



SGF Nationella Riktlinjer

2012

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Nationella riktlinjer LÄKEMEDELSBEHANDLING VID CROHNS SJUKDOM

2012-06-15

**Kontaktperson: Sven Almer, Magtarmmedicinska kliniken,
Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping,
010 103 21 79, sven.almer@lio.se**

Medlemmar i expertgruppen

Sven Almer, adress ovan, sammankallande

Ragnar Befrits, Gastrocentrum medicin, Karolinska universitetssjukhuset Solna,
ragnar.befrits@karolinska.se

Anders Eriksson, Kliniken för Medicin och Geriatrik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra sjukhuset, Göteborg, anders.s.eriksson@vgregion.se

Jonas Halfvarson, Medicinska kliniken, Sektionen för Gastroenterologi, Universitetssjukhuset Örebro, jonas.halfvarson@orebroll.se

Ulf Hindorf, Gastrokliniken, Skånes Universitetssjukhus Lund, ulf.hindorf@skane.se

Eva Lindberg, Barn- och ungdomskliniken, Universitetssjukhuset, Örebro, eva.lindberg@orebroll.se

Robert Löfberg, IBD-enheten/Stockholm Gastro Center, Sophiahemmet, Stockholm,
robert.lofberg@ki.se

Jan Marsal, Gastrokliniken, Skånes Universitetssjukhus Lund, jan.marsal@med.lu.se

Robert Saalman, Sektorn för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, robert.saalman@vgregion.se

Sammanfattning

Målet med dagens behandling av Crohns sjukdom (CD) är att minska den inflammatoriska aktiviteten. I terapiarsenalen ingår glukokortikosteroider (GCS), aminosalicylater (5-ASA, mesalazin), tiopuriner, metotrexat (MTX), monoklonala antikroppar mot TNF- α ("TNF-hämmare") samt antibiotika. Någon botande behandling vid IBD finns inte och därför är de flesta patienter i behov av kontinuerlig medicinsk behandling. Behandlingens effekt bör utvärderas vid i förväg bestämda tidpunkter. Det bör inte ta mer än högst 6 månader efter diagnos innan en effektiv behandling har identifierats.

Ett flertal tydliga behandlingsmål kan ställas upp:

- Att uppnå och bevara remission utan behov av långvarig (>3 månader) behandling med GCS
- Att undvika långtidskomplikationer
- Att minimera behov av sjukhusvård
- Att minimera behov av omfattande eller upprepad tarmresektion
- Att patienten upplever god livskvalitet och behåller arbetsförmåga

Faktaruta. Principer för farmakologisk behandling av Crohns sjukdom, fr.a förstagångsskov

Skov	Behandling
Lindrigt	Ingen behandling Budesonid 9 mg dagligen (vid ileocekal engagemang) Prednisolon 30–40 mg dagligen
Måttligt	Budesonid 9 mg dagligen (vid ileocekal engagemang) Prednisolon 30–60 mg dagligen TNF-hämmare (adalimumab, infliximab) vid sjukdom som ej svarat trots adekvat behandling med immunomodulerare
Svårt	Intravenösa steroider; betametason 8 mg eller precortalon 50–75 mg dagligen TNF-hämmare (adalimumab, infliximab) vid bristande behandlingssvar
Recidiverande Kroniskt aktiv Steroidberoende	Tiopuriner; azatioprin 2–2,5 mg/kg kroppsvikt, merkaptopurin 1–1,5 mg/kg kroppsvikt Metotrexat im/sc 25 mg per vecka TNF-hämmare (adalimumab, infliximab)

Glukortikosteroider (GCS) används som första linjens behandling av skov vid CD, oftast prednisolon initialt i dosen 40 (30–60) mg/dag med nedtrappning av dagsdosen med 5 mg per vecka. Med tanke på biverkningsprofilen bör oralt budesonid (initialdos 9 mg/dag) i 8–10 veckor övervägas vid ileocekal engagemang, särskilt vid lindrigt eller måttligt svårt skov.

