

Behandling af kronisk inflammatorisk tarmsygdom med biologiske lægemidler

Forfattere og korrespondance

Jens Frederik Dahlerup, Jan Fallingborg, Christian Lodberg Hvas, Jens Kjeldsen, Lars Kristian Munck, Inge Nordgaard-Lassen (tovholder), Klaus Theede.

Korrespondance: Overlæge Inge Nordgaard-Lassen
Gastroenheden, Hvidovre Hospital
Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre

Status

Første udkast:	27.06.2012
Diskuteret på Hindsgavl:	07.09.2012
Korrigeret udkast:	30.11.12
Endelig guideline:	15.01.2013
Guideline skal revideres senest:	15.01.2017

Quick-guide

Ved luminal Crohns sygdom kan infliximab og adalimumab anvendes ved moderat til svær inflammatorisk aktiv sygdom, som ikke kan bringes i ro på konventionel behandling med systemisk steroid og immunsupprimerende behandling.

- Videre behandlingsstrategi afhænger af primært respons på induktionsbehandling
- Effekt af vedligeholdelsesbehandling vurderes klinisk og paraklinisk minimum hver 26./52. uge, evt. suppleret med endoskopi eller MR skanning –
- Ophør af behandling vurderes ud fra sygdomsmanifestation, respons på behandling og paraklinik

Ved fistulerende Crohns sygdom kan biologisk behandling med infliximab alternativt adalimumab initieres ved simpel fistel med rektal inflammation eller kompleks fistel, hvor initial behandling ikke har haft tilstrækkelig effekt

- Videre behandlingsstrategi afhænger af primært respons på induktionsbehandling
- Vedligeholdelsesbehandling er ofte nødvendig og ved komplekst fistelsystem som længerevarende behandling
- Behandlingseffekt og mulig ophør af behandling vurderes minimum hver 26./52. uge – evt. med billeddiagnostik

Ved akut svær colitis ulcerosa kan behandling med infliximab anvendes ved partielt respons efter 3-5 dages behandling med højdosis systemisk steroid, og hvor kirurgisk behandling ikke foretrækkes/er nødvendig

- Videre behandlingsstrategi afhænger af respons på 1. behandling Operation med kolektomi skal altid overvejes som en mulighed.
- Effekt af evt. vedligeholdelsesbehandling bør vurderes minimum hver 26./52. uge på baggrund af symptomer, kliniske markører, paraklinik og evt. endoskopi

Ved kronisk aktiv colitis ulcerosa kan infliximab og adalimumab anvendes, hvis sygdommen ikke kan bringes i ro med immunsuppressiv behandling, og kirurgi ikke foretrækkes.

- Videre behandlingsstrategi afhænger af respons på induktionsbehandling
- Effekt af behandling vurderes ud fra symptomer, kliniske markører, paraklinik og evt. endoskopi
- Effekt af vedligeholdelsesbehandling bør vurderes minimum hver 26./52. uge

Under behandling med biologiske lægemidler bør der haves særlig fokus på mulige komplikationer som infektioner, infusions-/injektionsreaktioner samt kutane bivirkninger.

Indholdsfortegnelse

1. Generelle forhold
 - a. Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF- α ([link](#)).
 - b. Kombination af biologiske lægemidler med øvrige immunosuppressiva
2. Behandlingsvejledning
 - a. Luminal Crohns sygdom
 - b. Fistulerende Crohns sygdom ([link](#))
 - c. Akut svær colitis ulcerosa ([link](#))
 - d. Kronisk aktiv colitis ulcerosa
3. Monitorering
 - a. Monitorering af behandlingseffekt
Klinisk sygdomsaktivitet (Crohns sygdom: Harvey-Bradshaw Index (HBI); colitis ulcerosa: Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) eller Mayo score)
C-reaktivt protein (CRP)
Fæces-calprotectin (F-calprotectin)
 - b. Vurdering af nedsat behandlingsrespons eller –svigt, herunder bestemmelse af lægemiddelkoncentration og antistoffer.
 - c. Monitorering af komplikationer
4. Komplikationer
 - a. Infektioner
 - b. Infusions-/injektionsreaktioner
5. Særlige forhold
 - a. Biologiske lægemidler uden europæisk registreret indikation ved inflammatoriske tarmsygdomme
 - b. Præmedicinering ved infliximab
 - c. Postoperativ recidivprofylakse ved Crohns sygdom
 - d. Pouchitis
 - e. Ekstraintestinale manifestationer

Indledning

Baggrund

Biologiske lægemidler er fremstillet i levende organismer ved hjælp af bioteknologi. Det er således lægemidler, der karakteriseres alene ved fremstillingsmetoden og ikke ved en fælles virkningsmekanisme eller et fælles målorgan. Biologiske lægemidler er hovedsagelig monoclonale antistoffer eller antistof-fragmenter, som binder sig til immunologiske mediatorer eller receptorer.

