

# MODERN LÄKEMEDELSTERAPI VID CROHN – NATIONELLA RIKTLINJER

En arbetsgrupp utsedd av Svensk gastroenterologisk förening presenterar här svenska riktlinjer för medicinsk behandling av aktiv Crohns sjukdom samt för underhållsbehandling.



**SVEN ALMER**, docent, universitetsöverläkare, gastroenterologi och hepatologi, EM-kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping sven.almer@lio.se  
**RAGNAR BEFRITS**, docent, överläkare, Gastrocentrum medicin, Karolinska universitetssjukhuset, Solna  
**ANDERS S ERIKSSON**, docent, överläkare, medicinkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

**JONAS HALFVARSON**, med dr, sektionsansvarig överläkare, sektionen för gastroenterologi, medicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro  
**ULF HINDORF**, med dr, överläkare, VO gastroenterologi, Universitetssjukhuset i Lund  
**ROBERT LÖFBERG**, professor, överläkare, IBD-enheten, Sophiahemmet, Stockholm

Denna behandlingsöversikt av Crohns sjukdom är framtagen av en arbetsgrupp utsedd av Svensk gastroenterologisk förening. Här presenteras medicinsk behandling av aktiv sjukdom samt underhållsbehandling, men inte behandling efter tarmresektion eller behandling av fistelkomplikationer.

Delar av de nyligen uppdaterade riktlinjerna för behandling av Crohns sjukdom från European Colitis and Crohn's Organisation (ECCO) [1, 2; Gert Van Assche, Leuven (Belgien), pers medd, 2009] har tjänat som grund för denna framställning. För en fylligare bakgrundsinformation inkluderande evidensgradering hänvisas till ett kommande detaljerat dokument på webbplatsen för Svensk gastroenterologisk förening, <<http://www.svenskgastroenterologi.se>>.

Valet av behandling vid Crohns sjukdom grundar sig på en sammanvägd bedömning av tidigare sjukhistoria, aktuell inflammationsaktivitet, lokalisering, förekomst av komplikationer, genomgångna operationer samt resultat av undersökningar och uteslutande av annan orsak än inflammation, t ex infektion, gallsaltsmalabsorption eller dysmotilitet. Man får inte glömma att en betydande andel (40–50 procent) av patienter med crohn någon gång under sjukdomstiden genomgår ett eller flera kirurgiska ingrepp för sin tarmsjukdom.

I litteraturen finns stöd för att vid lindriga eller diffusa symtom går sjukdomen i remission med placebobehandling

## FAKTA 1. Moderna behandlingsmål vid Crohns sjukdom

- Uppnä och bevara remission utan behov av långvarig (>3 månader) behandling med kortikosteroider
- Undvika långtidskomplikationer
- Minimera behov av sjukhusvistelse och tarmresektion
- Läkning av fistlar
- Bevara livskvalitet och arbetsförmåga
- Undgå sjukdomsrelaterad mortalitet

hos närmare 20–30 procent. Avvaktan med läkemedelsbehandling kan därför vara ett rimligt alternativ vid denna kliniska bild.

## Avvägning mellan internationella data och svensk praxis

I denna presentation har vi försökt göra en avvägning mellan publicerade internationella data och hittillsvarande praxis i Sverige. Vi har vidare försökt att balansera de data som talar för en i sjukdomsförloppet tidig introduktion av biologiska läkemedel, »top-down«-strategi, och en mera successiv upptrappning av immunmodulering, »step-up«-strategi.

Även om ett sekundärt syfte med en mera kraftfull behandling uttalat (eller underförstått) ska leda till minskat behov av kirurgiska ingrepp, finns det hittills inga säkra långtidsdata (>12 månader) som stöder detta i en större patientpopulation. Det är av därför av stor vikt att patienterna tidigt blir föremål för en gemensam bedömning av gastroenterologer och kirurger i nära samarbete. Med en aktiv behandlingsstrategi kan i dag de flesta moderna behandlingsmål för Crohns sjukdom uppnås (Fakta 1).

Före insättning av behandling ska alltid förhållandet risknytta noggrant värderas, eftersom många av de läkemedel som används vid Crohns sjukdom är behäftade med biverkningar. Man bör emellertid vara konsekvent i sin behandlingsstrategi och intensifiera behandlingen i de fall då patienten är intolerant mot, eller inte har tillräcklig effekt av, ett läkemedel. Då behandling med biologiska läkemedel är aktuell bör även kostnadsaspekten värderas tillsammans med risknyttaanalysen.

