar från alla barnkliniker i landet kan vi inte ge en exakt siffra för antalet barn med IBD och biologisk läkemedelsbehandling, men uppskattningsvis rör det sig om 230-250 barn. Inte heller kan vi med säkerhet säga hur många barn med

FIGUR 2. Antal IBD-patienter per klinik/område



IBD det finns i Sverige, men vår siffra på 1 098 är förenlig med den tidigare skattningen på totalt ca 1 500 patienter. Användningen av biologiska läkemedel varierar således kraftigt mellan svenska barnkliniker (2-44 procent av IBD-patienterna behandlas). Enkätens utformning gör att vi inte närmare kan uttala oss om vad denna variation beror på. Skillnaderna tycks inte kunna hänföras till klinikens storlek, och författarna bedömer att slumpen sannolikt bara kan förklara delar av variationen. I stället får man förmoda att lokala traditioner och tidigare erfarenheter spelar större roll för beslutet att använda biologiska läkemedel. Det saknas konsensus kring vilken andel av IBD-patienter med biologiska läkemedel som är rimlig.

Angående biverkningar är vår registrering retrospektiv och här finns en risk att mindre allvarliga biverkningar missas (glöms bort). Enkätens syfte var inte heller att i första hand bedöma hur vanliga vissa biverkningar är. Det förefaller dock klart att den vanligaste biverkan är överkänslighetsreaktion i samband med läkemedelsadministration, medan anafylaktiska infusionsreaktioner utgör de vanligaste allvarliga biverkningarna. Vi kan konstatera att potentiellt livshotande biverkningar definitivt förekommer; nära hälften av de svarande hade erfarenhet av detta. Det är dock knappast någon tvekan om att de många gånger goda behandlingsresultaten motiverar användningen av biologiska läkemedel vid IBD. Samtidigt ska förstas indikationen vara stark, och man behöver ha i åtanke

att det är kraftfulla preparat med viss risk för allvarliga komplikationer när man inleder en behandling. Inget fall av cancer rapporterades, men uppföljningstiden var begränsad.

Antalet behandlade barn med IBD i vår studie överstiger det som rapporterats från Skottland. Samtidigt kan man förmoda att läkemedelsanvändningen i Skottland ser annorlunda ut i dag än under perioden 2000–2010. Vi ser likheter i att det är övervägande patienter med Crohns sjukdom som behandlas, att infliximab används i högre grad än adalimumab samt att infusionsreaktioner är relativt frekventa.

Denna undersökning fokuserade inte på behand-

lingssvar och prognos. Det svenska kvalitetsregistret för IBD, SWIBREG, innehåller data om diagnos, sjukdomsaktivitet, livskvalitet, behandlingar och biverkningar. I dag finns drygt 60 procent av Sveriges IBD-patienter registrerade, för den pediatrika populationen uppskattas täckningsgraden till närmare 90 procent. Det är en förhoppning att registret framöver kan vara ett verktyg för att följa användningen av biologiska läkemedel och även se i vilken utsträckning dessa preparat påverkar sjukdomsaktiviteten på kort och lång sikt. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:D71X

REFERENSER

1. Svenska föreningen för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition (SP-GHN). IBD - Vårdprogram. Inflammatorisk tarmsjukdom hos barn och ungdomar. Version 6.0. 31 aug 2015. http://gastro.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/10/2015/03/IBD_VP-ver6_150831.pdf
2. Levine A, de Bie CI, Turner D, et al; EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):370-7.
3. Ruemmele FM, Veras G, Kolho KL, et al; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-207.
4. Ruemmele FM, Turner D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis - lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(1):1-4.
5. Lee YM, Kang B, Lee Y, et al. Infliximab »top-down« strategy is superior to »step-up« in maintaining long-term remission in the treatment of pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(6):737-43.
6. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9613):660-7.
7. Toussi SS, Pan N, Walters HM, et al. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- α inhibitors: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1318-30.
8. Biancone L, Onali S, Petruzzello C, et al. Cancer and immunomodulators in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(3):674-98.
9. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
10. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1250-60.
11. Cameron FL, Wilson ML, Basheer N, et al. Anti-TNF therapy for paediatric IBD: the Scottish national experience. *Arch Dis Child*. 2015;100(4):399-405.

SUMMARY

Biological treatments in pediatric IBD

In Sweden, there are an estimated 1500 pediatric IBD patients. We sent out a survey regarding the use of biological treatments in pediatric IBD to pediatric gastroenterologists in Sweden. Of 1 098 recorded IBD patients, 17% had ongoing treatment with biological drugs. The drugs used were almost exclusively infliximab and adalimumab, i.e. anti-TNF- α . Use of biologics varied among responders. Anaphylactic reactions and other types of infusion reactions were the most frequent side effects.