

Forfattere og korrespondance

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

Korrespondance: Professor, overlæge, ph.d. Jens Kjeldsen, Medicinsk Gastroenterologisk afdeling S, Odense Universitetshospital. E-mail: jens.kjeldsen@rsyd.dk

Status

Første udkast:	27.06.2012
Første udgave endelig version:	15.01.2013
Revideret guideline udgivet:	31.08.2019
Guideline skal revideres senest	31.08.2023

Quick-guide

Ved luminal Crohns sygdom kan infliximab, adalimumab, vedolizumab og ustekinumab anvendes ved moderat til svær inflammatorisk aktiv sygdom, som ikke kan bringes i ro på konventionel behandling med systemisk steroid og immunosuppressiv behandling (azathioprin, 6-mercaptopurin, methotrexat).

- Videre behandlingsstrategi afhænger af det primære kliniske 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, klinisk respons på behandling, paraklinik og endoskopi

Ved fistulerende Crohns sygdom

Der henvises til DSGH guideline "[Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom](#)".

Ved akut svær colitis ulcerosa

Der henvises til DSGH guideline "[Svær Colitis Ulcerosa](#)".

Ved kronisk aktiv colitis ulcerosa kan infliximab, adalimumab, golimumab og vedolizumab anvendes, hvis sygdommen ikke kan bringes i ro eller recidiverer under aftrapning af steroidbehandling og ikke kan holdes i ro med immunosuppressiv behandling (azathioprin, 6-mercaptopurin), og hvis kirurgi ikke foretrækkes.

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

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

Indholdsfortegnelse

1. Indledning
 - a. Baggrund
 - b. Definition af sygdomsaktivitet og respons på behandling
 - c. Afgrænsning af emnet
2. Evidensniveau og rekommandationsgrad for kliniske rekommandationer
 - a. Oversigt over kliniske rekommandationer
3. Litteratursøgningsmetode
4. Generelle forhold
 - a. Forberedelse til biologisk behandling ([link til anden DSGH-guideline](#))
 - b. Valg af biologisk lægemiddel
 - c. Behandlingskaskade for biologisk behandling ved inflammatorisk tarmsygd
 - d. Kombinationsbehandling af biologiske lægemidler og immunosuppressive lægemidler
 - e. Oversigt over biologiske præparater
5. Behandlingsvejledning
 - a. Luminal Crohns sygdom
 - b. Fistulerende Crohns sygdom ([link til anden DSGH-guideline](#))
 - c. Akut svær colitis ulcerosa ([link til anden DSGH-guideline](#))
 - d. Kronisk aktiv colitis ulcerosa
 - e. Vurdering af behandlingsrespons, herunder bestemmelse af lægemiddelkoncentration og antistoffer
6. Komplikationer til biologisk behandling
 - a. Anti-TNF α antistof
 - b. Anti- α 4 β 7 integrin antistof
 - c. Anti-IL12p40/IL-23 antistof
 - d. Infusions-/injektionsreaktioner
7. Særlige forhold ved behandling med biologiske lægemidler
 - a. Præmedicinering ved infliximab-behandling
 - b. Præoperativ biologisk behandling og risiko for postoperative komplikationer
 - c. Postoperativ recidivprofylakse ved Crohns sygdom
 - d. Pouchitis
 - e. Ekstraintestinale manifestationer
 - f. Graviditet og amning ([link til anden DSGH-guideline](#))
8. Referencer
9. Appendiks

1. Indledning

a. 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 monoklonale antistoffer som binder sig til immunologiske mediatorer eller receptorer. I behandlingen af inflammatorisk tarmsygd (IBD) drejer det sig om antistoffer, der hæmmer TNF α , hæmmer integrinet α 4- β 7 eller hæmmer IL-12/IL-23.

Denne behandlingsvejledning omfatter behandlingen af Crohns sygdom og colitis ulcerosa med biologiske lægemidler^{1;2} og er udarbejdet på basis af europæiske (ECCO og BSG)³⁻⁷, amerikanske (AGA)^{8;9} og danske (DSGH) guidelines^{10;11} samt internationale koncensuspapirer^{12;13}, nyeste systematiske reviews, metaanalyser og netværkmeta-analyser^{14;15}.

b. Definition af sygdomsaktivitet og respons på behandling

Ved Crohns sygdom baseres vurdering af sygdomsaktivitet på en klinisk helhedsvurdering³, der især beror på forekomst af mavesmerter og diaré samt almenbefindende. Den kliniske vurdering kan være vanskelig, og vurdering af sygdomsaktivitet bør ledsages af objektive fund og parakliniske undersøgelser, der indikerer sygdomsaktivitet, såsom inflammationsmarkører og/eller endoskopiske/billeddiagnostiske fund. Sædvanligvis inddeles sygdommen klinisk i mild, moderat eller svær sygdomsaktivitet, bl.a på baggrund af kliniske aktivitetsindices som Crohn's Disease Activity Index (CDAI) og/eller Harvey-Bradshaw Index (HBI)¹⁶, og følger generelt ECCO guidelines^{3;4}.

Ved colitis ulcerosa anvendes ligeledes forskellige aktivitetsindices til vurdering af sygdomsaktiviteten, hvoraf kun nogle er tilstrækkeligt validerede. Klinisk sygdomsaktivitet bør uddybes med endoskopi og inflammationsmarkører. Den kliniske sygdomsaktivitet kan på baggrund af Truelove and Witts kriterier og Montreal kriterier inddeles i mild, moderat eller svær. En numerisk beskrivelse af sygdomsaktiviteten kan opnås ved ved Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) eller Mayo Score^{5;6}.

Table 1. Sygdomsaktivitet ved colitis ulcerosa*

Klinisk/paraklinisk variabel	Mild	Moderat	Svær
Afføringer med blod/dag	< 4	4-5 hvis	≥ 6 og
Puls per minut	< 90	< 90	≥ 90 eller
Temperatur	normal	normal	feber eller
Hæmoglobin	normal	nedsat	nedsat (< 75 % under reference) eller
Akut fase reaktion (CRP)	normal	Forhøjet	forhøjet (> 30 mg/L)

*Truelove and Witts og Montreals

Remission kan for Crohns sygdom defineres som opnåelse af et CDAI < 150 eller HBI < 5³, og for colitis ulcerosa sædvanligvis som ≤ 3 afføringer uden blod og normal endoskopi⁵.

The International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD) har opsat følgende behandlingsmål for remission ved Crohns sygdom på baggrund af patient reported outcome (PRO)¹⁷:

Ophør af abdominalsmerter og diaré/ændret afføringsmønster; og endoskopisk remission (defineret som opheling af ulcerationer ved ileokoloskopi) eller ingen tegn på inflammation ved billeddiagnostisk undersøgelsesmetode.

Ved colitis ulcerosa defineres PRO behandlingsmål som:

Ophør af blod per rektum og normalisering af afføringsmønster, samt endoskopisk remission (Mayo endoskopisk score 0-1). Normalisering af biomarkører (CRP og calprotectin) kan anvendes som supplerende behandlingsmål.

c. Afgrænsning af emnet

Denne guideline beskriver behandling af patienter med biologiske lægemidler, hvor randomiserede undersøgelser ved Crohns sygdom eller colitis ulcerosa undersøgelser har dokumenteret effekt og som er godkendt i Danmark til behandling af disse sygdomme.

Table 2. Biologiske lægemidler 1.8. 19 og indikationer

Klasse	Aktivt stof og præparat	Godkendte indikationer
Anti-TNF α antistoffer	L04AB02 <i>Infliximab</i> Remicade (link) Inflectra (link) Remsima (link) Zessly (link)	<ul style="list-style-type: none"> Moderat til svær aktiv Crohns sygdom Aktiv fistulerende Crohns sygdom Moderat til svær aktiv colitis ulcerosa Akut svær colitis ulcerosa
	L04AB04 <i>Adalimumab</i> Humira (link) Amgevita (link) Hyrimoz (link) Imraldi (link)	<ul style="list-style-type: none"> Moderat til svær aktiv Crohns sygdom Moderat til svær aktiv colitis ulcerosa
	L04AB06 <i>Golimumab</i> Simponi (link)	<ul style="list-style-type: none"> Moderat til svær aktiv UC
Anti- α 4 β 7 integrin antistof	L04AA33 <i>Vedolizumab</i> Entyvio (link)	<ul style="list-style-type: none"> Moderat til svær aktiv Crohns sygdom Moderat til svær aktiv colitis ulcerosa
Anti-IL12p40/IL-23 antistof	L04AC05 <i>Ustekinumab</i> Stelara (link)	<ul style="list-style-type: none"> Moderat til svær aktiv Crohns sygdom Moderat til svær aktiv colitis ulcerosa*

*Godkendt umiddelbart efter revidering af denne guideline, endnu ikke vurderet af medicnrådet pr. 16/10-19

Der skelnes i guidelinen ikke mellem forskellige biosimilære lægemidler, der behandlingsmæssigt skønnes at være ligeværdige og substituerbare¹⁸.