## Terapi vid aktiv sjukdom – utifrån aktivitet och lokalisering

I Fakta 2 ges förslag på hur sjukdomsaktiviteten kan beskrivas vid Crohns sjukdom, och i Fakta 3 ges några användbara läkemedelsrelaterade definitioner.

**Lindrig crohn – ileocekal lokalisering.** Vid ileocekal lokaliserad crohn är budesonid 9 mg/dygn under 8–10 veckor ett rimligt alternativ, eftersom substansens metabolism gör biverkningsprofilen mer gynnsam än vad som är fallet vid motsvarande användning av glukokortikoider. Man kan förvänta

## SAMMANFATTAT

**Lättanvända** begrepp och definitioner på sjukdomsaktivitet och behandlingseffekt bör få ökad spridning inom sjukvården.

**Majoriteten** av patienter med Crohns sjukdom behöver långvarig läkemedelsbehandling, och ungefär hälften genomgår en eller flera operationer någon gång under sjukdomstiden.

**Det är viktigt** att tidigt i sjukdomsförloppet identifiera riskfaktorer för utveckling av komplicerad och aggressiv sjukdom och behandla intensivt i dessa fall.

**En aktiv strategi** med regelbundet övervägande av tillgängliga behandlingsalternativ medför att de flesta patienter med Crohns sjukdom behåller en god livskvalitet.

## FAKTA 2. Sjukdomsaktivitet: begrepp och definitioner [1]

**Sjukdomsaktiviteten** kan vara kontinuerlig (kroniskt aktiv crohn) eller skovvis återkommande. Utan »skarpa gränser« indelas crohn ofta kliniskt i lindrig, måttlig och svår sjukdom. Ett kliniskt anpassat aktivitetsindex är det sk Harvey-Bradshaw Activity Index (HBI), som värderar senaste dygnets aktivitet efter ett poängsystem (0–21 poäng), där parametrarna antal lösa avföringar/dag respektive natt, buksmärta, allmänt välbefinnande, förekomst av bukresistens och extraintestinala symtom ingår.

**Lindrig sjukdomsaktivitet** föreligger hos patient utan allmänpåverkan eller intorktecken och som saknar eller har minimal viktförlust, kan inta föda peroralt och inte har obstruktionstecken. Dessutom ska det inte föreligga palpabel bukresistens, och laboratoriemässigt ska C-reaktivt protein (CRP) inte kraftigt överstiga övre referensintervallet. HBI 5–7 poäng.

**Måttlig sjukdomsaktivitet** föreligger hos patient som är måttligt allmänpåverkad, har lindriga buksmärter, eventuellt lätt temperaturstegring samt måttligt stegrade inflammationsparametrar och lätt anemi. HBI 8–16 poäng.

**Svår sjukdomsaktivitet** har patient med kraftig allmänpåverkan som kakexi, buksmärta, feber och tydlig ökning av inflammationspara-

metrar och kvarstående besvär trots intensiv behandling. Symtom kan också tillkomma på grund av utveckling av komplikationer som obstruktion och abscessbildning. HBI >16 poäng.

»**Remission**« innebär att det ofta inte är möjligt att uppnå fullständig symtomfrihet, i synnerhet inte efter långvarig sjukdomsduration eller efter tarmresektion. Praktiskt kan remission betecknas som en välmående patient med normal avföringsfrekvens, utan sjukdomshinder i dagliga aktiviteter och med normala laboratorieresultat. HBI <5 poäng.

»**Respons**« innebär ett samlat övervägande av klinisk förändring vid given behandling; ofta ingår flera komponenter av varierande svårighetsgrad i sjukdomsbilden, och vald behandling leder inte alltid till samtidig förbättring av dessa. En minskning av HBI med  $\geq 3$  poäng kan definieras som klinisk respons.

**Recidiv** är återkomst av symtom hos patient som har varit i remission. Recidiv bör helst verifieras endoskopiskt, laboratoriemässigt och/eller röntgenologiskt.

**Tidigt recidiv** innebär att tiden mellan manifest remission och symtomförvärring är <3 månader.

## FAKTA 3. Läkemedelsrelaterade definitioner [1]

**Steroidberoende** sjukdom föreligger hos patient som antingen försämras vid prednisolondoser <10 mg/dag eller budesonid <3 mg/dag inom 3 månader efter insatt kortisonbehandling, eller som får recidiv inom 3 månader efter utsättning av kortikosteroider.