Sulfasalazin (SASP) har en dokumenterad effekt vid lätt-måttligt skov av CD i kolon. Det saknas dock evidens för att 5-ASA kan inducera eller bibehålla medicinskt inducerad remission. Förhoppningsvis kommer framtida studier att klarlägga preparatets eventuella effekt vid behandling av kolonsjukdom. Däremot kan 5-ASA (2–4(5) g/dag) ha en viss effekt som postoperativ recidivprofylax efter tarmresektion.

Tiopuriner har visats vara effektiva för induktion av remission, som GCS-sparande medel och som remissionsunderhållande behandling. En *azatiopridos (AZA)* på i genomsnitt 2–2,5 mg/kg kroppsvikt/dygn bör eftersträvas. Lägre doser har inte visat sig vara effektiva, möjligen med undantag i vissa subgrupper med nedsatt metaboliseringsförmåga. Den maximala dosen är individuell och begränsas i klinisk praxis av preparatets myelotoxiska effekt. En upptitrering av dosen under 2- 4 veckor fungerar oftast bra i praktiken. Det finns färre studier som specifikt har studerat *merkaptopurin (MP)* som underhållsbehandling, men tillgängliga data talar för att detta preparat har en effekt jämförbar med AZA och preparatet är därtill förstahandsalternativ vid AZA-intolerans (dosintervall 1–1,5 mg/kg/dygn).

Tiopuriner kan ur ett kliniskt perspektiv övervägas vid något av nedanstående tillstånd:

- Extensiv sjukdom, det vill säga när mer än 100 cm av mag-tarmkanalen är angripen
- Tidigt recidiv (inom tre månader)
- Frekventa recidiv (två eller fler per år)
- GCS-beroende sjukdom
- GCS-refraktär sjukdom (definitioner i Faktaruta 2, sida 17)

Metotrexat (MTX) är i svensk terapitradition ett andrahandsmedel och används till patienter som är intoleranta mot eller refraktära till tiopuriner. Standarddos vid induktionsbehandling är 25 mg intramuskulärt eller subkutant per vecka i 12–16 veckor, med efterföljande dosreduktion till 15 mg intramuskulärt eller subkutant per vecka som fortsatt underhållsbehandling vid uppnådd remission. Det finns ingen säkert påvisad effekt vid lägre doser eller vid peroral behandling.

Biologisk behandling, främst *TNF-hämmare i form av monoklonala antikroppar*, är ett alternativ i behandlingsarsenalen för de patienter med måttligt svår/svår sjukdom som inte svarat på, eller är intoleranta mot, traditionell immunmodulering. Såväl *adalimumab (ADA)* som *infliximab (IFX)* är godkända i Sverige för behandling av CD. Beroende på grad av sjukdomsaktivitet ges induktionsbehandling med ADA som subkutan injektion i doseringen 80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2, alternativt 160 mg vecka 0 och 80 mg vecka 2, samt därefter underhållsbehandling med 40 mg varannan vecka. IFX ges som infusion i dosen 5 mg/kg kroppsvikt vid vecka 0, 2 och 6 samt därefter som underhållsbehandling var 8:e vecka. Effekten av olika former av kombinationsbehandlingar är ofullständigt kända, liksom frågor om den totala behandlingstidens längd.

Antibiotika har i sig en svag antiinflammatorisk effekt men evidens saknas idag för att något av de på den svenska marknaden förekommande preparaten har en remissionsinducerande effekt. Symtomatisk korttidsbehandling under 1-2 veckor med metronidazol (400 mg × 2) alternativt ciprofloxacin (500 mg × 2) kan med fördel ges vid fistulerande CD, och särskilt vid perianal sjukdom.

Övriga läkemedel. De betydligt mindre studerade läkemedlen ciklosporin, takrolimus, everolimus, purinanaloger som tioguanin, immunmodulerare som mykofenolatmofetil respektive TNF-hämmare som talidomid kan utgöra alternativ för en liten grupp patienter men användningen bör begränsas till specialistcentra med särskild erfarenhet.