De biologiske lægemidler certolizumab pegol og natalizumab, der tidligere har været anvendt til behandling af Crohns sygdom og som kan være godkendte til behandling uden for EU, er ikke omtalt i guidelinen.

2. Evidensniveau og recommendationsgrad for kliniske rekommandationer

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

a. Oversigt over kliniske rekommandationer

Luminal Crohns sygdom

1. Biologisk behandling med infliximab, adalimumab, vedolizumab og ustekinumab anvendes hos patienter med moderat til svær inflammatorisk aktiv sygdom, som ikke kan bringes i ro på konventionel behandling med systemisk steroid og immunsuppressiv behandling (azathioprin, 6-mercaptopurin, methotrexat) (step-up behandling) (EL **1b**, RG **A**)
2. For patienter med kompliceret sygdom kan primært biologisk behandling være indiceret (top-down behandling) (EL **1b**, RG **A**)
3. Remissionsraten er højere ved kombination af biologisk lægemiddel (infliximab) og immunsuppressiva (EL **1b**, RG **A**)

Kronisk aktiv colitis ulcerosa

4. Biologisk behandling kan initieres ved kronisk aktiv colitis ulcerosa, som ikke kan bringes i ro eller recidiverer under aftrapning af steroidbehandling og ikke kan holdes i ro med immunsuppressiv behandling (azathioprin, 6-mercaptopurin), og hvor kirurgi ikke foretrækkes. (EL **1b**, RG **A**)

Vurdering af behandlingsrespons, herunder bestemmelse af lægemiddelkoncentration og antistoffer

5. Ved primært svigt af biologisk behandling kan/bør man skifte til en anden lægemiddelklasse end den, som patienten har svigtet på. (EL **2b**, RG **B**)
6. Ved sekundært svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået godt behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes. (EL **2b**, RG **B**)
7. Proaktiv Therapeutic drug monitoring (TDM) kan ikke anbefales uden for kliniske forsøg. (EL **1b**, RG **A**)

Infusions-/injektionsreaktioner

8. Risiko for infusionsreaktioner er betydeligt højere ved genoptagelse af behandling end med vedvarende behandling samt lavere ved infliximab kombineret med anden immunsuppressiv behandling end infliximab alene. (EL **1b**, RG **A**)

Præmedicinering ved infliximab-behandling

9. Præmedicinering har ikke dokumenteret effekt ved nyopstartet infliximab-behandling, mens der er nogen evidens for at behandle patienter med steroid og antihistamin, hvis der tidligere er optrådt en infusionsreaktion (EL **2b**, RG **B**)

Præoperativ biologisk behandling og risiko for postoperative komplikationer

10. Ved beslutning om kirurgisk behandling hos patienter med IBD bør livsstil, infektion, inflammation, medicinsk behandling, ernæring, hypoalbuminæmi og anæmi optimeres præoperativt (EL **2**, RG **C**)
11. Ved pågående biologisk behandling planlægges denne, sådan at operation foretages i slutningen af en behandlingscyklus (EL **4**, RG **D**)
12. Ved behandling med vedolizumab op til 12 uger præoperativt er risiko for postoperative komplikationer omtrent på niveau med anti-TNF- α behandling (EL **3**, RG **C**)
13. Ved behandling med vedolizumab op til 12 uger præoperativt er der muligvis en særskilt forhøjet risiko for sårinfektioner (EL **3**, RG **C**)
14. Ved behandling med ustekinumab op til 12 uger præoperativt foreligger kun få data til vurdering af postoperativ risiko. Risiko for postoperative komplikationer må antages at være omtrent på niveau med anti-TNF- α behandling (EL **3**, RG **C**)
15. Etablering af ileo-analt reservoir (J-pouch) bør tidligst foretages 12 uger efter sidste infusion med biologisk behandling. (EL **3b**, RG **B**)
16. Postoperativ biologisk behandling kan såfremt der er indikation herfor genoptages, når risiko for postoperativ komplikation (anastomoselækage, infektion mv.) vurderes overstået, typisk efter to uger. (EL **4**, RG **D**)

Postoperativ recidivprofylakse ved Crohns sygdom

17. Ved kirurgi hos patienter med Crohns sygdom stratificeres efter risiko for postoperativt recidiv. (EL **2b**, RG **B**)
18. Vigtige risikofaktorer for postoperativt recidiv er *tidligere kirurgi, rygning, penetrerende sygdom, udbredt (> 50 cm) tyndtarmssygdom, ung alder (< 25 år) ved kirurgi*. (EL **2a**, RG **B**)
19. Patienter med 0-1 risikofaktorer kan følges uden behandling og med monitorering af fæces-calprotectin. (EL **2b**, RG **B**)
20. Patienter med 2 eller flere risikofaktorer behandles umiddelbart postoperativt med anti-TNF α behandling for at reducere risikoen for postoperativt recidiv. (EL **1b**, RG **A**)

21. Postoperativt anbefales koloskopi 6-12 måneder efter kirurgi (EL 2c, RG B)

Pouchitis

22. Biologiske lægemidler kan forsøges hos patienter med pouchitis (EL 2a, RG B)

Ekstraintestinale manifestationer

23. Biologiske lægemidler kan forsøges hos patienter med ekstraintestinale manifestationer. (EL 2b, RG B)

3. Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet 28.4.2019. Søgning er udført på [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.

4. Generelle forhold

a. Forberedelse til biologisk behandling

Se DSGHs retningslinje for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF- α ¹⁹ ([link](#)).

b. Valg af biologisk lægemiddel

På nuværende tidspunkt foreligger ingen fuldt publicerede head-to-head sammenligninger af biologiske lægemidler – således er en placering af forskellige biologiske lægemidler i forhold til hinanden vanskelig. For colitis ulcerosa og Crohns sygdom foreligger der netværksmeta-analyser hvor man har forsøgt at sammenligne effekten af de forskellige præparater^{14,15}.

For patienter med **colitis ulcerosa** vurderede man effekten ved induktionsbehandling på evnen til at inducere klinisk remission og endoskopisk heling efter op til 14 ugers behandling. For vedligeholdelsesbehandling undersøgte man evnen til fastholdelse af klinisk remission og mukosal heling efter 52 uger¹⁴. I behandling af biologisk naive patienter fandt man at infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab og tofacitinib (ikke omfattet af denne guideline) alle var mere effektive end placebo både for klinisk og endoskopisk remission, og at estimatet på effekten var stærkest for infliximab og vedolizumab – og der var moderat sikkerhed for at infliximab var mere effektivt end adalimumab¹⁴. I vedligeholdelse af remission (opnået med pågældende lægemiddel) var infliximab og adalimumab (treat-straight-through undersøgelser) og golimumab, vedolizumab og tofacitinib (re-randomisering af respondere på induktionsbehandling) alle bedre end placebo. Der forelå ikke head-to-head sammenligninger for patienter tidligere eksponeret for TNF- α behandling og på grund af forskellige undersøgelsesdesign var sammenligning vanskelig.

For patienter med **Crohns sygdom** er der lavet en tilsvarende netværks-meta-analyse hvor man så på induktion af remission (CDAI < 150) og fastholdelse af farmakologisk induceret remission for patienter med klinisk respons på induktionsbehandling¹⁵. Man fandt at infliximab, adalimumab, vedolizumab og ustekinumab alle var bedre end placebo til induktion af remission. For fastholdelse af remission (induceret af pågældende lægemiddel) fandtes at infliximab, adalimumab, vedolizumab og ustekinumab var bedre end placebo.

c. Behandlingskaskade for biologisk behandling ved inflammatorisk tarmsygd

Der henvises til behandlingsvejledning fra [Medicinrådet](#). Der planlægges udarbejdet en ny behandlingsvejledning for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme i regi af Medicinrådet i 2019-2020.

d. Kombinationsbehandling af biologiske lægemidler og immunosuppressive lægemidler

Værdien af at kombinere et anti-TNF- α -antistof med et immunosuppressivt lægemiddel er afprøvet i randomiserede, kontrollerede undersøgelser ved Crohns sygdom (SONIC)²⁰ og colitis ulcerosa (UC SUCCESS)²¹. Der var signifikant højere remissionsrate ved kombination af infliximab og azathioprin end ved behandling med infliximab alene. Kombinationsbehandling må derfor generelt anbefales ved behandling med infliximab. Der er ikke lavet prospektive, sammenlignende studier mellem immunmodulerende lægemiddel og andre biologiske lægemidler end infliximab, men der er i retrospektive opgørelser set mindre udvikling af antistoffer rettet mod hhv. adalimumab og vedolizumab ved samtidig behandling med azathioprin^{22,23}. Den kliniske betydning heraf er uklar. Effekten af at kombinere immunosupprimerende lægemiddel med ustekinumab er uklar.