**Steroidrefraktär** sjukdom innebär aktiv sjukdom, där höga doser prednisolon (30–

50 mg dagligen) inte leder till remission under 4 veckors behandling.

**Immunmodulerande** läkemedel är tiopuriner (azatioprin och merkaptopurin) och metotrexat.

**Biologiska** läkemedel är TNF-hämmare: i dag tillgängliga preparat är infliximab och adalimumab.

är vanligen tillräckligt för att uppnå klinisk remission; en något högre remissionsgrad kan förväntas med prednisolon. Vid behandling med högdos prednisolon (1 mg per kg kroppsvikt och dag) under 7 veckor uppnås remission hos drygt 90 procent av patienterna.

Vid måttlig sjukdomsaktivitet saknas vetenskapligt stöd för behandling med såväl 5-ASA och nutrition som antibiotika i avsaknad av infektionstecken.

Vid recidiv eller hos steroidberoende patienter bör initialt kombinerad behandling med glukokortikoider och immunmodulering övervägas. Om man med denna behandling inte uppnått ett tillfredsställande resultat inom 4 månader kan biologisk behandling prövas i enskilda fall (se nedan Svår crohn – ileocekal lokalisation). Tarmresektion bör alltid finnas med tidigt i diskussionen om behandling för denna grupp av patienter; ett tidigt kirurgiskt ingrepp är sannolikt förenat med bättre prognos och mindre komplikationsrisk än ett senare ingrepp. Även om en direkt jämförelse mellan primär resektion och läkemedelsbehandling saknas, ger tillgängliga data inte belägg för att riskerna skulle vara större vid kirurgi än vid medicinsk behandling. Uppnådd remission efter kirurgi behålls under 5 år hos hälften av patienterna [3]; ett kliniskt utfall som är fullt jämförbart med det som läkemedelsbehandling åstadkommer.

**Svår crohn – ileocekal lokalisation.** Oftast behöver patienten vårdas inläggande vid detta tillstånd, och vanligen används då intravenös behandling med högdos glukokortikoider. Tillägg av tiopuriner ger en steroidsparande effekt och kan övervägas redan vid en initialt aggressiv sjukdomsdebut och bör därtill ges vid recidiv. Vid intolerans mot tiopuriner kan metotrexat som intramuskulär eller subkutan injektion i dosen 25 mg/vecka vara ett alternativ.

Till patienter med recidiv, med steroidrefraktär eller steroidberoende sjukdom, med eller utan immunmodulering bör man erbjuda biologisk behandling i form av infliximab eller adalimumab. Till stöd för beslut bör man väga in förekomst av prognostiska riskfaktorer för komplicerad och aggressiv sjukdom såsom låg ålder och steroidbehov vid sjukdomsdebut samt en sammanlagd sjukdomsutbredning på >100 cm, djupa sår och perianala manifestationer [4–6] (Fakta 4).

Indikation för antibiotika finns endast om en septisk komponent eller abscess föreligger. Kirurgi bör aktivt övervägas vid svårbehandlad sjukdom och är i de allra flesta fall nödvändigt vid komplikationer som stenoser eller abscess.

**Lindrig, måttlig och svår crohn – kolonlokalisering.** Peroralt sulfasalazin (4 g/dag) kan prövas vid lindrig aktiv kolon-

sig en remissionsfrekvens på upp till 60 procent. Vid användning av glukokortikoider visar sammanställningar en ökning av remissionsfrekvens med cirka 10 procent.

En metaanalys (Cochrane) visar en minimal förbättring vid dagligt intag av 4 g 5-aminosalicylsyra (5-ASA) jämfört med placebobehandling. Lägre doser av 5-ASA-behandling kan inte rekommenderas vid lindrig ileocekal crohn. Det finns inga övertygande hållpunkter för att 5-ASA (oavsett dos) som tillägg till steroidbehandling medför någon vinst i syfte att uppnå remission. Med hänvisning till bieffekter och problem med ordinationsföljsamhet kan kausal behandling med antibiotika (metronidazol, ciprofloxacin) ensamt eller i kombination med 5-ASA och/eller nutritiv terapi, inte heller rekommenderas vid lindrig ileocekal sjukdom.

Vid recidiv eller hos steroidberoende patienter kan kombinerad behandling med glukokortikoider och immunmodulerande vara aktuell för att inducera remission.