Denne behandlingsvejledning er udarbejdet på basis af europæiske (ECCO og BSG)¹⁻³, amerikanske (AGA)⁴ og danske (DSGH)^{5,6} guidelines, internationale koncensuspapirer^{7,8} samt nyeste systematiske reviews og metaanalyser for behandling af Crohns sygdom og colitis ulcerosa med biologiske lægemidler^{9,10}. Nærværende guideline er i overensstemmelse med den af RADS udfærdiget behandlingsvejledning ([link](#))

Der foreligger ingen direkte sammenlignende undersøgelser af effekten af ét biologisk lægemiddel overfor et andet, eller af ét biologisk lægemiddel overfor et glucokortikoid ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Det er derfor uafklaret, om ét biologisk lægemiddel virker bedre end et andet, eller om biologiske lægemidler generelt virker bedre end glucokortikoid. Prisen for biologiske lægemidler er dog – i øjeblikket – ofte mere end 100 gange højere end for glucokortikoider, og eftersom præparaterne ikke har dokumenteret bedre klinisk effekt, bør biologisk terapi ikke være førstevalg i standardbehandlingen.

Definitioner

Ved Crohns sygdom baseres vurdering af sygdomsaktivitet på en klinisk helhedsvurdering, men kan gradueres efter Harvey-Bradshaw Index¹¹ og følger generelt ECCO guidelines¹². Inddeles i klinisk praksis i:

- **Mild aktivitet:** Afføringsforstyrrelser og mavesmerter, men patienten kan spise og drikke, < 10 % væggtab og *fravær af* stenosesymptomer, feber, dehydrering, palpabel udfyldning i abdomen eller abdominal ømhed.
- **Moderat aktivitet:** Behandling for mild sygdom er ineffektiv, og/eller der er intermitterende opkastning eller væggtab > 10 % eller øm, abdominal udfyldning.
- **Svær aktivitet:** Persisterende symptomer trods intensiv behandling – der er ofte betydeligt væggtab samt subileus/ileus eller abscedering

Ved colitis ulcerosa estimeres sygdomsaktivitet ved Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) eller Mayo Score¹³. Sygdomsaktivitet kan også inddeles efter Truelove and Witts kriterier i mild, moderat eller svær. Akut svær colitis ulcerosa defineres som svær colitis ulcerosa med behov for indlæggelse.

	<i>Mild</i>	<i>Moderat</i>	<i>Svær</i>
Afføringer med blod/dag	< 4	4-5 <i>hvis</i>	≥6 <i>og</i>
Puls per minut	<90	< 90	≥90 <i>eller</i>
Temperatur	normal	normal	feber <i>eller</i>
Hæmoglobin	normal	nedsat	nedsat (<75 % under reference) <i>eller</i>
Akut fase reaktion (CRP)	normal	forhøjet	forhøjet

Afgrænsning af emnet

Denne guideline beskriver behandling af voksne patienter med biologiske lægemidler, hvor der i randomiserede undersøgelser er dokumenteret effekt ved Crohns sygdom eller colitis ulcerosa (evidens 1A og 1B). Vi har derfor ikke udelukkende begrænset vejledningen til de to præparater (infiximab og adalimumab), hvor Crohns sygdom eller colitis ulcerosa er godkendte indikationer i EU. Inkluderede lægemidler:

1. Infiximab (Remicade[®])¹⁴⁻¹⁶ er godkendt i EU til behandling af moderat til svær aktiv Crohns sygdom, fistulerende Crohns sygdom og moderat til svær aktiv colitis ulcerosa.
2. Adalimumab (Humira[®])¹⁷⁻¹⁹ er godkendt i EU til behandling af moderat til svær aktiv Crohns sygdom og moderat til svær aktiv colitis ulcerosa.
3. Certolizumab pegol (Cimzia[®])^{20,21} er godkendt i USA og Schweiz til behandling af moderat til svær aktiv Crohns sygdom.
4. Natalizumab (Tysabri[®])²² er godkendt i USA til behandling af moderat til svær aktiv Crohns sygdom.

Evidensniveau og rekommandationsgrad for kliniske rekommandationer

Vurdering af evidensniveau (EN, 1 – 5) og rekommandationsgrad (RG, A-D) følger Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford ([link](#)).

	Evidensniveau	Anbefaling
Remissionsraten er højere ved kombination af biologisk lægemiddel og immunosuppressiva	Ib	B
Alvorlige, men yderst sjældne bivirkninger, ses hovedsagelig efter kombinationsbehandling	IV	
Biologisk terapi har effekt ved moderat til svær aktiv luminal Crohns sygdom, hvor der ikke er effekt af konventionel behandling	Ib	A
Vedligeholdelsesbehandling kan gives efter effekt af induktionsbehandling	Ia	A
Behandlingseffekt vurderes på baggrund af kliniske og parakliniske markører	IIb	B
Ved Crohns sygdom kan biologisk terapi initieres ved simpel fistel med rektal inflammation eller ved kompleks fistelsygdom, hvor der ikke er effekt af konventionel behandling	Ia	A
Ved akut svær colitis ulcerosa kan der behandles med infiximab, hvis der er partielt respons efter 3-5 døgns behandling med højdosering systemisk steroid, og hvor kirurgi ikke foretrækkes.	Ib	B