Målet med behandlingen av CD är att inducera komplett remission vid aktivt skov och att kunna behålla denna så länge som möjligt hos den enskilde patienten. För detta behövs en ingående kännedom om och ett optimalt användande av traditionella immunmodulerande läkemedel, liksom av nyare terapimöjligheter samt indikationerna för kirurgi, allt nödvändigt i den snabba utveckling av behandlingsstrategier som pågår vid inflammatorisk tarmsjukdom.

Använda förkortningar i dessa riktlinjer

5-ASA = 5-aminosalicylater, mesalazin

ADA = adalimumab

AZA = azatioprin

CD = Crohns sjukdom

GCS = glukokortikosteroider, ”steroider”

IBD = inflammatory bowel disease, inflammatorisk tarmsjukdom

IFX = infliximab

MP = merkaptopurin

MTX = metotrexat

SASP = sulfasalazin

TEN = total enteral nutrition

UC = ulcerös kolit

Nationella riktlinjer
LÄKEMEDELSBEHANDLING
VID CROHNS SJUKDOM
2012

BAKGRUNDSDOKUMENT

Författare

Sven Almer

Ragnar Befrits

Anders Eriksson

Jonas Halfvarson

Ulf Hindorf

Eva Lindberg

Robert Löfberg

Jan Marsal

Robert Saalman

INNHEÅLLSFÖRTECKNING		Sida
I	INLEDNING	8
II	KLINISK DIAGNOS OCH KLASSIFIKATION	9
III	SJUKDOMSAKTIVITET OCH BEHANDLINGSUTFALL	15
IV	BEHANDLING AV AKTIV SJUKDOM	18
V	UNDERHÅLLSBEHANDLING AV MEDICINSKT INDUCERAD REMISSION	24
VI	SÄRSKILDA ASPEKTER HOS BARN OCH UNGDOMAR	28
VII	KONCEPTION, GRAVIDITET OCH AMNING	34
VIII	APPENDIX: SPECIELLA TERAPIÖVERVÄGANDEN	40
IX	REFERENSER	51

I. INLEDNING

Denna behandlingsöversikt är framtagen av en arbetsgrupp utsedd av Svensk Gastroenterologisk Förening. Efter en inledande översikt kring diagnostik och klassifikation av CD följer praktiskt användbara definitioner av sjukdomsaktivitet och behandlingsutfall. Därefter presenteras medicinsk behandling av aktiv sjukdom samt underhållsbehandling men inte behandling efter tarmresektion eller av fistelsjukdom. Särskilda aspekter på behandling av barn och ungdomar ingår liksom behandling vid graviditet och amning.

Framställningen baseras huvudsakligen på det senaste ECCO-dokumentet (Dignass 2010), på aktuella genomgångar från British Society of Gastroenterology (Mowat 2011) och American College of Gastroenterology (Lichtenstein 2009, Khan 2011, Ford 2011, Talley 2011), på internationella samarbeten (van Asseldonk 2011, D'Haens 2011) samt Cochrane-analyser (Prefontaine 2009, 2010).

På svenska finns aktuella översikter i Läkemedelsboken (2011) och i Information från Läkemedelsverket (2012). På Svensk Gastroenterologisk Förenings hemsida (<http://www.svenskgastroenterologi.se/default2.htm>) finns nationella riktlinjer för Perianal Crohns sjukdom (2010), Nutritionsbehandling vid IBD (2010), Sviktande tarmfunktion (2010), Infektionsprofylax/komplikationer (2011) samt Komplicerad Crohns sjukdom (2012).

Den granskade litteraturen är svåröverskådlig av flera skäl. Dels rör det sig om artiklar publicerade under en lång tidsperiod och dels varierar inklusionkriterier och effektmått mellan studier och olika tidsperioder. Mellan översiktsartiklar och meta-analyser finns det metodologiska skillnader, t.ex. i urvalet av ingående studier. Dokumenten från ECCO och Cochrane-institutet är i viss mån mindre strikta i urvalet än den aktuella genomgången gjord av American College of Gastroenterology. Iögonfallande är också hur relativt få studier som gjorts av de immunmodulerande läkemedlen när man jämför med studier av aminosalicylater och de biologiska medlen.