**Måttlig crohn – ileocekal lokalisation.** Peroral behandling med budesonid 9 mg/dygn under 8–10 veckor eller prednisolon (initialt 30–60 mg dagligen med successiv nedtrappning)

## »Med en aktiv behandlingsstrategi kan i dag de flesta moderna behandlingsmål för Crohns sjukdom uppnås ...«

sjukdom, men användningen begränsas ofta av biverkningar vid denna höga dos. Indikationen för användning av sulfasalazin ökar om patienten samtidigt lider av ledsjukdom. Studier med peroralt intag av 5-ASA-preparat i doser upp till 4 g dagligen har inte visat effekt vid kolonlokalisering. Även om nyttan av lokal 5-ASA-behandling vid Crohns sjukdom inte är övertygande påvisad i randomiserade studier, kan sådan behandling övervägas vid aktiv distal sjukdom.

Behandling med metronidazol (monoterapi 10–20 mg/kg kroppsvikt och dag) kan ha effekt vid kolonlokalisering och kan övervägas i selekterade fall. Användning av metronidazol bör ses som adjuvans till annan behandling, eftersom preparatet inte ensamt kan förväntas ge bestående remission.

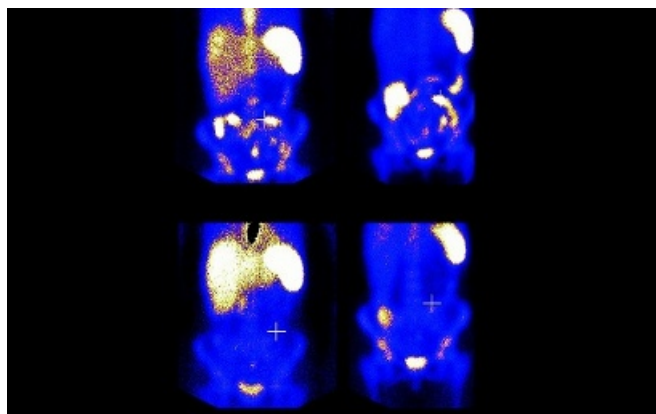
Glukokortikoider är effektiva vid alla aktivitetsstadier av crohn lokaliserad till kolon. Vid sjukdom lokaliserad cecalt eller i colon ascendens kan budesonid övervägas som alternativ. Vid aktiv distal sjukdom kan lokal steroidbehandling prövas. Hos patient med recidiv eller hos patient med utbredd kolonsjukdom rekommenderas tidig insättning av immunmodulering. Vid recidiverande sjukdom trots immunmodulering kan biologisk behandling eller kolonresektion övervägas. Denna operation kan göras som en begränsad resektion om högst en tredjedel av kolon är angripen.

**Extensiv tunntarmslokalisering.** Extensiv tunntarmssjukdom är ett högrisktillstånd för komplikationer, framför allt malnutrition och strikturbildning. Vårdering angående behov av nutritionsstöd bör ske kontinuerligt. I dessa ofta komplicerade fall bör ett mycket aktivt förhållningssätt tillämpas med beslut tidigt i förloppet angående utökad behandling. Generellt är prognosen ofta dålig hos patienter med ett aggressivt kliniskt förlopp.

Vid tunntarmslokalisering är i princip alla grader av sjukdomsaktivitet aktuella för systemisk tillförsel av glukokortikoider. Ett tidigt övervägande bör göras angående insättning av immunmodulering och/eller biologisk behandling. Kirurgi blir ofta aktuell och bör diskuteras tidigt i förloppet.

**Esofageal och gastroduodenal sjukdom.** Crohns sjukdom lokaliserad till esofagus, ventrikel och duodenum är tämligen ovanlig men indikerar ofta en mer utbredd och svårare sjukdom. Det saknas randomiserade behandlingsstudier vid dessa sjukdomslokaliseringar, varför rekommendationerna har låg evidensgrad.

Behandlingen blir vanligen den som används vid extensiv tunntarmssjukdom, dvs systemiska glukokortikoider med ti-



Leukocytskintigrafi med teknetiummärkta celler före (övre panel) och efter behandling (undre panel, tre månader senare) med TNF-hämmare (influximab) hos 24-årig kvinna med Crohns sjukdom i kolon. Bildtagning 45 minuter och 4 timmar efter injektion av märkta celler. Kraftigt upptag i stora delar av inflammerad kolon före behandlingen. Normalt upptag i lever, mjälte och benmärg.

dig insättning av immunmodulering och/eller biologisk behandling. Trots avsaknad av evidens används ofta dessa läkemedel i kombination med protonpumpshämmare.