Kombination af azathioprin med allopurinol medfører ændring af thiopurin-omsætningen og giver muligvis bedre effekt og bedre tolerance end behandling med azathioprin alene^{24,25}. Der er ikke lavet nogen sammenlignende studier med kombinationsbehandling mellem azathioprin + allopurinol og biologiske lægemidler. Den meget sjældne bivirkning, hepatosplenisk T-celle lymfom hos unge mænd ved anti-TNF α -antistof²⁶ er næsten udelukkende observeret hos patienter i kombinationsbehandling med biologisk lægemiddel og immunosuppressivt lægemiddel. Derfor skal anvendelsen af kombinationsbehandling med anti-TNF- α -antistof og immunosuppressivt lægemiddel hos unge mænd overvejes nøje.

Kombination af flere biologiske lægemidler er kun rapporteret i små serier og kasuistikker. Der foreligger derfor ikke data der tillader anbefalinger herom.

e. Oversigt over biologiske præparater

Tablet 3. Anvendte doseringer for biologiske præparater per 1. august 2019.

Generisk navn	Administrationsmåde	Dosis induktion	Dosis vedligeholdelse	Andre doseringer
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
Adalimumab	subkutan	160 mg uge 0, 80 mg uge 2	40 mg hver 2. uge	40 mg hver uge
Golimumab	subkutan	200 mg uge 0, 100 mg uge 2	< 80 kg 50 mg hver 4. uge > 80 kg 100 mg hver 4. uge	< 80 kg 100 mg hver 4. uge
Vedolizumab	intravenøst	300 mg uge 0, 2, 6	300 mg hver 8. uge	300 mg hver 4. uge
Ustekinumab	intravenøst, subkutan	6 mg/kg iv. ved uge 0	90 mg s.c. hver 12. uge	90 mg s.c. hver 8. uge

5. Behandlingsvejledning

a. 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 immunosuppressiv behandling (azathioprin 1,5-2,5 mg/kg/døgn, 6-mercaptopurin 0,75-1,5 mg/kg/døgn, methotrexat 25 mg/uge oralt eller subkutan) eller hvis denne behandling ikke tåles²⁷⁻²⁹. Denne *step up* behandlingsstrategi anbefales generelt frem for *top down* behandling³⁰, der dog skal overvejes i form af tidlig anti-TNF α \pm immunosuppressivt lægemiddel til patienter med høj risiko for kompliceret sygdom. Fokus på at undgå langtidskomplikationer (gentagen behov for steroid, indlæggelse, kirurgi) har medført en række studier, der har identificeret tidlig sygdomsdebut (alder < 40 år), behov for steroid ved diagnosen, ekstensiv sygdom, samt perianal sygdom ved diagnosen og især kombinationer heraf som faktorer, der i højere grad medfører kompliceret sygdom på lang sigt³¹. Hos denne gruppe kan en tidlig top-down strategi med biologisk behandling overvejes. Episodisk behandling og behandling med enkeltinfusioner bør undgås.

Videre behandlingsstrategi, herunder seponering

Ved komplet primært respons efter induktionsbehandlingen revurderes behandlingsbehovet med henblik på fortsat vedligeholdelsesbehandling eller ophør med den biologiske behandling, mens der ved partielt primært respons af induktionsbehandling kan overvejes at fortsætte med vedligeholdelsesbehandling. En intensivering af behandling med afkortning af interval eller øgning af dosis kan også komme på tale. Angående primært svigt (ingen effekt eller forværring af symptomer) af induktionsbehandlingen og ved sekundært svigt af vedligeholdelsesbehandlingen (tab af effekt hos patient der tidligere har responderet på behandling) se afsnittet "Vurdering af behandlingsrespons".

Monitorering

Effekten af behandlingen monitoreres på baggrund af ophør af mavesmerter og normalisering af afføringen i kombination med opheling af tarmslimhinden ved endoskopisk vurdering. Hvis det inflammærede tarmsegment ikke er tilgængelig endoskopisk kan MR-skanning eller anden billeddiagnostik anvendes. Biomarkører kan anvendes vejledende, og ved manglende normalisering heraf bør der foretages evaluering med endoskopi/billeddiagnostik¹⁷. Patienterne bør vurderes hver 3. måned ved aktiv sygdom og hver 6.-12. måned ved inaktiv sygdom.

Hvor længe fortsættes behandling

Der foreligger ikke studier, der viser, hvor længe der skal være remission før seponering af biologisk behandling kan/bør forsøges. Ved længerevarende remission kan seponering forsøges, og der genmonitoreres efter 8 uger. Ved tegn på reaktivering af sygdom, genstartes behandlingen. Ved fortsat inaktiv sygdom fortsætter patienten uden biologisk behandling.

Ved ophør med anti-TNF α , vil omkring 30 % af patienterne, trods fortsat behandling med immunosuppressivt lægemiddel, opleve fornyet sygdomsaktivitet indenfor 12 måneder³² og omkring 50 % efter længere pause. Ved genoptagelse af behandlingen, vil mere end 80 % af patienterne opleve effekt af behandlingen³³.

Kliniske rekommandationer

1. Biologisk behandling med infliximab, adalimumab, vedolizumab og ustekinumab anvendes hos patienter med moderat til svær inflammatorisk aktiv sygdom, som ikke kan bringes i ro på konventionel behandling med systemisk steroid og immunmodulerende behandling (step-up behandling). (EL **1b**, RG **A**)
2. For patienter med kompliceret sygdom kan primær biologisk behandling være indiceret (top-down behandling). (EL **1b**, RG **A**)

3. Remissionsraten er højere ved kombination af biologisk lægemiddel (influximab) og immunosuppressiva. (EL **1b**, RG **A**)

b. Fistulerende Crohns sygdom

Der henvises til DSGH guideline "[Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom](#)"

c. Akut svær colitis ulcerosa

Der henvises til DSGH guideline "[Svær Colitis Ulcerosa](#)"

d. Kronisk aktiv colitis ulcerosa

Hvornår behandles

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

Videre behandlingsstrategi, herunder seponering

Hos patienter med komplet respons efter induktionsbehandling revurderes behandlingsbehovet med henblik på fortsat behandling eller seponering af den biologiske behandling. Hos patienter med inkomplet/manglende respons eller forværring kan anden biologisk behandling forsøges (se nedenstående afsnit: "Vurdering af behandlingsrespons"). Mulighed for kirurgi bør dog altid drøftes med patienten. I tilfælde med sekundært svigt af vedligeholdelsesbehandlingen kan intensivering af behandlingen eller skift til andet biologisk lægemiddel overvejes (se afsnittet: "Vurdering af behandlingsrespons"). Kirurgi som behandlingsmulighed bør drøftes med patienten.

Monitorering

Behandlingseffekten vurderes på baggrund af symptomer, kliniske indices (SCCAI/Mayo) og paraklinik (C-reaktivt protein, F-calprotectin) – 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.

Kliniske rekommandationer

4. Biologisk behandling kan initieres ved kronisk aktiv colitis ulcerosa, som ikke kan bringes i ro eller recidiverer under aftrapning af steroidbehandling og ikke kan holdes i ro med immunosuppressiv behandling (azathioprin, 6-mercaptopurin), og hvor kirurgi ikke foretrækkes. (EL **1b**, RG **A**)

e. Vurdering af behandlingsrespons, herunder bestemmelse af lægemiddelkoncentration og antistoffer

Ved mistanke om manglende effekt af biologisk behandling er det vigtigt at

- dokumentere sygdomsaktivitet objektivt (biomarkører – endoskopi – billeddiagnostik), da kliniske symptomer ikke sikkert skelner mellem dette og uspecifikke tarmgener uden relation til inflammation.
- udelukke komplikationer til IBD, der ikke lader sig behandle med anti-inflammatoriske lægemidler (absces, non-inflammatoriske stenoser)
- udelukke samtidig infektion (især *Clostridium difficile*)
- gøre sig klart om der er tale om primært svigt af behandling med biologisk lægemiddel (patienten opnår aldrig effekt) eller sekundært svigt af behandling (patienten har opnået effekt men denne er efterfølgende mistet).

