

Surgery and immuno modulation in Crohn's disease

Pär Myrelid

Disputationsdatum: 23 oktober 2009

Huvudhandledare: Professor Johan D Söderholm

Bihandledare: Med dr Peter Andersson och professor Rune Sjødahl

Opponent: Senior lecturer Bruce George, John Radcliffe Hospital och University of Oxford

Fokus för min forskning har varit risker i samband med kirurgisk behandling av Crohns sjukdom, och då med särskild fokus på perioperativ medicinsk behandling.

Den första studien i avhandlingen har vi försökt utröna värdet av tiopurin-behandling som postoperativ profylax. Under fjorton år fram till och med år 2000 hade 100 patienter opererats med tarmresektion för Crohns sjukdom och efter diskussion på gemensam IBD-konferens påbörjat underhållsbehandling med azatioprin inom en tremånadersperiod. Fjorton patienter var tvungna att avbryta behandlingen på grund av intolerans och fick utgöra kontrollgrupp gentemot 28 matchade patienter (kön, ålder och sjukdomsduration) med fortsatt azatioprinbehandling. Patienterna var prospektivt följda med symptomindex (modifierat CDAI enligt Best), läkemedelsbehandlingar, kirurgi och komplikationer till såväl sjukdom som medicinsk och kirurgisk behandling. Under en uppföljningstid på i medel 85 månader för de azatioprinbehandlade patienterna och 79 månader för kontrollerna hade behandlingsgruppen signifikant mindre symptom (uttryckt som arean under kurvan av det modifierade CDAI integrerat över tid) jämfört med kontrollerna, 100,4 respektive 161,4 ($p < 0,05$). Tiden fram till det första postoperativa symptomskovet skiljde sig också till fördel för behandlingsgruppen (47,9 jämfört med 26,7 månader) liksom att de kunde halvera antalet steroidkurer under uppföljningen ($p = 0,05$). När det gällde behovet av ytterligare kirurgi kunde inga skillnader ses, vare sig i tid till första relaparotomi eller av antalet laparotomier per uppföljningsmånad.

Kirurger har under en lång tid haft en oro att immunomodulerande behandling har en negativ påverkan på sårhäkning, liknande den hos steroider, med en ökad risk för allvarliga komplikationer som till exempel anastomosläckage som följd (bild 1).

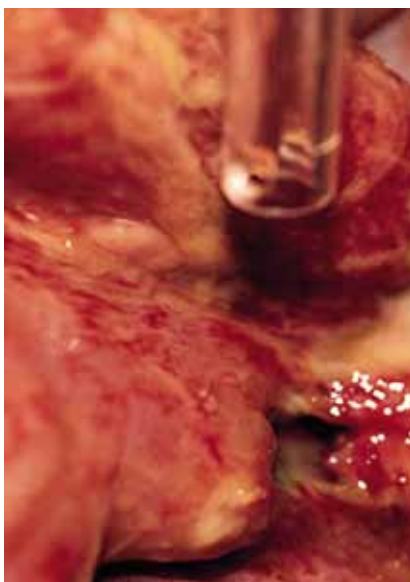


Bild 1. Anastomosläckage hos patient med Crohns sjukdom som opererats med ileokolisk resektion och anastomos.



Bild 2. Dubbelpipig ileokoliskt stomi som sedan kan läggas ned som en fördröjd anastomos via stomiöppningen. Ileum är belägen till höger i bild och everterad ca 2,5 cm och kolon är belägen i hudplanet till vänster.

Arbete två analyserade utfallet av kirurgi och olika möjliga preoperativa riskfaktorer från 343 konsekutiva abdominella operationer inkluderande primär anastomos och/eller strikturoplastik hos patienter med Crohns sjukdom. Under samma tidsperiod, 1989–2002, opererades ytterligare 149 (30%) patienter med Crohns sjukdom i Linköping. Dessa patienter erhöll dock avlastande eller permanent stomi och togs inte med i analysen av komplikationerna