Vid obstruktiva symtom kan endoskopiska dilatationer eller kirurgi aktualiseras.

### Terapi – utifrån sjukdomsförlopp

Vid recidiv kan det tyckas rimligt att ge samma terapi som patienten initialt svarat på, men en rad övriga faktorer som patientens egen inställning, erfarenhet och ordinationsföljksamhet, läkemedlets biverkningsprofil och tid till effekt behöver vägas in. Ett tidigt recidiv efter ett behandlat skov samt recidiv under pågående förebyggande medicinering utgör tecken på en mera aggressiv sjukdom, och detta påverkar terapivaliksom eventuellt beslut om kirurgi.

**Tidigt recidiv.** Hos patienter med tidigt recidiv efter föregående skov bör i första hand immunmodulering med tiopuriner eller metotrexat övervägas. Två eller fler steroidbehandlade skov under en 12-månadersperiod används ofta som »tröskel« för immunmodulering. Biologisk behandling kan komma ifråga, särskilt hos patienter med förväntad allvarlig sjukdom (Fakta 4).

**Steroidberoende crohn.** Tiopuriner anses av de flesta vara förstahandsval för denna patientgrupp. Metotrexat som injektioner veckovis kan prövas vid intolerans eller utebliven effekt av tiopuriner. Med hänsyn tagen till sjukdomens förlopp och lokalisering bör i detta läge alltid möjligheten till kirurgi finnas med i diskussionen.

Biologisk behandling är ett rimligt alternativ vid terapi-svikt under immunmodulering i de fall där kirurgi inte anses lämplig eller önskvärd. Vid initialt behandlingssvar med TNF-hämmare kan fortsatt underhållsbehandling med samma preparat vara tillräddig.

I klinisk praxis finns det undantagsvis en liten grupp patienter (bla de med artralgi), som har svårt att klara sig utan en liten steroiddos, t ex prednisolon 5–10 mg dagligen.

**Steroidrefraktär crohn.** Behandling vid steroidrefraktär Crohns sjukdom liknar behandlingsstrategin vid steroidberoende sjukdom. Vid refraktär sjukdom bör annan genes än

### FAKTA 4. Prognostiska riskfaktorer

#### Prognostiska riskfaktorer för komplicerad och aggressiv Crohns sjukdom [5-7]

- Tidig sjukdomsdebut <40 års ålder
- Behov av kortikosteroider vid insjuknandet
- Förekomst av utbredd sjuk-
- dom: sammanlagt >100 cm av mag-tarmkanalen inflammerad
- Förekomst av utbredda, djupa sår i kolon
- Perianala manifestationer
- Rökning

### ■ FAKTA 5. Riskfaktorer för recidiv vid obehandlad crohn [12]

- Låg ålder ( $\leq 25$  år)
  - Kort intervall ( $\leq 6$  månader) sedan föregående skov
  - Lång sjukdomsduration ( $> 5$  år)
  - Kolonengagemang
- Patienter med två eller flera av dessa faktorer har ökad risk för återfall inom 24 månader. Vid tre eller fler samtidiga faktorer är risken 65 procent.

enbart inflammation övervägas innan andra åtgärder vidtas. Komplikationer i form av striktur, abscess och infektioner, t ex klostridieöverväxt, ska först åtgärdas. Vid säkerställd aktiv inflammation ska behandling med TNF-hämmare ges, i första hand tillsammans med tiopuriner eller injektioner av metotrexat. Kirurgi ska tidigt och aktivt övervägas vid steroidrefraktär sjukdom. I avsaknad av infektiösa komplikationer har såväl immunmodulering som biologisk terapi kommit att få en allt viktigare roll när kirurgi anses olämplig eller är önskad av patienten.

**Nutritionsbehandling.** Nutritionsbehandling ska alltid övervägas vid första misstanke om malnutrition eller kakexi. Behandlingen kan ges antingen enteralt med eller utan nasogastrisk sond eller parenteralt. Allmänt gäller att få studier utfallit positivt till stöd för kausal nutritionell behandling vid aktiv crohn. En Cochrane-sammanställning, där såväl ele-

mentär som polymer diet ingick, visade entydigt att glukokortikoidbehandling var överlägsen nutritionell terapi. Indikationen för nutritionsterapi är därför fortsatt främst supplementär.