Primært svigt

Primært svigt optræder hos mellem 10 % og 30 % af patienter og er forbundet med dårlig prognose og høj risiko for kirurgi³⁴. Omend acceleret induktionsbehandling/øgning af dosis har været forsøgt, er evidensen for effekten af dette meget begrænset³⁵. Skift til anden biologisk behandling indenfor samme biologiske lægemiddelklasse er for patienter med primært svigt af TNF-hæmmer forbundet med en væsentlig mindre chance for at opnå effekt sammenlignet med patienter, der skifter lægemiddel af anden grund (f.eks. bivirkninger)³⁶. Ved primært svigt af biologisk behandling kan/bør man derfor skifte til en anden lægemiddelklasse end den, som patienten har svigtet på.

Sekundært svigt

Sekundært svigt (hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået god behandlingsrespons), der optræder hos op til en tredjedel af patienter i biologisk behandling, kan skyldes antistofdannelse, øget clearance af anden grund eller en ændring i den inflammatoriske proces. Hos disse patienter kan dosisøgning / afkortning af intervaller mellem behandling (dosisintensifikation) eller skift til anden behandling være nødvendig.

Therapeutic drug monitoring (TDM) – reaktiv TDM, proaktiv TDM

Tilstedeværelsen af antistoffer mod adalimumab eller influximab korrelerer til reduceret behandlingseffekt (og for influximab til risiko for infusionsreaktioner). Lave dal- (*trough*-) værdier af influximab har også vist sig at korrelere til nedsat

effekt, hvorfor måling af sammenhørende koncentrationer af lægemiddelkoncentration (som dalværdi) og antistof mod lægemiddel (therapeutic drug monitoring (TDM)) har været foreslået som et redskab til valg af terapi til genetablering af sygdomskontrol (såkaldt reaktiv TDM)^{37,38}.

En sådan strategi har i et randomiseret dansk multicenter studie vist sig økonomisk fordelagtig fremfor forsøgsvis dosisintensivering om end effekten på sygdomsaktivitet var sammenlignelig ved de to strategier³⁹. Idet prisen på anti-TNF behandling siden er faldet betydeligt (efter introduktion af biosimilære lægemidler) er den økonomiske gevinst ved denne strategi usikker. Strategien opnår derfor kun en betinget anbefaling i internationale vejledninger^{37,38}. Prospektive, randomiserede undersøgelser har vist, at en proaktiv justering af den bioogiske behandling vejledt af dalværdier sammenlignet med empirisk dosis eskalering ikke medførte en forskel i et års remissionsrater^{40,41}. Proaktiv TDM kan derfor ikke anbefales uden for kliniske forsøg.

Kliniske rekommandationer

5. Ved primært svigt af biologisk behandling (initiale behandling uden effekt) kan/bør man skifte til en anden lægemiddelklasse end den, som patienten har svigtet på. (EL **2b**, RG **B**)
6. Ved sekundært svigt, hvorved forstås tab af effekt, efter der initialt er opnået godt behandlingsrespons, kan lægemiddel med tilsvarende virkningsmekanisme anvendes. (EL **2b**, RG **B**)
7. Proaktiv TDM kan ikke anbefales uden for kliniske forsøg. (EL **1b**, RG **A**)

6. Komplikationer til biologisk behandling

a. Anti-TNF α antistof (se DSGH guideline "Retningslinje for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa)

Infektioner

Alvorlige infektioner som sepsis, pneumoni, opportunistiske infektioner, TB og abscesser er rapporteret under behandling med anti-TNF- α , enkelte med fatalt udkomme. 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 glukokortikoid. 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 ingen større studier, der beskriver hvor længe man bør holde pause med anti-TNF- α behandling efter en infektion. Det afhænger af infektionen, og sværhedsgraden.

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**)⁴².

<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. 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 (EL 4 , RG C). Anti-HBc positive patienter bør monitoreres selv om de er HBsAg negative og anti-HBs-positive pga risiko for reaktivering af viralt cccDNA.
<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 (EL 2 , 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 (EL 5 , RG D). Genoptagelse af biologisk behandling kan iværksættes når der ikke længere optræder vesikler eller feber (EL 5 , RG D)

EBV	I alvorlige tilfælde af EBV infektion under biologisk behandling, anbefales antiviral behandling og ophør med biologisk behandling (EL 4, RG D). Ved EBV relateret lymfom bør biologiske lægemidler seponeres.
HPV	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 (EL 2a, RG B)
Influenza	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) Vaccination anbefales.
TB	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)
Bakteriel infektion	Generelt anbefales biologisk behandling pauseret ved aktiv infektion (EL 5, RG D)

Kutane bivirkninger

Mellem 20 % og 30 % af patienter i behandling med anti-TNF- α midler udvikler dermatologiske bivirkninger⁴³. Disse kan være eksematøse, psoriasiforme eller infektiøse. De fleste er milde, men ved sværere tilfælde bør dermatolog involveres i diagnose og behandling. I de fleste tilfælde kan behandlingen fortsættes men i de sværeste tilfælde må anti-TNF- α behandlingen stoppes⁴⁴.

I forbindelse med injektion af adalimumab kan der udvikles lokal rødme, kløe og smerte, men det er kun sjældent udtryk for en allergisk reaktion og kan behandles med lokalt steroid, hvis det ikke forsvinder af sig selv ved fortsat behandling⁴⁵. Alvorlige kutane infektioner forekommer hos op mod 2 %⁴⁵. Udover virale infektioner og folliculitis ses svampeinfektioner. Det afgørende er at skelne infektion fra 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 tilfælde⁴⁶.

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 hårgårnen og i hårbunden^{44,47}. 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^{45,46}. Lokalbehandling med steroid er mindre effektiv⁴⁵.

b. Anti- α 4 β 7 integrin antistof

Vedolizumab er den første tarm-selektive biologiske terapi mod inflammatorisk tarmsygdom. I foreliggende resultater fra meta-analyser^{723,48,49} baseret på data fra fase 2 og 3 kliniske studier samt GEMINI-LTS, har stoffet generelt ikke udvist øget risiko for alvorlige bivirkninger sammenlignet med placebo. De fleste af de rapporterede infektioner var af mild til moderat sværhedsgrad, responderede på standardterapi under fortsat eksponering for vedolizumab og har kun givet anledning til seponering i < 1 % af tilfældene. Særligt har infektioner involveret øvre luftveje og gastrointestinkanalen, og der er også rapporteret en ikke-statistisk signifikant øget risiko for Clostridium difficile infektioner. I systematiske reviews af kohortestudier^{50,51} er den samlede infektionsrate på ca. 8 %.

Der er rapporteret tilfælde af tuberkulose under vedolizumab behandling, men primært i endemiske områder. Det er på foreliggende data vanskeligt at vurdere om der er øget risiko for tuberkulose under vedolizumab-behandling. Risikoen for tuberkulose afhænger primært af prævalensen i baggrundsbefolkningen, og der anbefales fortsat screening før start af terapi med vedolizumab. Risikoen for viral hepatitis er vanskeligt at vurdere da patienter med disse infektioner er ekskluderet fra de kliniske studier.

Det har været frygtet om vedolizumab vil medføre samme øget risiko for JC-virus udløst progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) som natalizumab. Der er endnu ikke rapporteret om tilfælde af vedolizumab-udløst PML hverken i randomiserede studier eller postmarkedsføring^{23,52}.

Risikoen for kutane manifestationer er øget ved vedolizumab behandling, og særligt i de randomiserede studier er der udelukkende rapporteret om psoriasis-lignende udslæt i interventionsgruppen. Artralgi er hyppigt forekommende, men der er ikke fundet øget risiko i de randomiserede studier²³.