Der kan anvendes biologisk terapi ved colitis ulcerosa med kronisk aktivitet trods konventionel behandling, og hvor kirurgi ikke foretrækkes,	Ib	B
Opportunistiske infektioner forekommer hyppigst ved kombinationsbehandling mellem biologisk behandling og immunosuppressiva.	IIIb	
Infusionsreaktion ses hyppigere ved episodisk behandling med biologiske lægemidler	IIb	
Infusionsreaktion ses sjældnere ved samtidig immunosuppressiv behandling	IIb	
Dermatologiske manifestationer ses hos op til 20 % af behandlede patienter	IIb	
Præmedicinering med steroid eller paracetamol ved nyopstartet biologisk behandling har ikke dokumenteret forebyggende effekt mod infusionsreaktioner	IIb	B
Ved Crohns sygdom reducerer postoperativ recidivprofylakse med biologisk behandling endoskopisk, men ikke klinisk recidivfrekvens	IIb	B
Biologisk behandling kan muligvis bedre kronisk pouchitis	IV	D
Ekstraintestinale manifestationer, herunder pyoderma gangraenosum, bedres ved biologisk behandling	IIb	C

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet 31.3.2012. Søgning er udført på PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, med anvendelse af MeSH termer "Crohn disease"; Colitis, ulcerative"; "Biological Therapy" med og uden anvendelse af *Filters*, herunder *Randomized controlled trial* og *Practice guideline*. Referencelister i identificerede oversigtsarbejder og guidelines er gennemgået for yderligere relevante studier.

Emneopdelt gennemgang

Generelle forhold

Forberedelse

Se DSGH's retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF- α ²³ ([link](#)).

Kombination af biologiske lægemidler med øvrige immunosuppressiva

Værdien af at kombinere et anti-TNF- α -antistof med et immunmodulerende medikament er afprøvet i en randomiseret, kontrolleret undersøgelse ved Crohns sygdom (SONIC)²⁴. Der var signifikant højere remissionsrate ved kombination af infliximab og azathioprin end ved behandling med infliximab alene. Kombinationsbehandling må derfor generelt anbefales. De meget sjældne bivirkninger, hepatosplenisk T-celle lymfom hos unge mænd ved anti-TNF α -antistof²⁵ samt progressiv multifokal leukoencephalopati (PML) ved natalizumab²⁶, er dog næsten udelukkende observeret hos patienter i kombinationsbehandling med immunosuppressiva. Det anses derfor for kontraindiceret at kombinere natalizumab behandling med immunosuppressiva, ligesom anvendelsen af kombinationsbehandling med anti-TNF- α -antistof og immunosuppressiva hos unge mænd bør overvejes nøje.

Præparatoversigt

Præparat navn	Generisk navn	Administrationsmåde	Dosis induktion	Dosis vedligeholdelse	Andre doseringer
Remicade®	infliximab	intravenøst	5 mg/kg uge 0, 2, 6	5 mg/kg hver 8. uge	10 mg/kg hver 8. uge eller 5 mg/kg hver 4-6. uge
Humira®	adalimumab	subkutant	160 mg uge 0, 80 mg uge 2	40 mg hver 2. uge	40 mg hver uge
Cimzia®	certolizumab pegol	subkutant	400 mg uge 0, 2, 4	400 mg hver 4. uge	
Tysabri®	natalizumab	intravenøst	300 mg uge 0	300 mg hver 4. uge	

Behandlingskaskade

	1. valg	2. valg
Luminal Crohns sygdom	infliximab eller adalimumab	
Fistulerende Crohns sygdom	infliximab	adalimumab
Colitis ulcerosa	infliximab eller adalimumab*	

* Til behandling af akut svær colitis ulcerosa er infliximab 1. valg

Behandlingsvejledning

Luminal Crohns sygdom

Hvornår behandles

Biologisk behandling kan initieres ved moderat til svær inflammatorisk aktiv sygdom, som ikke kan bringes i ro på konventionel behandling med systemisk steroid og immunmodulerende behandling (azathioprin 1,5-2,5 mg/kg/døgn, 6-mercaptopurin 0,75-1,5 mg/kg/døgn, methotrexat 25 mg/uge oralt eller subkutant) eller hvis denne behandling ikke tåles¹⁴⁻¹⁶. Denne *step up* behandlingsstrategi anbefales generelt frem for *top down* behandling, idet primær *top down* behandling næppe er kost-effektiv og kan medføre sensibilisering. Episodisk behandling og behandling med enkeltinfusioner bør undgås.

Videre behandlingsstrategi, herunder seponering

- Ved komplet primært respons efter induktionsbehandling revurderes behandlingsbehov med henblik på fortsat vedligeholdelsesbehandling eller ophør med den biologiske behandling.
- Ved kun partielt primært respons af induktionsbehandling kan det overvejes at fortsætte med vedligeholdelsesterapi. Eventuelt kan intensivning af behandling komme på tale (afkortning af interval, øgning af dosis).
- Ved manglende effekt (ingen effekt eller forværring af symptomer) af induktionsbehandling eller vedligeholdelsesbehandling bør behandlingen ophøre eller eventuelt skift til andet biologisk lægemiddel overvejes.