Parenteral nutritionsbehandling anses i dag av de flesta ha ett värde endast vid mycket uttalade komplikationer vid Crohns sjukdom. Denna form av behandling är associerad med betydande risker främst för infektiösa komplikationer och senare för metabol leverpåverkan.

### Utredning före immunmodulering eller biologisk terapi

**Immunmodulerande behandling.** Inför behandling med tiopuriner bör hematologi, njurfunktionsprov och leverstatus (ALAT och ALP) kontrolleras. Bestämning av genotyp eller enzymaktivitet av tiopurinmetyltransferas (TPMT) kan övervägas för att identifiera patienter med ökad risk för att utveckla leukopeni vid tiopurinbehandling. Oavsett om TPMT analyseras eller inte bör patienten instrueras att ta sjukvårdskontakt i händelse av feber, oförklarade infektionssymtom eller buksmärter.

Inför insättning av metotrexat bör samma prov (undantaget TPMT-analys) kontrolleras. Hos kvinnor i fertil ålder måste graviditet undvikas. Vidare bör lungröntgen övervägas och alltid utföras hos rökare och hos patienter med luftvägssymtom. Risken för samtidig tuberkulos eller virushepatit ska beaktas och vid behov utredas. Vid behandling med metotrexat finns en liten risk för leverfibros, varför leverprov bör kontrolleras.

**Biologisk terapi.** Inför insättning av biologisk behandling med TNF-hämmare bör hematologi, njurfunktionsprov och leverstatus kontrolleras. Det är av yttersta vikt att utesluta samtidig infektiös åkomma, inklusive eventuella icke-dränerade abscesser vid fistulerande sjukdom. Risken för latent tuberkulos bör värderas utifrån anamnes respektive utredning med lungröntgen och tuberkulintest (PPD) alternativt gamma-interferonbaserad analys (exempelvis QuantiFERON-TB Gold). Vid bedömning av dessa test måste man vara medveten om att annan medicinering, t ex glukokortikoider, kan orsaka falskt negativa resultat.

Reaktivering av hepatit B har beskrivits vid behandling med TNF-hämmare, varför screening avseende hepatit B rekommenderas. Huruvida samtliga patienter även ska screenas för hepatit C, HIV och *Clostridium difficile* inför insättning av behandling med TNF-hämmare är omdiskuterat. Generellt sett bör man vara liberal med influensa- och pneumokockvaccination. Vissa förespråkar även vaccination mot varicella-zoster hos individer utan kontraindikation och som inte haft vattkoppor.

### Prediktorer för behandlingsvar vid biologisk terapi

Det är sedan länge känt att rökning har en negativ effekt på sjukdomsförloppet vid Crohns sjukdom och medför ökad risk för kirurgi. Rökning påverkar behandlingsvaret efter infliximab negativt både kort- och långsiktigt enligt flertalet, men inte alla, studier [7]. Låg ålder, kolonlokalisering och samtidig immunmodulerande behandling utgör oberoende prediktorer för svar på infliximabbehandling i det korta perspektivet [8, 9]. Kort sjukdomsduration (<2 år) förefaller förbättra svaret på biologisk behandling jämfört med längre duration [10]. Biologiska eller immunologiska markörer (ASCA, ANCA, NOD 2/CARD 15, m fl) har inte visats predicera behandlingsvaret. Sannolikheten för bibehållet svar på fortsatt behandling ökar efter initialt svar i form av normalisering av C-reaktivt protein liksom av endoskopisk utläkning [11].

### Underhållsbehandling av medicinskt inducerad remission

Ungefär hälften av patienterna med Crohns sjukdom får ett recidiv inom 12 månader efter föregående skov. De patienter som varit i remission minst 1 år har lägre risk för återfall än de som haft ett skov under det föregående året. Steroidbehandlade patienter har högre risk för återfall eller för att utveckla steroidberoende under det kommande året, vilket nog snarare avspeglar sjukdomens svårighetsgrad än behandlingseffekten. Såväl rökning som stegrade inflammatoriska markörer är förknippade med ökad risk för återfall. Rökare bör uppmanas till rökstopp. I Fakta 5 sammanställs riskfaktorer för recidiv vid obehandlad Crohns sjukdom.

Indikation och val av läkemedel för att förhindra recidiv vid medicinskt inducerad remission bör ta hänsyn till flera faktorer, såsom:

- sjukdomsförlopp, dvs initial presentation, frekvens och svårighetsgrad av recidiv
- effekt och tolerans av tidigare behandlingar
- sjukdomslokalisering.