Vedolizumab synes at have lav immunogenicitet og lav risiko for infusionsreaktioner. Risikoen for udvikling af antistoffer mod vedolizumab er relativ lav og rapporteret til ca. 4 %²³. Samtidig terapi med immunosuppressiv behandling synes at nedsætte risikoen for udvikling af antistoffer. Infusionsreaktioner er rapporteret hos omkring 5 % af de behandlede²³. De hyppigste reaktioner er kvalme og hovedpine, og kun mindre end 1 % af patienterne fik afbrudt infusionen eller fik en inkomplet dosis. Data fra kohortestudier bekræfter lignende rater på ca. 2 %⁵¹. Infusionsreaktioner og allergiske reaktioner anbefales behandlet som beskrevet under afsnittet: "Infusions-/injektionsreaktioner".

c. Anti-IL12p40/IL-23 antistof

Ustekinumab har generelt en gunstig bivirkningsprofil, lav immunogenicitet og milde transfusions- og injektionsreaktioner. Der foreligger langtidsdata, der bekræfter ovenstående i populationen af psoriasis-patienter, men disse patienter behandles med lavere doser af ustekinumab sammenlignet med Crohn-patienterne⁵³. I fase 3 studierne UNITI-1, UNITI-

2 og IM-UNITI har forekomsten af de samlede bivirkninger og alvorlige bivirkninger været på højde med placebo^{54,55}. Forekomsten af bivirkninger fra både fase 2 og 3 studier er samlet i en Cochrane metaanalyse, der ikke finder statistisk signifikant forskel i risikoen for bivirkninger ved ustekinumab sammenlignet med placebo⁵⁶.

Behandling med biologiske lægemidler rummer en teoretisk øget infektionsrisiko, men raterne for alvorlige infektioner i UNITI-studierne var 2,3 % i gruppen behandlet med ustekinumab hver 8. uge, 5,3 % i gruppen behandlet med ustekinumab hver 12. uge og 2,3 % i placebo-gruppen⁵⁴. Der ser derfor ikke ud til at der er en øget risiko for infektion under ustekinumab behandling, men som ved anden biologisk behandling, så afhænger risikoen for infektion også af anden samtidig behandling med glukokortikoid og/eller immunosuppressiv behandling.

Ustekinumab gives subkutant, og der er en øget risiko for lokale injektionsreaktioner sammenlignet med placebo med en forekomst på 6,9 %^{54,57}. Risikoen for udvikling af antistoffer mod ustekinumab gennem en follow-up periode på 2 år er på 4,2 %⁵⁷, og risikoen for udvikling af antistoffer er specielt øget hos patienter, som reintroduces til ustekinumab sammenlignet med naive patienter (henholdsvis 8,2 % og 2,4 %).

Foreliggende data fra de randomiserede studier har ikke vist nogen øget risiko for malign sygdom ved ustekinumab behandling, men der er ikke tilstrækkelige data til at udtale sig definitivt.

d. Infusions-/injektionsreaktioner

Infliximab, vedolizumab og ustekinumab kan pga. den intravenøse indgift give anledning til infusionsreaktioner. Hyppigheden af sådanne reaktioner er mere veldokumenteret for infliximab end for de to andre præparater, muligvis på grund af den længerevarende anvendelse af infliximab. Risiko for infusionsreaktioner er betydeligt højere ved genoptagelse af behandling end med vedvarende behandling samt lavere ved infliximab kombineret med anden immunosuppressiv behandling⁵⁸⁻⁶¹ (EL **1b**, RG **A**) end infliximab alene.

Der findes ikke veldokumenteret evidens for behandling af disse komplikationer, og nedenstående forslag til behandling er derfor kun vejledende⁶².

Infusionsreaktionerne kan opdeles i:

A. Tidlige (0-24 timer)

1. Akut mild/moderat infusionsreaktion (ikke-immunmedieret reaktion) forekommer hos ca. 5 % af patienterne, afhængig af infusionshastighed (dog ikke øget ved infusionstid på 1 time under vedligeholdelsebehandling⁶³). Symptomer er hudkløe, blussen i ansigt og hjertebanken. Behandlingen er at reducere infusionshastighed og eventuelt 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 det pågældende antistof (som oftest infliximab), gives præmedicinering med steroid og evt. antihistamin.
2. 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. Patienten må ikke få det infunderede antistof igen efter en anafylaktoid infusionsreaktion.

B. Sene (1 døgn – 3 uger)

3. Sen infusionsreaktion (24 timer – 3 uger), et serumsygdomslignende sygdomsbillede, ses hos 1-3 % af patienterne. Symptomerne kan være muskelsmerter, ledsmerter, ødeme, feber, ondt i hoved/hals, kløe samt influenzalignende tilstand. Behandlingen er oftest en kort (få uger) peroral steroidbehandling suppleret med antihistamin/paracetamol. Behandling bør sædvanligvis ikke forsættes efter sen infusionsreaktion.

Kliniske rekommandationer

8. Risiko for infusionsreaktioner er betydeligt højere ved genoptagelse af behandling end med vedvarende behandling samt lavere ved infliximab kombineret med anden immunosuppressiv behandling⁵⁸⁻⁶¹ end infliximab alene. (EL **1b**, RG **A**)

a. Præmedicinering ved infliximab-behandling

Evidens for anvendelse af præmedicinering med glucokorticosteroid, antihistamin og/eller paracetamol til at forebygge infusionsreaktion er sparsom, og placebokontrollerede undersøgelser med bethametason⁶⁴ og med hydrocortison⁶⁵ viste ikke signifikant effekt. Studier med antihistamin har heller ikke vist effekt⁶⁶, og i et studie fandtes endog en øget incidens af infusionsreaktion⁶⁷. Studierne sammenligner hovedsagelig patienter, hvor man begyndte 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 pause⁶⁸. Sammenfattende har præmedicinering ikke dokumenteret effekt ved nyopstartet infliximab-behandling, mens der er nogen evidens for at behandle patienter med steroid og antihistamin, hvis der tidligere er optrådt en infusionsreaktion⁶².

Kliniske rekommandationer

9. Præmedicinering har ikke dokumenteret effekt ved nyopstartet infliximab-behandling, mens der er nogen evidens for at behandle patienter med steroid og antihistamin, hvis der tidligere er optrådt en infusionsreaktion (EL **2b**, RG **B**)

b. Præoperativ biologisk behandling og risiko for postoperative komplikationer

Præoperativ optimering

Tarmresektion er nødvendig hos op til 30 % af patienter med Crohns sygdom, ved perianal sygdom op til 50 %⁶⁹. Ved colitis ulcerosa er livstidsrisikoen for kolektomi 10 %⁷⁰. Postoperative komplikationer er associeret med aktiv inflammation, medicinsk behandling, særlig livsstil, malnutrition, hypoalbuminæmi og anæmi^{71,72}. Disse forhold bør optimeres præoperativt. Operation bør så vidt muligt udføres elektiv for at kunne gennemføre præoperativ optimering. Ved colitis ulcerosa er akut kolektomi således forbundet med øget mortalitet sammenlignet med elektiv kolektomi⁷³, hvorfor patienter med akut svær colitis ulcerosa, som ikke responderer på steroid, bør behandles på specialiserede regionale centre - og kolektomi bør ikke forsinkes ved svigt af medicinsk behandling.

Biologisk behandling kan påvirke risikoen for postoperative komplikationer, og behandling bør tilrettelægges i forhold til patientfaktorer og det operative indgreb.

Timing af biologisk behandling

Pausering af biologisk behandling må afvejes ud fra lægemidlets halveringstid (appendiks - tabel 4), patientens sygdomsmanifestation, inflammationsgraden samt mulighed for *bridging* med anden behandling. Der er ikke randomiserede studier, som belyser betydning af timing i forhold til kirurgi. Generelt tilstræbes pausering af biologisk behandling, sådan at operativt indgreb foretages i slutningen af en behandlingscyklus⁷¹.

Præoperativ biologisk behandling og risiko for postoperative komplikationer

Risiko er vurderet ud fra retrospektive gennemgange af patientforløb og hviler ikke på randomiserede studier. Det bemærkes i flere metaanalyser, at en eventuelt øget risiko for postoperative komplikationer, som kan være forbundet med et specifikt præparat, snarere afspejler sygdomsgrad og således *confounding by indication* snarere end en kausal betydning for det postoperative forløb.

Anti-TNF α antistof

Risiko for postoperative komplikationer efter præoperativ behandling med anti-TNF- α antistoffer er vurderet i seks metaanalyser⁷⁴⁻⁷⁹ og en systematisk litteraturgennemgang med kliniske anbefalinger⁸⁰. Mens der i en tidlig opgørelse⁸¹ og i danske registerstudier^{82,83} ikke fandtes øget risiko for postoperative komplikationer efter præoperativ anti-TNF- α behandling, fandt de seks metaanalyser generelt en 1,5 gange øget relativ risiko for det samlede antal komplikationer og for infektiøse komplikationer. I de fleste studier var præoperativ behandling defineret ved infusion inden for 8-12 uger op til operation.