Monitorering

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører (Harvey-Bradshaw indeks) og paraklinik (CRP/F-calprotectin).

Hvor længe fortsættes behandling

Effekt af vedligeholdelsesbehandlingen evalueres klinisk og paraklinisk hver 26./52. uge. Der kan gøres status endoskopisk eller ved MR-scanning²⁷. Ved tegn på sygdomsaktivitet fortsættes behandlingen. Hvis sygdommen er i ro, kan behandlingen ophøre og genmonitoreres efter 8 uger. Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages.

Fistulerende Crohns sygdom

Hvornår behandles

Biologisk behandling kan initieres ved simpel fistel med rektal inflammation eller kompleks fistel, hvor initialbehandling (absces-drænage, setontråd, antibiotika og immunmodulerende behandling: azathioprin 1,5-2,5 mg/kg/dag, 6-mercaptopurin 0,75-1,5 mg/kg/dag, methotrexat 25 mg/uge oralt eller subkutant) ikke har tilstrækkelig effekt²⁸⁻³¹.

Videre behandlingsstrategi, herunder seponering

- Ved komplet primær respons (lukning af fistel eller ophørt sekretion) efter induktionsbehandling revurderes behandlingsbehov, med henblik på fortsat vedligeholdelsesbehandling eller ophør med den biologiske behandling.
- Ved kun partielt respons kan behandling fortsætte, eventuel dosisøgning eller kortere behandlingsinterval kan overvejes.
- Manglende effekt af induktionsbehandling udelukker ikke effekt på længere sigt. Ved manglende effekt af vedligeholdelsesbehandling afsluttes behandlingen..

Monitorering

Vurdering af fistelstatus hver 26./52. uge evt. inklusiv billeddiagnostik. Ved recidiv revurderes behandlingsstrategi med henblik på mulig kirurgisk intervention, kombineret kirurgisk og medicinsk behandling eller genoptagelse af vedligeholdelsesbehandling.

Hvor længe fortsættes behandlingen

Komplet fistelopheling efter induktionsbehandling ses sjældent. Især patienter med komplekst fistelsystem har ofte behov for langvarig behandling. Behandlingen kan fortsættes, hvis der er komplet eller partielt respons.

Akut svær colitis ulcerosa

Hvornår behandles

Akut svær colitis ulcerosa, hvor der kun er partielt respons efter 3-5 hele døgnns behandling med højdosis systemisk steroid kan, hvis kirurgisk behandling ikke foretrækkes, enten behandles med infliximab eller ciclosporin^{32,33}.

Videre behandlingsstrategi, herunder seponering

- Ved komplet respons efter få døgn fortsættes induktionsbehandlingen, som kan efterfølges af vedligeholdelsesbehandling efter en individuel vurdering, evt. vejledt af endoskopi. Behandling med 5-ASA og immunosuppressiva (azathioprin, 6-mercaptopurin) fortsættes eller initieres. Prednisolon aftrappes.
- Ved partiel respons/ingen respons bør patienten anbefales operation.

Monitorering

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske markører (Mayo/SCCAI) og paraklinik (CRP/F-calprotectin). Endoskopi indgår efter individuel vurdering.

Hvor længe fortsættes behandlingen

Effekten af vedligeholdelsesbehandlingen bør vurderes (klinisk og paraklinisk) hver 26./52. uge. Ved fortsat tegn på sygdomsaktivitet bør patienten tilbydes operation. Hvis sygdommen er i ro kan behandlingen ophøre og genmonitoreres efter 8 uger. Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling. Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages eller kirurgi overvejes.

Kronisk aktiv colitis ulcerosa

Hvornår behandles

Biologisk behandling kan initieres ved kronisk aktiv colitis ulcerosa, som ikke bringes i ro eller recidiverer under aftrapning af steroidbehandling, som ikke kan holdes i ro med immunosuppressiv behandling (azathioprin, 6-mercaptopurin), og hvor kirurgi ikke foretrækkes.

Videre behandlingsstrategi, herunder seponering

- Ved komplet respons efter induktionsbehandling revurderes behandlingsbehov, med henblik på fortsat behandling eller ophør med den biologiske behandling.
- Ved inkomplet/manglende respons eller forværring ophører den biologiske behandling og kirurgi tilbydes.

Monitorering

Behandlingseffekt vurderes på baggrund af symptomer, kliniske indices (SCCAI/Mayo) og paraklinik (C-reaktivt protein, F-calprotectin) – evt. suppleret med endoskopi.

Hvor længe fortsættes behandlingen

Vedligeholdelsesbehandling med vurdering af behandlingseffekt minimum hver 26./52. uge (klinisk og paraklinisk). Ved recidiv efter ophør af vedligeholdelsesbehandling kan behandlingen genoptages, eller kirurgi tilbydes.