Rekommendationerna är försedda med evidensgradering i enlighet med Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence, 2009 (www.cebm.net/index.aspx?o=1025). Evidensgraderna [E] går från 1 till 5, där en lägre siffra anger starkare evidens.

II. KLINISK DIAGNOS OCH KLASSIFIKATION

Crohns sjukdom (CD) beskrevs ursprungligen som ett tillstånd begränsat till ileum och associerat med stenoser eller fistlar. Successivt har sjukdomsbegreppet vidgats och idag vet vi att hela mag-tarmkanalen kan drabbas.

Kliniskt är CD en mycket heterogen sjukdom. Den debuterar ofta i unga år med en incidenstopp i 20-40 årsåldern och är jämnt fördelad mellan könen. Symtomen är beroende av sjukdomens lokalisation, karaktär, svårighetsgrad och eventuella samtidiga extraintestinala manifestationer. Kronisk diarré är det vanligaste symtomet, majoriteten av patienterna uppvisar även buksmärtor och/eller viktnedgång. Blod eller slemtillblandad avföring ses hos knappt hälften och cirka 10% av patienterna uppvisar vid diagnos samtidig perianal sjukdom.

Diagnosen baseras på en sammanvägning av anamnes, laboratorieprover, radiologiska och endoskopiska fynd, inklusive biopsier. Serologiska eller genetiska tester har idag inte någon plats i rutindiagnostiken. Det vida sjukdomsbegreppet försvårar ibland differentialdiagnostiken och hos cirka 10% av patienter med sjukdom begränsad till kolon kan man initialt ej säkert avgöra om det är CD eller ulcerös kolit (UC) [E3]. Denna undergrupp benämns ”obestämbart kolit” (engelskans IBD-U, unclassified). Diagnosen ”indeterminate colitis” förbehålls patienter vars resektat vid kolektomi ej kunnat differentialdiagnostiskt bestämmas vid histopatologisk bedömning.

En fenotypisk bestämning avseende sjukdomslokalisering och karaktär (’behaviour’) är av stor vikt vid val av terapi och för att kunna jämföra olika patientkohorter och behandlingsutfall från olika centra. I klinisk praxis bör man eftersträva att använda någon form av symtomskattning med ett etablerat aktivitetsindex.

Anamnes

Vid anamnes bör insjuknande, hereditet, rökning, epidemiologi, appendektomi, kräkningar, buksmärtor, feber, viktnedgång, nattliga symtom, behandling med antibiotika eller NSAID samt utlandsvistelse beaktas. Avföringens konsistens och frekvens samt eventuell blod- eller slemtillblandning efterhörs. Symtom som talar för extraintestinala manifestationer efterfrågas. Akut insjuknande, hög feber, föregående antibiotikabehandling eller utlandsvistelse talar i första hand för infektiös genes. Man bör tänka på att inflammatorisk tarmsjukdom kan debutera efter genomgången gastroenterit eller antibiotikakur. Hereditet för CD eller UC leder tankarna till inflammatorisk tarmsjukdom.

Status

Kroppundersökning bör omfatta allmän bedömning, puls, blodtryck, temperatur, vikt inklusive BMI-beräkning, värdering av bukstatus, perineum och rektum. Ledstatus och hudkostym värderas avseende förekomst av extraintestinala manifestationer.

Endoskopi

Vid misstanke om CD är ileokoloskopi med biopsier från ileum och segmentsvis från kolons olika delar förstahandsval [E1]. Vid sjukdom lokaliserad endast till kolon kan det hos upp till 10% av patienterna vara omöjligt att säkert skilja CD från UC [E3]. Tecken på sårbildande inflammation noteras, såsom förekomst av aftösa respektive ytliga och djupa sår.

Övre endoskopi är i rutinfallet knappast indicerat hos vuxna men bör på vida indikationer utföras hos barn [E3]. Videokapselendoskopi är av begränsat värde då ofta förändringar av oklar klinisk betydelse föreligger vid Crohns sjukdom, samt då undersökningen är kontraindicerad vid striktur (15-20% i oselektad population). Metoden har en hög sensitivitet men låg specificitet och användningen skall begränsas till patienter med hög misstanke på CD trots normal ileokoloskopi och normal tunntarmsundersökning (se nedan) [E3].