Ved etablering af ileo-analt reservoir (*J-pouch*) efter kolektomi er biologisk behandling i op til 12 uger før pouch-kirurgi forbundet med øget risiko for pouch-relaterede komplikationer⁸⁴⁻⁸⁶. Det anbefales derfor at udsætte etablering af pouch til tidligst 12 uger efter sidste behandling med anti-TNF- α antistof.

Anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin antistof

Der er publiceret otte studier, der belyser risiko for postoperative komplikationer efter behandling med vedolizumab før kirurgi, enten ved sammenligning med patienter der fik anti-TNF- α behandling eller patienter uden præoperativ biologisk behandling. I fire af disse primærstudier, der alle udgår fra Mayo Clinic, Rochester, USA, er der et betydeligt sammenfald af studiecentre og inklusionsperioder. En metaanalyse⁸⁷ inkluderer to af disse studier uden at tage højde herfor, og en anden metaanalyse⁸⁸ inkluderer to abstracts. I begge metaanalyser findes ingen association mellem præoperativ vedolizumab-behandling og postoperative komplikationer. Der er siden publikation af de to metaanalyser publiceret yderligere primærstudier^{89,90}, og samlet set foreligger derfor ikke en dækkende, valid metaanalyse. Generelt findes en øget risiko for især sårinfektioner efter vedolizumab, både ved sammenligning med anti-TNF og med ikke-biologisk behandling. Ved kolektomi for UC er risikoen ikke øget, men 1-step pouch kirurgi er forbundet med markant forhøjet komplikationsrisiko^{91,92}. Øvrige risikofaktorer for postoperative komplikationer er alder over 65 år, anæmi og malnutrition. Der synes ikke at være øget risiko for komplikationer ved non-intestinal kirurgi⁹³.

Biologisk dobbeltbehandling

Samtidig behandling med anti-TNF- α hæmmer og vedolizumab kan være nødvendig og er i case-serier beskrevet effektiv og sikker, men anbefaling begrænses af mangel på langvarige og kontrollerede kliniske studier⁹⁴⁻⁹⁶. I en enkelt opgørelse af postoperative komplikationer findes denne ikke øget sammenlignet med monoterapi⁹⁷.

Anti-IL12p40/IL-23 antistof

I et enkelt retrospektivt multicenterstudie af postoperativt forløb hos 213 patienter med Crohns sygdom, og hvor 169 patienter fik anti-TNF- α og 44 patienter ustekinumab, fandtes ingen forskel i postoperative komplikationer⁹⁸.

Postoperativ genoptagelse af biologisk behandling

Der foreligger ikke randomiserede studier. Det anbefales at genoptage biologisk terapi når risiko for postoperativ komplikation vurderes overstået, typisk efter to uger⁷¹.

Kliniske rekommandationer

10. Ved beslutning om kirurgisk behandling hos patienter med IBD bør livsstil, infektion, inflammation, medicinsk behandling, ernæring, hypoalbuminæmi og anæmi optimeres præoperativt (EL 2, RG C)
11. Ved pågående biologisk behandling planlægges denne, sådan at operation foretages i slutningen af en behandlingscyklus (EL 4, RG D)
12. Ved behandling med vedolizumab op til 12 uger præoperativt er risiko for postoperative komplikationer omtrent på niveau med anti-TNF- α behandling (EL 3, RG C)
13. Ved behandling med vedolizumab op til 12 uger præoperativt er der muligvis en særsilt forhøjet risiko for sårintektioner (EL 3, RG C)
14. Ved behandling med ustekinumab op til 12 uger præoperativt foreligger kun få data til vurdering af postoperativ risiko. Risiko for postoperative komplikationer må antages at være omtrent på niveau med anti-TNF- α behandling (EL 3, RG C)
15. Etablering af ileo-analt reservoir (*J-pouch*) bør tidligst foretages 12 uger efter sidste infusion med biologisk behandling. (EL 3b, RG B)
16. Postoperativ biologisk behandling genoptages, når risiko for postoperativ komplikation (anastomoselækage, infektion mv.) vurderes overstået, typisk efter to uger. (EL 4, RG D).

c. Postoperativ recidivprofylakse ved Crohns sygdom

Ved tarmresektion hos patienter med Crohns sygdom bør strategi for postoperativ behandling afvejes: Observation uden behandling med monitorering for recidiv eller postoperativ recidivprofylakse med immunosuppressiv og/eller biologisk behandling^{99,100}.

Risiko for sygdomsrecidiv efter tarmresektion stiger over tid^{101,102}. Ubehandlet vil 30 % udvikle klinisk og 60 % endoskopisk recidiv¹⁰³. Vigtige risikofaktorer for postoperativt recidiv er tidligere kirurgi, rygning, penetrerende sygdom, udbredt (> 50 cm) tyndtarmssygdom, ung alder (< 25 år) ved kirurgi^{99,100,104}. I forskellige studier er anvendt forskellige, om end delvist sammenfaldende risikoscorer.

Effekten af infliximab til at forebygge postoperativt recidiv af Crohns sygdom er undersøgt i flere kontrollerede kliniske studier med både endoskopisk og klinisk remission som effektmål. De tidligere studier er samlet i en meta-analyse, der finder statistisk signifikant effekt af behandlingen på endoskopisk (OR 0,05) og klinisk (OR 0,10) remission¹⁰⁵. I et nyere, stort randomiseret studie fra 2016¹⁰⁶ vises signifikant lavere endoskopisk recidivrate ved infliximab-behandling sammenlignet med placebo (hhv. 30,6 % og 60,0 %), men ikke signifikant effekt på klinisk remission målt ved CDAI. Det kan skyldes at CDAI som effektmål er subjektivt og kan påvirkes eksempelvis af andre operationsfølger. Effekten af infliximab synes at vedvare ved langtidsfollow-up, med gennemsnitlig tid til endoskopisk recidiv på 1231 dage ved infliximab og 460 dage ved placebo¹⁰⁷. I en netværks meta-analyse med sammenligning af blandt andet 5-ASA, antibiotika, immunosuppressiva og infliximab var infliximab monoterapi den meste effektive behandling til forebyggelse af postoperativt recidiv¹⁰⁸.

Adalimumab nedsætter klinisk og endoskopisk recidiv i prospektive kohortestudier med inklusion af højrisiko patienter, men uden kontrolgruppe^{109,110}. I det randomiserede kliniske POCER-studie blev effekten af risikostratificering, koloskopi 6 måneder postoperativt og et step-up behandlingsregime med azathioprin og adalimumab sammenlignet med optimal medicinsk terapi alene. Adalimumab var azathioprin overlegen i forebyggelsen af tidligt recidiv hos højrisikopatienter med hhv. 54 % og 23 % komplet endoskopisk remission ved 6 måneders follow-up¹¹¹. Ved 18 måneders follow-up var den endoskopiske remissionsrate også signifikant højere (67 % vs. 49 %)¹¹². I et andet randomiseret studie med 1 års follow-up kunne man ikke demonstrere en tilsvarende effekt, men dette studie inkluderede en uselekeret patientpopulation uden vurdering af risikoen for recidiv¹¹³.

Der foreligger aktuelt ikke data for hverken vedolizumab eller ustekinumab som postoperativ recidivprofylakse.