**Vid förstagsinsjuknandet.** Även om 5-ASA-preparat under lång tid använts som underhållsbehandling vid Crohns sjukdom, finns det inga övertygande bevis för att denna behandling är effektiv. Att avstå från underhållsbehandling kan vara ett alternativ för vissa patienter, t ex vid lindrig sjukdom och/eller dålig ordinationsföljsamhet.

Med tanke på den höga risken för återfall och steroidbero-

ende är tiopuriner att föredra när remission har åstadkommit med systemiska glukokortikoider. Det finns inga studier som specifikt har studerat merkaptopurin som underhållsbehandling, men man kan utgå från att merkaptopurin har en effekt jämförbar med azatioprin, och det är därtill förstahandsalternativ vid azatioprinintolerans [13].

Metotrexat är ett alternativ och bör ges som veckovis injektion, eftersom evidensen är bristande avseende effekt vid peroral behandling; 15 mg/vecka är effektivt som underhållsbehandling, åtminstone hos patienter där remission åstadkommit med 25 mg/vecka.

Vid återfall är dosökning till 25 mg/vecka effektivt hos ungefär hälften av patienterna. Kontrollerade långtidsstudier saknas, men tillgängliga data talar för en avtagande effekt med tiden. Metotrexat och azatioprin visade sig i en liten studie likvärdiga att under en 6-månadersperiod bibehålla en steroidinducerad remission hos tiopurinnaiva patienter. Sammantaget är metotrexat ett andrahandsalternativ, som kan användas till patienter som är antingen tiopurinintoleranta eller -refraktära med tanke på dess högre biverkningsfrekvens och teratogenitet.

Det finns inga data som talar för att ciklosporin, mykofenolatmofetil, takrolimus eller cyklofosfamid är effektiva som underhållsbehandling vid Crohns sjukdom.

**Recidiv vid ileocekal sjukdom.** Tiopuriner ska övervägas som tillägg till steroidbehandling vid frekventa återfall. Det är däremot inte visat att kortikosteroider (inklusive budesonid) är effektiva som underhållsbehandling, även om variabel dosering av budesonid erfarenhetsmässigt kan förlänga tiden i remission ytterligare. Långtidsbehandling med steroider är förknippad med oacceptabla biverkningar, speciellt osteoporos. Kirurgisk åtgärd ska alltid övervägas som en möjlighet vid upprepade recidiv.

**Recidiv vid extensiv sjukdom.** För patienter med extensiv sjukdom rekommenderas tiopuriner som underhållsbehandling. Kirurgi är ett behandlingsalternativ vid avgränsad inflammation och stenoserade tarmavsnitt.

**Recidiv under tiopurinbehandling.** Patienter som får återfall under behandling med azatioprin eller merkaptopurin bör utvärderas avseende följsamhet till behandlingen och få sina doser optimerade. Detta kan innebära att högre doser än brukligt ges eller att man byter tiopurinpreparat. Monitorering av tiopurinmetaboliter (TGN, meTIMP) kan vara av klinisk nytta i denna situation. Om fortsatt utebliven effekt eller uppträdande av biverkningar föreligger trots optimerad behandling, bör byte till metotrexat eller TNF-hämmare övervägas.

**Efter remission med TNF-hämmare.** Infliximab i dosen 5 mg/kg kroppsvikt givet var 8:e vecka eller adalimumab i dosen 40 mg givet varannan eller varje vecka är effektivt som underhållsbehandling för att bibehålla remission hos patienter som svarat på induktionsbehandling med respektive läkemedel. Om patienten svarat på induktionsbehandling inom 12 veckor, kan underhållsbehandling åtminstone upp till 1 år diskuterars.

Det saknas direkt jämförande studier mellan de olika TNF-hämmarna vid underhållsbehandling (liksom vid aktiv sjukdom), men i praktiken kan man räkna med att de effektmässigt är likvärdiga. Tiopuriner kan användas i kombination med TNF-hämmare, men tiopuriner kan även användas som monoterapi hos tiopurinnaiva patienter efter induktionsbehandling med TNF-hämmare.