Monitorering

Monitorering af behandling

1. Generelle data
 - a. Indikation
 - b. Behandlingspræparat, startdato
 - c. Øvrige medicinske behandling
 - d. Vægt
2. Klinisk sygdomsaktivitet
 - a. Crohns sygdom: Harvey-Bradshaw Index (HBI)
 - b. Colitis ulcerosa: Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) eller Mayo score
 - c. Livskvalitet (fx. Hjortswang *short health scale*)
3. Paraklinisk aktivitetsmarkører
 - a. C-reaktivt protein
 - b. F-calprotectin

Vurdering af behandlingsrespons, herunder bestemmelse af lægemiddelkoncentration og antistoffer

Hos cirka en tredjedel af patienter i biologisk behandling aftager effekten af behandlingen, og dosisøgning eller afkortning af intervaller mellem behandling må foretages. Ved ophør af behandlingsrespons kan der i 25-35 % af tilfældene opnås en effekt ved at skifte til en anden biologisk behandling. Tilstedeværelsen af antistoffer mod adalimumab eller infliximab korrelerer måske til reduceret behandlingseffekt, og for infliximab til risiko for infusionsreaktioner. Endvidere har lave dal- (trough-) værdier af infliximab også vist sig at korrelere til nedsat effekt. På nuværende tidspunkt er det dog ikke sikkert afklaret, om en bestemmelse af antistof og trough-værdier kan anvendes til at bestemme den videre behandlingsstrategi.

Komplikationer

Infektioner

Alvorlige infektioner som sepsis, pneumoni, opportunistiske infektioner, TB og abscesser er rapporteret under behandling med anti-TNF- α , enkelte med fatalt udkomme^{32,34}. Særlig opmærksomhed skal udvises hos patienter med kronisk infektion eller recidiverende infektioner. I tidlige studier optrådte alvorlig infektion hyppigere ved høje doser (10 mg/kg versus 5 mg/kg)²⁸, men er i langtidsstudier fundet uden dosis sammenhæng. I TREAT registreringen for Crohns sygdom synes risiko for alvorlige infektioner relateret til sygdomsaktivitet og brug af glucokortikoid. I visse studier oplever op til 33% infektioner under infliximab behandling versus 25% behandlet med placebo. Behandlingspause/ophør med anti-TNF- α behandling tilrådes hvis patienten udvikler en alvorlig infektion og relevant behandling med antibiotika bør påbegyndes. Under behandling med anti-TNF- α anbefales tæt monitorering og diagnostisk udredning ved mistanke om komplicerende infektion. Patienter med Crohns sygdom og akut suppurative fistler må ikke påbegynde/fortsætte behandling med anti-TNF- α før infektion er behandlet og mulig absces udelukket/behandlet.

Generelt findes der ingen større studier, som beskriver hvor længe man bør holde pause med anti-TNF- α behandling efter en infektion. Det vil afhænge af hvilken infektion, der er tale om samt sværhedsgraden af infektionen. I de fleste tilfælde vil det bero på en case-to-case vurdering, hvornår den enkelte patient kan genoptage behandling med anti-TNF- α .

Risiko for opportunistiske infektioner ses hovedsageligt hos patienter i kombinationsbehandling med immunosuppressiva (EL 3b, RG C), og ved underernæring/malnutrition (EL 4, RG D). Anden samtidig sygdom og høj alder synes at medføre risiko for infektiøse komplikationer (EL 5, RG D).

<i>HCV</i>	Akut HCV infektion er ikke beskrevet hos patienter i biologisk behandling og betydning for fortsat behandling således ukendt
<i>HBV</i>	Reaktivering af HBV er beskrevet under behandling med biologisk terapi ^{35,36} . Status mhp HBV infektion/vaccinationsstatus undersøges (HBsAg, anti-Hbs Ab, anti-HBc Ab) hos alle IBD patienter forud for brug af biologisk terapi. Hvis HBV infektion påvises bør HBe Ag, anti-HBe Ab og HBV DNA måles mhp behandlingsstrategi. Hvis biologisk behandling gives, bør der ved HBsAg positivitet, uanset viræmigrad, gives forebyggende terapi med anti-virale midler (EL4, RG C)
<i>HIV</i>	Akut HIV infektion under biologisk behandling er ikke beskrevet. Det anbefales dog at akut HIV behandles i henhold til guidelines – og evt. pause med biologisk behandling overvejes hvis patienten ikke responderer på den givne HIV behandling. Biologisk terapi er ikke kontraindiceret til HIV-positive patienter med normalt immunrespons (CD4 niveau) (EL 4, RG D)