För gradering av endoskopiska förändringar finns olika index, t.ex CDEIS och CD-SES, vilka fr.a. används i kliniska prövningar. Enklare graderingsskalor finns, t.ex den som används i SWIBREG, det svenska IBD-registret. Ett begrepp som kommit i bruk vid läkemedelsstudier är 'mucosal healing', d.v.s. normaliserat utseende av slemhinnan.

Avbildande tekniker

Oavsett fynden vid ileokoloskopi bör samtliga patienter som utreds för misstänkt CD genomgå tunntarmsundersökning även i de fall man nått ileum. CT-enteroklysm och magnetresonans-tomografi (MRT) anses ha samma diagnostiska säkerhet, men med tanke på avsaknad av joniserande strålning bör i första hand MRT användas. Såväl med MR som CT visualiseras förutom tarmväggen även sjukdomskomplikationer. Utöver abscesser, stenoser och fistlar påvisas fibrolipomatös proliferation av mesenteriet till följd av inflammation, lymfadenopati samt peristaltikstörning sekundärt till aktiv inflammation eller kronisk fibros.

Den s.k. Sellink-passagen är passé och strålbekstrålningen vid denna är idag högre än den som erhålls vid CT-tunntarm.

Transabdominellt ultraljud är en värdefull tilläggs teknik för att värdera tarminflammation och komplikationer men kan underskatta utbredningen av aktiv inflammation. Leukocytskintigrafi med radioaktiv isotop är en säker metod för att påvisa respektive utesluta aktiv inflammation [E3] och kan i en och samma undersökning värdera såväl tunntarm som kolon. Metoden begränsas ibland av bristande anatomisk detaljinformation, fr.a. hos tarmresecerade patienter. Buköversiktsröntgen är indicerat vid misstanke på obstruktion/ileus eller perforation hos en svårt sjuk patient.

Histopatologisk bild

Vid endoskopisk undersökning bör biopsier tas från ileum samt segmentellt från kolon och rektum, då den histopatologiska bilden ofta är vägledande i differentialdiagnostiken gentemot UC respektive infektiös kolit. Det finns inga specifika histologiska markörer vare sig för CD eller för UC. Istället karakteriseras respektive sjukdom av en inflammatorisk reaktion med specifik distribution, karakteristika och strukturella förändringar. Fokal (diskontinuerlig) inflammation eller inflammation med fläckvis växlande grad av aktivitet tillsammans med fokala kryptiter, förändrad kryptstruktur, fissurer liksom epiteloïdcellsgranulom, som ej föreligger i anslutning till kryptskada, talar för CD [E3]. Sådana granulom kan dock inte påvisas hos mer än 40% av patienterna. Mindre granulom, s.k mikrogranulom, kan förekomma vid UC.

Praktisk användning av laboratorieprover vid Crohns sjukdom

Tecken på inflammatorisk aktivitet, anemi, vätskebrist och malnutrition bör värderas. *C-reaktivt protein (CRP)* är det blodprov som bäst korrelerar till grad av inflammatorisk aktivitet vid CD, men varken CRP eller något av de övriga blodproverna är tillräckligt specifika gentemot UC eller infektiös enterokolit. Ett kvarstående förhöjt CRP-värde >20 mg/L vid CD i klinisk remission är en riskmarkör för ett kommande recidiv [E3]. *ALP* och *ALAT* bör ingå i utredningen av varje patient med misstänkt IBD. Förhöjda värden kan tala för en samtidig primär skleroserande kolangit

Fecesodling inklusive *clostridium difficile*-test bör alltid inkluderas i utredningen för att utesluta infektiös genes. Vid symtomdebut i samband med utlandsvistelse bör även undersökning av *cystor och maskägg* övervägas. Likaledes bör fecesundersökning inkluderas vid svårt skov av CD då samtidig förekomst av *Clostridium difficile*-enterit kan föreligga.