och eventuella riskfaktorer. Noterbart är dock att patienterna med stomi skiljde sig signifikant i flera avseenden från dem som ansågs tolerera en primär anastomos. Bland annat hade stomigruppen oftare genomgått tidigare laparotomier på grund av Crohns sjukdom (83% jämfört med 72%), hade oftare pågående intra-abdominell infektion med fistlar och/eller abscesser (42% jämfört med 12%) samt krävde oftare brådskande eller akut operation (35% jämfört med 8%). Andra viktiga skillnader som föranledde att man avstod från anastomos var att stomigruppen oftare hade pågående preoperativ steroidbehandling (83% jämfört med 25%), anemi (42% jämfört med 29%) och hypo-albuminemi (26% jämfört med 6%) jämfört med anastomosgruppen. När det gällde komplikationer hos gruppen med primär anastomos drabbades 96 (28%) patienter av någon form av komplikation medan primärvariabeln anastomosrelaterad komplikation (anastomosnära abscess, anastomosfistel eller anastomosinsufficiens) förekom hos 26 (8%) patienter. En multivariat analys påvisade ökad risk för denna allvarliga komplikation hos patienter med tre olika preoperativa riskfaktorer. En kolokolisk anastomos ökade risken för anastomosrelaterad komplikation till 16% (OR 4,0, 95% CI 1,1-14,4), preoperativ azatioprinbehandling ökade risken till 16% (OR 3,7, 1,0-13,1) medan preoperativ intra-abdominell infektion ökade risken till 18% (OR 4,9, 1,2-19,5). Preoperativ steroidbehandling och hypo-albuminemi gav dock inte någon signifikant riskökning (OR 1,7, 0,5-6,0 respektive 3,7, 0,8-17,8), vilket troligen beror på att de flesta av dessa patienter redan preoperativt selekterades till stomi istället för anastomos.

Ett annat viktigt fynd var en ökande risk för anastomosrelaterade komplikationer med ökat antal preoperativa riskfaktorer (tabell 1), från 4% hos dem utan någon av de tre riskfaktorerna till 13% med någon av riskfaktorerna till 24% hos dem med minst två av riskfaktorerna.

Antal riskfaktorer	Antal operationer	Antal komplikationer
Ingen	219 (64 %)	8 (3.7 %)
En	107 (31 %)	14 (13 %)
Två	15 (4 %)	3 (20 %)
Tre	2 (1 %)	1 (50 %)

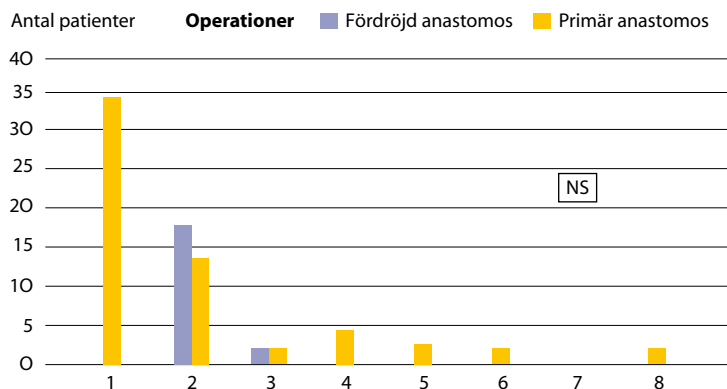
p<0,0001

Tabell 1. Korrelationen mellan antalet preoperativa riskfaktorer och risken för att utveckla anastomosrelaterad komplikation efter abdominell kirurgi med anastomos och/eller strikturoplastik för Crohns sjukdom.

Frågan om immunomoduleringens eventuella negativa effekter och dess roll som primär riskfaktor är dock svårbesvarad. Ett flertal studier av såväl immuno-module-rande behandling och biologisk behandling med TNF-hämmare har givit divergerande resultat. En möjlig tolkning härav är förstås att patienter med någon av dessa behandlingar utgör en undergrupp med mer avancerad sjukdom, som kräver mer avancerad behandling men som också har en påverkad läkningsförmåga med ökad risk för komplikationer. En sådan riskökning kan således vara mer kopplad till sjukdomens karaktär än till given behandling. Att besvara den frågan med en randomiserad patientstudie skulle dessvärre vara i princip omöjlig att genomföra. För att försöka studera frågan på ett lättare sätt valde vi en kolitmodell med dextran sulfat natrium (DSS) på möss. Åttiofyra C57BL/6 möss (honor) randomiserades i två grupper till att erhålla vanligt vatten eller DSS (3%) i vattnet för att framkalla en kronisk Crohn-liknande kolit. Mössen i varje arm randomiserad sedan till att antingen erhålla placebo (NaCl), prednisolon (2 mg/kg), azatioprin (5 mg/kg) eller infliximab (5 mg/kg) intraperitonealt under 14 dagar. Mössen opererades därefter och en kolo-kolik anastomos utfördes på ett standardiserat sätt. Läkningen testades sedan med så kallat burstning pressure (tryckhållfasthet mätt med kontinuerlig tryckökning i tarmlumen) efter 48–52 timmar. Mössen i DSS-armen utvecklade en kolit efter 4–7 dagar med uttalade tarmsymptom och vikt förlust. Inflammationsgraden i tarmen (mätt som mg/mm kolon) hos DSS-mössen var efter burstning pressure signifikant högre i placebo-armen (12,8 mg/mm) jämfört med 8,1 mg/mm efter prednisolon (p=0,014), 8,2 mg/mm efter azatioprin (p=0,0046) och 6,7 mg/mm efter infliximab (p=0,0055). Ju tyngre tarmen är per längdenhet desto mer uttalad är inflammationen i tarmen. När det gäller burstning pressure påverkades detta ej av förekomsten av DSS-kolit eller ej. Prednisolonbehandlade möss hade ett