<i>CMV</i>	Latent eller subklinisk CMV er ikke kontraindikation for biologisk behandling (EL 2). Ved akut CMV og samtidig svær colitis anbefales behandling med antivirale medikamina samtidig med pausering af biologisk behandling indtil bedring i colon inflammation. Systemisk CMV infektion fordrer ophør med biologiske medikamina (EL2, RG B)
<i>HSV</i>	Biologisk behandling anbefales ikke påbegyndt under aktiv HSV infektion. Antiviral behandling og pausering af biologisk behandling anbefales ved tegn på aktiv HSV (EL 4, RG C)
<i>VZV</i>	Infektion med VZV under biologisk behandling fordrer antiviral behandling (EL 1, RG B) og samtidig ophør med biologiske medikamina (EL5, RGD). Genoptagelse af biologisk behandling kan iværksættes når der ikke længere optræder vesikler eller feber (EL5, RG D)
<i>EBV</i>	I alvorlige tilfælde af EBV infektion under biologisk behandling, anbefales antiviral behandling og ophør med biologisk behandling (EL4, RG d). Ved EBV relateret lymfom bør biologiske lægemidler seponeres.
<i>HPV</i>	Ved ekstensive kutane vorter/kondylomer anbefales ophør med biologiske lægemidler (EL 5, RG D) mens tidligere HPV infektion eller mild nuværende HPV infektion ikke nødvendiggør stop af biologiske lægemidler (EL2a, RG B)
<i>JC</i>	JC virus er i sig selv ikke relateret til biologisk behandling. Ved reaktiveret JC virus og udviklet PML bør biologisk behandling straks ophøre
<i>Influenza</i>	Risiko for influenza under biologisk behandling synes øget (EL 4) – men effekt af og behov for antiviral behandling af influenza kendes ikke. Evt tidlig antiviral behandling kan muligvis reducere udvikling af komplikationer til influenza (EL 5, RG D)
<i>TB</i>	Latent TB skal udelukkes før start af biologisk behandling. Ved TB infektion bør anti-TB behandling iværksættes og biologisk terapi seponeres. Biologisk behandling kan genoptages 2 mdr efter påbegyndt anti-TB behandling, hvis der fortsat findes indikation herfor (EL 4, RG D)
<i>Bakteriel infektion</i>	Generelt anbefales biologisk behandling pauseret ved aktiv infektion (EL5, RG D)

Infusions-/injektionsreaktioner

Infliximab kan pga. den intravenøse indgift give anledning til dels akutte (0 – 24 timer efter indgift), dels sene (> 24 timer til 14 dage) infusionsreaktioner. Hyppigheden af infusionsreaktioner er betydeligt højere ved episodisk end ved vedvarende infliximab behandling samt lavere ved infliximab kombineret med anden immunosuppressiv behandling³⁷⁻⁴⁰ (EL 1b RG A). Infusionsreaktionerne ved infliximab kan opdeles i:

1. Akut svær immunmedieret (anafylaktoid) infusionsreaktion forekommer sjældent (hos mindre end 1%). Symptomerne er åndenød, trykken for brystet, blodtryksfald, pulsstigning, blussen i ansigt, rygsmerte, bevidsthedssløring, kvalme, opkastning. Behandlingen er øjeblikkelig afbrydelse af infusionen (men bevar intravenøs adgang) og behandling som ved anafylaktisk shock. Patient må ikke få infliximab igen efter en anafylaktoid infusionsreaktion.
2. Akut mild/moderat infusionsreaktion (ikke- immunmedieret reaktion) forekommer hos ca. 5% af patienterne, afhængig af infusionshastighed. Symptomer er hudkløe, blussen i ansigt og hjertebanken. Behandlingen er at stoppe infusionen, indgive antihistamin samt paracetamol og genoptage infusionen igen efter 30 minutter med langsom optrapning af infusionshastighed efter skema (initialt 10 ml/time i 15 minutter med optrapning 10 ml/time hvert 15. minut til 40 ml/time). De næste 3 gange, der gives infliximab, gives præmedicinering med steroid og evt. antihistamin.
3. Sen infusionsreaktion (24 timer - 14 dage), et serumsygdomslignende sygdomsbillede, ses hos 1-3% af patienterne. Symptomerne kan være muskelsmerter, ledsmerter, ødemer, feber, ondt i hoved/hals, kløe samt influenzalignende tilstand. Behandlingen er oftest en kort (få uger) peroral steroidbehandling suppleret med antihistamin/paracetamol. Biologisk behandling bør sædvanligvis ikke forsættes efter forsinket infusionsreaktion.

Adalimumab kan hos >10% give reaktion på indstikssted, mens urticaria og infektioner ses hos 1-10%.

Kutane bivirkninger

Ca. 20% af patienter i behandling med anti-TNF- α midler udvikler dermatologiske manifestationer som følge af behandlingen⁴¹. Disse kan være eksematøse, psoriasiforme eller infektiøse. De fleste er milde, men ved sværere tilfælde bør dermatolog involveres i diagnose og behandling. I de sværeste tilfælde må anti-TNF- α behandlingen stoppes⁴².

I forbindelse med injektion af adalimumab kan udvikles en lokal rødme, kløe og smerte, men dette er kun sjældent udtryk for en allergisk reaktion og kan behandles med lokalt steroid, hvis det ikke forsvinder af sig selv ved fortsat behandling⁴³. Alvorlige kutane infektioner forekommer hos op mod 2%⁴³. Udover virale infektioner og folliculitis ses svampeinfektioner. Det afgørende er at skelne infektion fra de rene eksematøse

og psoriasiforme manifestationer og rekvirere en dermatologisk vurdering med lav tærskel. Eksem kan ses overalt på kroppen; lokalt steroid er virksomt i de fleste tilfælde⁴⁴.