Kliniske rekommandationer

17. Ved kirurgi hos patienter med Crohns sygdom stratificeres efter risiko for postoperativt recidiv. (EL 2b, RG B)
18. Vigtige risikofaktorer for postoperativt recidiv er tidligere kirurgi, rygning, penetrerende sygdom, udbredt (> 50 cm) tyndtarmssygdom, ung alder (< 25 år) ved kirurgi. (EL 2a, RG B)
19. Patienter med 0-1 risikofaktorer kan følges uden behandling og med monitorering af fæces-calprotectin. (EL 2b, RG B)

20. Patienter med 2 eller flere risikofaktorer behandles umiddelbart postoperativt med anti-TNF α behandling for at reducere risikoen for postoperativt recidiv. (EL **1b**, RG **A**)
21. Postoperativt anbefales koloskopi 6-12 måneder efter kirurgi (EL **2c**, RG **B**)

d. Pouchitis

Anlæggelse af en ileo-pouch-anal anastomose (IPAA) kan kompliceres med inflammation i pouchen (pouchitis). Pouchitis forekommer hos 20-60 % af patienterne indenfor 5 år efter anlæggelse af IPAA, en mindre del af patienterne (5-10 %) udvikler kronisk pouchitis, og hos nogle patienter optræder Crohn-lignende forandringer i pouchen med stenose og fisteldannelse. Der er publiceret enkelt klinisk placebo-kontrolleret, randomiseret studie, der belyser effekten af adalimumab på kronisk pouchitis med klinisk pouchitis disease activity index (PDAI) < 2 som effektmål, men studiet viste ingen effekt formentligt da det er underpowered. Der foreligger ellers primært retrospektive opgørelser og meta-analyser, der har dokumenteret effekt af infliximab, adalimumab, vedolizumab og ustekinumab ved refraktær pouchitis (oftest defineret som symptomer trods mere end 4 ugers antibiotikabehandling). Således fandtes i en meta-analyse korttids- og langtidseffekt (remission) hos cirka 50 % af infliximab og adalimumab behandlede patienter, med mulig større effekt hos patienter med Crohn-lignende komplikationer¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Kliniske anbefalinger

22. Biologiske lægemidler kan forsøges hos patienter med pouchitis (EL **2a**, RG **B**)

e. Ekstraintestinale manifestationer

Ekstraintestinale symptomer ved IBD kan klassificeres som ekstraintestinale komplikationer (såsom anæmi og osteoporose) og ekstraintestinale manifestationer (EIM). EIM ses hos ca. 20 % af patienter med Crohns sygdom og 10 % af patienter med colitis ulcerosa henover en 10 års periode i en inceptionkohorte med IBD patienter¹¹⁷.

De hyppigste EIM udgøres af perifer artritt (type 1- monoartikulær/oligoartikulær (\leq 5 led)); (type 2 – polyartikulær (> 5 led)), aksial arthropati, hudmanifestationer som erythema nodosum eller pyoderma gangraenosum samt øjensygdomme som episcleritis og uveitis. Herudover optræder en lang række sjældnere EIM¹¹⁷⁻¹¹⁹. De hyppigste EIM er relateret til inflammatorisk aktivitet i tarmen ved IBD (konkordante EIM – type 1 artritt, erythema nodosum, episcleritis) mens diskordante EIM (type 2 artritt, aksial arthropati) har et forløb uafhængigt af inflammatorisk aktivitet. EIM såsom pyoderma gangraenosum, uveitis samt primær skleroserende kolangitis har et forløb hvor det er usikkert om inflammatorisk aktivitet i tarmen har eller ikke har betydning^{118;119}.

Behandlingsmæssigt er der god effekt af anti-TNF- α (infliximab, adalimumab) både ved EIM, der følger tarmsygdommens aktivitet (type 1 artritt, erythema nodosum, episcleritis) og EIM der er uafhængige af tarmsygdommen (aksial arthropati, type 2 artritt) samt pyoderma gangraenosum og uveitis¹¹⁹⁻¹²¹.

Sammenlignet med anti-TNF- α behandlede så havde vedolizumab-behandlede patienter med Crohns sygdom en statistisk signifikant øget forekomst af "any EIM" (erythema nodosum, episcleritis, uveitis, arthropati og primær skleroserende kolangitis) over tid i en retrospektiv kohorte – mens der var ingen forskel mhp. "any EIM" forekomst hos patienterne med colitis ulcerosa – dog øget incidens af primær skleroserende kolangitis¹²². I en post-hoc analyse af placebo klinisk kontrollerede undersøgelser ved Crohns sygdom og colitis ulcerosa var vedolizumab associeret til lavere hyppighed af forværring/ny artritt end placebo ved Crohns sygdom mens der ikke var forskel i hyppighed af forværring/ny artritt ved colitis ulcerosa¹²³. I et "nested" postmarketing kohorte studie af vedolizumab behandling ved Crohns sygdom og colitis ulcerosa var der effekt på EIM (artritt, aksial arthropati, erythema nodosum) hos lidt under halvdelen af tilfældene – associeret til effekt på sygdomsaktivitet i tarmen af vedolizumab¹²⁴.

For ustekinumab er der meddelt kasuistisk effekt ved EIM i form af artritt ved Crohns sygdom¹²⁵.

Samlet kan konkordant EIM behandles med anti-TNF- α , ustekinumab samt vedolizumab mens anti-TNF- α og ustekinumab søges anvendt ved diskordant EIM eller hvor det er usikkert om EIM er relateret til inflammatorisk aktivitet i tarmen¹²⁶.

Kliniske anbefalinger

23. Biologiske lægemidler kan forsøges hos patienter med ekstraintestinale manifestationer. (EL **2b**, RG **B**)

f. Graviditet og amning

Der henvises til DSGH guideline "[Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme: Systemisk medicinsk behandling under graviditet og amning](#)".

8. Referencer

1. 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:S2–31.

2. 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.
3. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd european evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis* 2017;11:3–25.
4. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd european evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations. *J Crohn's Colitis* 2017;11:135–49.
5. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis* 2017;11:649–70.
6. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 2: current management. *J Crohn's Colitis* 2017;11:769–84.
7. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571–607.
8. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018;113:481–517.
9. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384–413.
10. Agnholt JS, Burisch J, Dahlerup JF, Hvas CL, Jacobsen BA, Lundby L, Nordgaard-Lassen I, Nordholm-Carstensen A QN. Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom. *Dansk Selsk Gastroenterol og Hepatol* 2018;
11. Andersen ML HCKJKTTAVI. Svær colitis ulcerosa. *Dansk Selsk Gastroenterol og Hepatol* 2016;
12. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465–83.
13. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, 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.
14. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:162–75.
15. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:394–409.
16. Harvey RF BJ. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
17. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (stride): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324–38.
18. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease—an update. *J Crohn's Colitis* 2017;11:26–34.
19. Belard E, Dahlerup JF GJ et al. Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-tnf-alfa. *Dansk Gastroenterol Selsk* 2011;
20. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.
21. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.e3.
22. Paul S, Moreau AC, Del Tedesco E, et al. Pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1288–95.
23. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839–51.
24. Kiszka-Kanowitz M, Theede K, Mertz-Nielsen A. Randomized clinical trial: a pilot study comparing efficacy of low-dose azathioprine and allopurinol to azathioprine on clinical outcomes in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1470–5.
25. Moreau B, Clement P, Theoret Y, et al. Allopurinol in combination with thiopurine induces mucosal healing and improves clinical and metabolic outcomes in ibd. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10:819–27.
26. 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;44:265–7.
27. Stack WA, Mann SD, Roy AJ, et al. Randomised controlled trial of cdp571 antibody to tumour necrosis factor- α in Crohn's disease. *Lancet* 1997;349:521–4.
28. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody ca2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029–36.
29. Behm Brian W, Bickston Stephen J. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;
30. 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;371:660–7.
31. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650–6.
32. Louis E, Mary J, 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.e5.
33. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The risk of relapse after anti-tnf discontinuation in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:632–47.
 34. Buhl S, Steenholdt C, Rasmussen M, et al. Outcomes after primary infliximab treatment failure in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1210–7.
 35. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:330-335.e1.
 36. Singh S, George J, Boland BS, et al. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis* 2018;12:635–43.
 37. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American gastroenterological association institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;153:827–34.
 38. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, et al. American gastroenterological association institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;153:835-857.e6.
 39. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-tnf treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919–27.
 40. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320-1329.e3.
 41. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018;154:1343-1351.e1.
 42. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second european evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2014;8:443–68.
 43. Andrade P, Lopes S, Gaspar R, et al. Anti-tumor necrosis factor- α -induced dermatological complications in a large cohort of inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci* 2018;63:746–54.
 44. Segaert S, Hermans C. Clinical signs, pathophysiology and management of cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor agents. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:771–87.
 45. Kerbleski JF, Gottlieb AB. Dermatological complications and safety of anti-tnf treatments. *Gut* 2009;58:1033–9.
 46. 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;8:1048–55.
 47. 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;34:1318–27.
 48. Wang MC, Zhang LY, Han W, et al. PRISMA—efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases. *Medicine (Baltimore)* 2015;93:e326.
 49. Chandar AK, Singh S, Murad MH, et al. Efficacy and safety of natalizumab and vedolizumab for the management of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1695–708.
 50. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2018;53:1048–64.
 51. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:3–15.
 52. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, et al. Low frequency of opportunistic infections in patients receiving vedolizumab in clinical trials and post-marketing setting. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2431–41.
 53. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168:844–54.
 54. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–60.
 55. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519–28.
 56. Jk M, Tm N, Khanna R, et al. Anti-il-12 / 23p40 antibodies for induction of remission in Crohn ' s disease (review) anti-il-12 / 23p40 antibodies for induction of remission in Crohn ' s disease. 2016;12–5.
 57. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:65–77.
 58. 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;98:1315–24.
 59. 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 Crohn's Colitis* 2010;4:221–56.
 60. 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;106:778–85.
 61. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1264–75.
 62. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-related infusion reactions: systematic review. *J Crohns Colitis*

2015;9:806–15.