En avtagande behandlingseffekt över tiden (ungefär 10 procent per behandlingsår) har observerats vid behandling med TNF-hämmare. En dosökning till 10 mg/kg kroppsvikt vid behandling med infliximab eller ett minskat dosintervall ned till som kortast var 4:e vecka, eller dosökning upp till 80 mg varje vecka vid behandling med adalimumab, kan nyttjas för att försöka återvinna remission vid terapivikt. Om möjligt rekommenderas återgång till den ursprungliga dosen efter det att remission uppnåtts.

**Hur länge ska underhållsbehandling fortgå?** För patienter i remission med tiopuriner som underhållsbehandling kan man överväga att avsluta behandlingen efter cirka 4 år i fullständig remission, med beaktande av att det finns en hög risk för återfall (>50 procent efter 3 år) oberoende av hur lång tid patienten dessförinnan varit i remission. Reintroduktion av en tiopurin fungerar i de flesta fall vid nytt recidiv.

Hos patienter behandlade med kombinationen infliximab och immunmodulering och som är i långvarig stabil klinisk och endoskopisk remission talar preliminära data för man kan överväga att avsluta infliximabbehandling, eftersom mer än hälften av patienterna kan förväntas vara i fortsatt remission med enbart immunmodulerande behandling under de följande 12 månaderna [14]. Vid återfall är förnyad behandling med infliximab ofta effektivt. Patienter som fortsätter att

röka och patienter med tecken på endoskopisk inflammation har ökad risk för återfall.

Inga rekommendationer kan ges avseende behandlingens längden med metotrexat eller övriga TNF-hämmare, även om fortsatt behandling med dessa läkemedel får övervägas mot bakgrund av patientens sjukdomshistoria. Det finns preliminära data som visar att majoriteten av patienter som går i remission med adalimumab bibehåller denna upp till 3 år med fortsatt behandling [15].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ragnar Befrits har erhållit föreläsnings- och konsultarvode från Abbott och Schering-Plough, Anders S Eriksson har erhållit föreläsningsarvode från AstraZeneca, Meda, Schering-Plough och Ferring samt erhållit arvode för deltagande i »Referensgrupp VGR« från Abbott samt erhållit konsultarvode från Medlab, Jonas Halfvarson har erhållit föreläsningsarvode från Abbott, AstraZeneca, Ferring, Meda, Schering-Plough, Schering Nordiska samt erhållit arvode för deltagande i referensgrupp (»advisory board«) från Abbott, UCB Nordic och Swedish Orphan samt erhållit forskningsstöd från Schering-Plough, Ulf Hindorf är konsult för Schering-Plough och Abbott Scandinavia. Robert Löfberg har arvoderats som föreläsare/deltagit i olika rådgivande vetenskapliga möten sponsrade av följande företag: Abbott, Asahi, AstraZeneca, Celltech, Centocor, Cosmo, Elan, Ferring, InDex, Meda, Otsuka, Pfizer/Pharmacia, Schering Plough, Serono, Swedish Orphan, UCB.*

## REFERENSER

1. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i1-15.
2. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i16-35.
3. Cullen G, O'Toole A, Keegan D, Sheahan K, Hyland JM, O'Donoghue DP. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1369-73.
4. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattani P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:947-53.
5. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmerie I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:650-6.
6. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:948-54.
7. Richter JA, Bickstone SJ. Infliximab use in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35:775-93.
8. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, et al. Belgian group of infliximab expanded access program in Crohn's disease. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2357-63.
9. Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. One year data from the sonic study: a randomized, double-blind trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology*. 2009;136 (5 Suppl 1):A-116.
10. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Li J, et al. Early Crohn's disease shows high levels of remission to therapy with adalimumab: sub-analysis of Charm. *Gastroenterology*. 2007;132 (4 Suppl 2):A147.
11. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1295-301.
12. Sahnoud T, Hocin-Boes G, Modigliani R, Bitoun A, Colombel JF, Soule JC, et al. Identifying patients with a high risk of relapse in quiescent Crohn's disease. The GETAID Group. *The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives*. *Gut*. 1995;37:811-8.
13. Hindorf U, Johansson M, Eriksson A, Kvifors E, Almer SHC. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharm Ther*. 2009;29:654-61.
14. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas J, et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: interim analysis of a prospective cohort study. *Gut*. 2008;57 Suppl II:A66.
15. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens G, Lomaz KG, et al. Adalimumab maintains long-term remission in patients with moderately to severely active Crohn's disease through 3 years of therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2009;3: S69-70.

# Prenumerera på Läkartidningen!

Ring 08-790 33 41

Utmanande saklig



Läkartidningen