Psoriasiforme elementer er velafgrænsede, oftest pustuløse og uden de for psoriasis karakteristiske plaques. Eksantemet er primært lokaliseret til hænder og fødder som pustulosis palmoplantaris, ved hårgården og i hårbunden^{42;45}. Reaktionen synes at være en klasseeffekt, der ophører ved ophør af behandlingen, men oftest recidiverer ved genoptagelse eller skift til andet anti-TNF- α middel^{43;44}. Lokalbehandling med steroid er mindre effektiv⁴³.

Særlige forhold

Biologiske lægemidler uden europæisk registreret indikation ved inflammatoriske tarmsygdomme

Effekten af natalizumab i behandlingen af Crohns sygdom er belyst i flere RCT og resumeret i en Cochrane oversigt⁴⁶. Pooled data fra fire undersøgelser har vist, at natalizumab er effektiv til induktion af respons og remission hos patienter med moderat til svær Crohn's sygdom (300 mg eller 3-4 mg/kg)(EL 1a RG A). I beslutning om brug af natalizumab hos patienter, der har manglende effekt af anden biologisk behandling, må risikoen for progressiv multifokal leukoencephalopati (PML) overvejes. Risikoen for PML blandt natalizumab behandlede patienter er omkring 1-2/1000 patientår⁴⁷ (EL 4 RG C).

Præmedicinering ved infliximab-behandling

Evidens for anvendelse af præmedicinering med corticosteroid, antihistamin og/eller paracetamol til at forebygge infusionsreaktion er sparsom. I et studium af 355 patienter med rheumatoid arthritis randomiseret til bethametason eller placebo 30 minutter før infliximab-infusion fandt man ingen forskel i antallet af infusionsreaktioner⁴⁸. Ved randomisering af 80 patienter med Crohns sygdom til hydrocortison eller placebo reducerede hydrocortison antallet af infusionsreaktioner (15% vs 24%), men forskellen var ikke statistisk signifikant⁴⁹. I et prospektivt open-label studie undersøgte man effekten af antihistamin givet uge 6 og uge 14 og fandt man ingen forskel i forekomsten af infusionsreaktioner⁵⁰. Studierne sammenligner hovedsagelig patienter, hvor man opstartede eller vedligeholdte anti-TNF- α behandlingen. Der savnes studier, hvor man har undersøgt effekten af præmedicinering, når behandlingen med anti-TNF- α genoptages efter en pause⁵¹. Sammenfattende har præmedicinering ikke sikker dokumenteret effekt ved nyopstartet infliximab-behandling, mens der er større evidens for at behandle patienter med steroid og antihistamin, hvis der tidligere er optrådt en infusionsreaktion.

Postoperativ recidivprofylakse ved Crohns sygdom

Kun en enkelt undersøgelse har vurderet effekten af postoperativ recidivprofylakse med biologisk behandling. 24 patienter, der havde fået foretaget ileokolonisk resektion, blev randomiseret til infliximab eller placebo indenfor 4 uger efter operation, behandlingsvarighed 52 uger. Primært endpoint (endoskopisk recidiv efter 1 år) var signifikant lavere blandt infliximab-behandlede patienter end i placebogruppen: 9,1% versus 84,6%. Der var ikke signifikant forskel mellem antallet af patienter i klinisk remission⁵².

Pouchitis

Anlægelse af en ileo-pouch-anal anastomose (IPAA) kan kompliceres med inflammation i pouchen (pouchitis). Forekomsten er 20-60% 5 år efter kirurgi, og en mindre del (5-10%) udvikler kronisk pouchitis⁵³. Der foreligger ikke klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser, der belyser effekten af biologiske lægemidler ved komplikationer efter anlægelse af IPAA. Derimod er der publiceret flere retrospektive undersøgelser, der har belyst effekt af infliximab ved refraktær pouchitis, oftest defineret som symptomer trods mere end 4 ugers antibiotikabehandling. I flere af serierne er også inkluderet patienter med Crohn-lignende komplikationer. Ved behandling med infliximab 5 mg/kg legemesvægt uge 0, 2 og 6 efterfulgt af vedligeholdelsesterapi hver 8. uge opnåede man i et belgisk studie med 28 patienter (hvor 82% fik samtidig immunosuppressiv behandling) en korttidseffekt (partielt eller komplet respons) på 88% efter 10 uger; langtidseffekten vurderet efter median-opfølgningstid på 20 måneder var 56%. Fem patienter fik anlagt ileostomi⁵⁴. I en spansk undersøgelse med 33 patienter, hvor færre patienter fik immunosuppressiv behandling (54%) opnåedes lignende resultater: 84% havde respons (21% komplet, 63% partielt) vurderet efter 8 uger; efter 52 uger havde 56% partielt eller komplet respons.