klart sänkt burstning pressure på 55,5 mmHg jämfört med placebo som hade ett värde på 90,0 mmHg (p=0,0004). Prednisolon hade också klart sänkt burstning pressure i jämförelse med azatioprin (84,4 mmHg) och infliximab (92,3 mmHg), men de två sistnämnda skiljde sig inte gentemot placebo-gruppen.

För att minska risken för anastomosrelaterade komplikationer hos patienter med Crohns sjukdom och hög risk för anastomosrelaterade komplikationer har tidigare föreslagits att man skall avstå från anastomos, alternativt anlägga en avlastande stomi proximalt om anastomos. En alternativ metod som beskrivits i andra sammanhang är att man lägger fram den tillränkta anastomos som en dubbelpipig stomi vilken senare oftast kan läggas ned via stomiöppningen efter ett antal månader när patientens tillstånd förbättrats. I Linköping började vi använda denna metod under mitten av 90-talet, först som åtgärd vid anastomosläckage men senare även primärt. De första 19 patienterna med en primär dubbelpipig ileokolisk stomi och fördröjd anastomosering utvärderades genom en jämförelse med 57 patienter med liknande antal preoperativa riskfaktorer men som ändå erhållit primär ileokolisk anastomos. Samtliga patienter hade minst två preoperativa riskfaktorer, antingen någon av de tre faktorerna från arbete två eller som framkommit från tidigare studier. Inför resektionen hade de 57 kontrollerna i medel 2,4 (±0,8) riskfaktorer jämfört med 3,5 (±1,3) hos de med dubbelpipig stomi och fördröjd ileokolisk anastomos (p=0,0008). Den fördröjda anastomoseringen skedde efter en mediantid på 5 (2,3–12,6) månader och antalet riskfaktorer i stomigruppen hade då



Figur 1. Antal ingrepp till dess att patienten erhållit en fungerande anastomos och alla eventuella anastomosrelaterade komplikationer efter den primära operationen åtgärdats slutgiltigt (permutationstest).

minskat till endast 0,2 (±0,5, p<0,0001). Trots att gruppen med fördröjd anastomos hade signifikant fler preoperativa riskfaktorer vid primäroperationen (resektionstillfället) hade de färre anastomoskomplikationer under de första 30 dagarna (summerat för både resektionstillfället och den fördröjda anastomoseringen) jämfört med dem som genomgick resektion och anastomos direkt (p=0,032), 0 (0%) jämfört med 11 (19%). Den fördröjda anastomos, med två ingrepp i stället för ett, påverkade dock vare sig det totala antalet ingrepp eller den totala vårdtiden vilket beror på att de patienter som får anastomosläckage ofta kräver ett flertal ingrepp och långa vårdtider (figur 1).

Sammanfattningsvis kan postoperativ tiopurin-behandling vara av värde för att dämpa symtombördan hos en selekterad grupp av Crohn-patienter med mer aggressiv sjukdom. Patienter med mer än två kända preoperativa riskfaktorer löper en kraftigt ökad risk för anastomosrelaterade komplikationer och kan ha nytta av en dubbelpipig stomi och fördröjd anastomos för att minska dessa risker. Preoperativ tiopurinbehandling slog ut som en riskfaktor för anastomosrelaterade komplikationer hos Crohn-patienterna. Det är dock oklart om denna riskökning beror på läkemedlet i sig eller på att det handlar om en patientkohort med mer aggressiv sjukdom som är mer benägen att få såväl tung medicinsk behandling som att drabbas av kirurgiska komplikationer. I djurförsök påverkade prednisolon anastomoshållfastheten negativt medan vare sig azatioprin eller infliximab verkade ha någon sådan negativ effekt, vilket kan tala för att den stora riskfaktorn egentligen är en mer aggressiv form av Crohns sjukdom snarare än en läkemedelseffekt.