63. Ma D, Wong W, Aviado J, et al. Safety and tolerability of accelerated infliximab infusions in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2019;114:352–4.
64. 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;64:1647–9.
65. 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;124:917–24.
66. 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;31:1912–7.
67. Choquette D, Faraawi R, Chow A, et al. Incidence and management of infusion reactions to infliximab in a prospective real-world community registry. *J Rheumatol* 2015;42:1105–11.
68. Lecluse LLA, Piskin G, Mekkes JR, et al. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol* 2008;159:527–36.
69. Zhao M, Lo BZS, Vester-Andersen MK, et al. A 10-year follow-up study of the natural history of perianal Crohn's disease in a danish population-based inception cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2018;XX:1–10.
70. Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:343-356.e3.
71. Patel K V., Darakhshan AA, Griffin N, et al. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:707–19.
72. Zerbib P, Koriche D, Truant S, et al. Pre-operative management is associated with low rate of post-operative morbidity in penetrating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:459–65.
73. Tøttrup A, Erichsen R, Sværke C, et al. Thirty-day mortality after elective and emergency total colectomy in danish patients with inflammatory bowel disease: a population-based nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012;2:1–8.
74. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, et al. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2404–13.
75. Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis* 2013;7:868–77.
76. Billioud V, Ford AC, Tedesco E Del, et al. Preoperative use of anti-tnf therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *J Crohn's Colitis* 2013;7:853–67.
77. El-Hussuna A, Krag A, Olaison G, et al. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha agents on postoperative anastomotic complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1423–33.
78. Narula N, Charleton D, Marshall JK. Meta-analysis: peri-operative anti-tnfa treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1057–64.
79. Yang ZP, Hong L, Wu Q, et al. Preoperative infliximab use and postoperative complications in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2014;12:224–30.
80. Holubar SD, Holder-Murray J, Flasar M, et al. Anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy management before and after intestinal surgery for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2658–72.
81. Colombel JF, Loftus E V., Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:878–83.
82. Nørgård BM, Nielsen J, Qvist N, et al. Pre-operative use of anti-tnf- α agents and the risk of post-operative complications in patients with ulcerative colitis - a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1301–9.
83. Nørgård BM, Nielsen J, Qvist N, et al. Pre-operative use of anti-tnf- α agents and the risk of post-operative complications in patients with Crohn's disease - a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:214–24.
84. Kulaylat AS, Kulaylat AN, Schaefer EW, et al. Association of preoperative anti-tumor necrosis factor therapy with adverse postoperative outcomes in patients undergoing abdominal surgery for ulcerative colitis. *JAMA Surg* 2017;152:e171538.
85. Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, et al. Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:807–16.
86. Selvaggi F, Pellino G, Canonico S, et al. Effect of preoperative biologic drugs on complications and function after restorative proctocolectomy with primary ileal pouch formation: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:79–92.
87. Yung DE, Horesh N, Lightner AL, et al. Systematic review and meta-analysis: vedolizumab and postoperative complications in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2327–38.
88. Law CCY, Narula A, Lightner AL, et al. Systematic review and meta-analysis: preoperative vedolizumab treatment and postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2018;12:538–45.
89. Park KT, Sceats L, Dehghan M, et al. Risk of post-operative surgical site infections after vedolizumab vs anti-tumour necrosis factor therapy: a propensity score matching analysis in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:340–6.

90. Lightner AL, Mathis KL, Tse CS, et al. Postoperative outcomes in vedolizumab-treated patients undergoing major abdominal operations for inflammatory bowel disease: retrospective multicenter cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:871–6.
91. Ferrante M, van Overstraeten A de B, Schils N, et al. Perioperative use of vedolizumab is not associated with postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis undergoing colectomy. *J Crohn's Colitis* 2017;11:1353–61.
92. Lightner AL, McKenna NP, Moncrief S, et al. Surgical outcomes in vedolizumab-treated patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:2197–201.
93. Kotze PG, Ma C, McKenna N, et al. Vedolizumab and early postoperative complications in nonintestinal surgery: a case-matched analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2018;11:175628481878361.
94. Buer LCT, Høivik ML, Warren DJ, et al. Combining anti-tnf- α and vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: a case series. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:997–1004.
95. Mao EJ, Lewin S, Terdiman JP, et al. Safety of dual biological therapy in Crohn's disease: a case series of vedolizumab in combination with other biologics. *BMJ Open Gastroenterol* 2018;5:e000243.
96. Hirten RP, Iacucci M, Shah S, et al. Combining biologics in inflammatory bowel disease and other immune mediated inflammatory disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1374–84.
97. Ben-Horin S, Ungar B, Kopylov U, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of vedolizumab in patients with simultaneous exposure to an anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1117–25.
98. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, et al. Postoperative outcomes in ustekinumab-treated patients undergoing abdominal operations for Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2018;12:402–7.
99. Vuitton L, Koch S, Peyrin-Biroulet L. Preventing postoperative recurrence in Crohn's disease: what does the future hold? *Drugs* 2013;73:1749–59.
100. Nguyen V, Kanth R, Gazo J, et al. Management of post-operative Crohn's disease in 2017: where do we go from here? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10:1257–69.
101. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.
102. Olaison G, Smedh K, Sjö Dahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992;33:331–5.
103. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, et al. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:625–33.
104. Hashash JG, Regueiro M. A practical approach to preventing postoperative recurrence in Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:25.
105. Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, et al. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-tnf therapy: a meta-analysis of controlled trials. *Dig Liver Dis* 2015;47:191–6.
106. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, et al. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology* 2016;150:1568–78.
107. Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, et al. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1494-1502.e1.
108. Singh S, Garg SK, Pardi DS, et al. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:64-76.e2.
109. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol* 2012;18:4391–8.
110. Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, et al. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohn's Colitis* 2012;6:924–31.
111. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a pocer study analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:867–79.
112. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406–17.
113. López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E, et al. Adalimumab vs azathioprine in the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence. a geteccu randomised trial. *J Crohn's Colitis* 2017;11:1293–301.
114. Huguet M, Pereira B, Goutte M, et al. Systematic review with meta-analysis: anti-tnf therapy in refractory pouchitis and Crohn's disease-like complications of the pouch after ileal pouch-anal anastomosis following colectomy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:261–8.
115. Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of biologics in pouchitis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:647–54.
116. Khan F, Gao XH, Singh A, et al. Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease of the pouch. *Gastroenterol Rep* 2018;6:184–8.
117. Isene R, Bernklev T, Høie O, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based european inception cohort. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:300–5.
118. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982–92.
119. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2015;10:239–54.

120. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:25-36.e27.
121. Louis EJ, Reinisch W, Schwartz DA, et al. Adalimumab reduces extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease: a pooled analysis of 11 clinical studies. *Adv Ther* 2018;1–14.
122. Dubinsky MC, Cross RK, Sandborn WJ, et al. Extraintestinal manifestations in vedolizumab and anti-tnf-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:1876–82.
123. Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Incidence of arthritis/arthralgia in inflammatory bowel disease with long-term vedolizumab treatment: post hoc analyses of the gemini trials. *J Crohns Colitis* 2019;13:50–7.
124. Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M, et al. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the observ-ibd cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:485–93.
125. Matsumoto S, Mashima H. Efficacy of ustekinumab against infliximab-induced psoriasis and arthritis associated with Crohn's disease. *Biol Targets Ther* 2018;12:69–73.
126. Weizman A V., Nguyen GC, Seow CH, et al. Appropriateness of biologics in the management of Crohn's disease using rand/ucla appropriateness methodology. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:328–35.

9. Appendiks

Tabel 4. Halveringstid og behandlingsinterval for udvalgte biologiske lægemidler⁸⁰.

Præparat	Halveringstid	Vanligt behandlingsinterval
Infliximab	10 dage	8 uger
Adalimumab	14 dage	2 uger
Golimumab	14 dage	4 uger
Vedolizumab	25 dage	8 uger
Ustekinumab	15-45 dage	8-12 uger