Ekstraintestinale manifestationer

Ekstraintestinale manifestationer (EIM) optræder hos 20-45% af patienter med IBD og bidrager til betydelig morbiditet. De hyppigste EIM udgøres af perifer artropati og arthritis, aksial arthropati, hudmanifestationer som erythema nodosum eller pyoderma gangraenosum samt øjenssygdomme som episcleritis, iridocyclitis og uveitis. Herudover optræder en lang række sjældnere EIM. Behandlingsmæssigt foreligger der primært data fra retrospektive case-serier, data fra prospektivt åbne serier og kun få resultater fra RCT, der beskriver effekten på EIM (herunder TNF- α blokade). I en del RCT er der inkluderet patienter uden IBD. Der er beskrevet effekt af anti-TNF- α både ved EIM, der følger tarmsygdommens sværhedsgrad (perifer artropati, erythema nodosum, episcleritis) og uafhængigt af tarmsygdommen (aksial artropati, uveitis). Således fandt man i åben behandling med adalimumab hos patienter med Crohns sygdom svind af EIM blandt 79% af

behandlede patienter⁵⁵. Der er gennemført et kontrolleret studie af infliximab (overfor standard behandling) blandt patienter med IBD og spondylartropati, hvor patienter behandlet med infliximab havde hurtigt og vedvarende symptombedring⁵⁶. En placebokontrolleret RCT har også vist effekt af infliximab overfor pyoderma gangraenosum⁵⁷.

Referencer

1. Dignass A, Van AG, Lindsay JO et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4:28-62.
2. Travis SP, Stange EF, Lemann M et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2:24-62.
3. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142:63-70.
4. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:501-523.
5. Dahlerup JF, Hvas CL, Jacobsen BA et al. Diagnostik og behandling af fistulerende Crohns sygdom. Dansk Gastroenterologisk Selskab 2011.
6. Christensen LA, Kjeldsen J, Knudsen T et al. Behandling af akut svær colitis ulcerosa. Dansk Gastroenterologisk Selskab 2011.
7. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:465-483.
8. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:199-212.
9. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 Suppl 1:S2-25.
10. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:644-59, quiz.
11. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1:514.
12. van Assche G, Dignass AU, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4:7-27.
13. Stange EF, Travis SP, Vermeire S et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2:1-23.
14. Stack WA, Mann SD, Roy AJ et al. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 1997; 349:521-524.
15. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1029-1035.
16. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006893.
17. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132:52-65.
18. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130:323-333.
19. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56:1232-1239.
20. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357:228-238.
21. Sheridan C. Cimzia's setback paves way for other TNF inhibitors in Crohn's disease. *Nat Biotechnol* 2007; 25:487-488.
22. MacDonald JK, McDonald JW. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006097.
23. Belard E, Dahlerup JF, Gerstoft J et al. Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa. Dansk Gastroenterologisk Selskab 2011.
24. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1383-1395.

25. Mackey AC, Green L, Liang LC et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:265-267.
26. van Assche G, Van Ranst M, Sciort R et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353:362-368.
27. Mowat C, Cole A, Windsor A et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60:571-607.
28. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-1405.
29. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350:876-885.
30. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006893.
31. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58:940-948.
32. Biancone L, Michetti P, Travis S et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis* 2008; 2:63-92.
33. Reinisch W, Van AG, Befrits R et al. Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus. *J Crohns Colitis* 2012; 6:248-258.
34. van Assche G, Dignass AU, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4:63-101.
35. Shale MJ. The implications of anti-tumour necrosis factor therapy for viral infection in patients with inflammatory bowel disease. *Br Med Bull* 2009; 92:61-77.
36. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3:47-91.
37. Cheifetz A, Smedley M, Martin S et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1315-1324.
38. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H et al. A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4:221-256.
39. Breynaert C, Ferrante M, Fidler H et al. Tolerability of shortened infliximab infusion times in patients with inflammatory bowel diseases: a single-center cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:778-785.
40. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1264-1275.
41. Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009; 58:501-508.
42. Schmidt E, Wetter DA, Ferguson SB et al. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors: The Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol* 2011.
43. Kerbleski JF, Gottlieb AB. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. *Gut* 2009; 58:1033-1039.
44. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:1048-1055.
45. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS et al. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1318-1327.
46. MacDonald JK, McDonald JW. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006097.
47. Tavazzi E, Ferrante P, Khalili K. Progressive multifocal leukoencephalopathy: an unexpected complication of modern therapeutic monoclonal antibody therapies. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1776-1780.
48. Sany J, Kaiser MJ, Jorgensen C et al. Study of the tolerance of infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1647-1649.
49. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124:917-924.
50. Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA et al. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol* 2004; 31:1912-1917.

51. Lecluse LL, Piskin G, Mekkes JR et al. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol* 2008; 159:527-536.
52. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136:441-450.
53. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. *JAMA* 1932; 99:1323-1329.
54. Ferrante M, D'Haens G, Dewit O et al. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:243-249.
55. Lofberg R, Louis EV, Reinisch W et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:1-9.
56. Generini S, Giacomelli R, Fedi R et al. Infliximab in spondyloarthritis associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1664-1669.
57. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55:505-509.

Appendiks