Tabell 1. Laboratorieprover vid Crohns sjukdom

Utredning av misstänkt Crohns sjukdom

CRP

Blodstatus

Albumin, ALP, ALAT

Fecesodlingar

Eventuellt F-kalprotektin

Värdering av inflammatorisk aktivitet vid etablerad sjukdom

CRP

Blodstatus

Albumin

F-kalprotektin

Fekalt kalprotektin kan användas för att värdera grad av inflammatorisk aktivitet i magtarmkanalen och är mer tillförlitligt vid sjukdom i kolon än i tunntarm. Detta prov är inte specifikt för inflammatorisk tarmsjukdom utan förhöjda värden ses även vid gastroenterit, NSAID-intag, divertikulit och koloncancer. Vid etablerad CD är F-kalprotektin värdefullt för att följa förändringar i sjukdomsaktiviteten.

Sjukdomslokalisering

Med ileocekal lokalisering avses inflammation begränsad till distala 30 cm av terminala ileum, cecum samt en begränsad del av kolon ascendens. CD kan också vara begränsad till enbart kolon eller till ett eller flera tunntarmssegment. En kombination av flera lokaler är vanligt förekommande. Med extensiv sjukdom avses angripna tarmsegment om sammanlagt minst 100 cm, oavsett lokalisering.

Komplikationer

Extraluminala manifestationer är kliniskt betydelsefulla tillstånd. *Penetrerande sjukdom* är en vanlig klinisk variant och innebär att en fistelförbindelse etableras mellan två tarmsegment eller mellan ett tarmsegment och annat organ eller resulterar i abscessbildning. *Perianal fistelsjukdom*, vanligen förbindelse mellan rektum eller distal tjocktarm och perianala hudytan, förekommer hos upp till 20% av samtliga patienter någon gång under sjukdomsförloppet.

Andra extraintestinala manifestationer, varav många av autoimmun karaktär, är ledengagemang (*pelvospondylit/sacroiliit, artrit, entesit*), hudengagemang (*erytema nodosum, pyoderma gangrenosum*), ögonkomplikationer (*episclerit, irit, uveit*) samt primär *skleroserande kolangit*. Vid akuta skov är risken för *tromboembolism* ökad. *Malabsorption* av gallsalter samt vitamin B12-brist är vanligt vid omfattande tunntarmsengagemang och efter tunntarmsresektion. En ofta tyst komplikation efter resektion är *njurstensutveckling* orsakad av oxalatöverskott.

Klassifikation

CD är vanligen begränsad till tarmlumen, s.k. luminal sjukdom. Hos många patienter kompliceras sjukdomen av strikturbildning och fistelutveckling. För att standardisera klassifikationen av CD har den s.k. Montreal-klassifikationen utarbetats. Denna tar hänsyn till ålder vid insjuknande samt sjukdomens lokalisation och karaktär ("behaviour"). Montreal-klassifikationen kan användas för att karaktärisera en patient såväl vid sjukdomsdebut som senare i sjukdomsförloppet. Många patienter får över tid en mer komplex sjukdomsbild och går från luminal till strikturerande och/eller penetrerande sjukdom.

Tabell 2. Montreal-klassifikationen av Crohns sjukdom

<u>Ålder vid diagnos</u>	
A1	≤ 16 år
A2	mellan 17 och 40 år
A3	> 40 år
<u>Lokalisation</u>	
L1	Ileal, inkluderar ileocekal lokalisation
L2	Kolon
L3	Ileo-kolisk
L4	Övre GI-kanalen *
<u>Karaktär ("behaviour")</u>	
B1	Icke-strikturerande, icke-penetrerande; "luminal sjukdom"
B2	Strikturerande
B3	Penetrerande
p	Perianal sjukdom*
*L4 och p är tilläggsbeteckningar som kan användas tillsammans med respektive lokalisation och karaktär	

III. SJUKDOMSAKTIVITET OCH BEHANDLINGSUTFALL

Aktiv sjukdom

Sjukdomsaktiviteten kan vara kontinuerlig, s.k. kronisk aktiv CD, eller skovvis återkommande med omväxlande aktiva och lugna perioder. Utan skarpa gränser indelas CD kliniskt ofta i lindrig, måttlig och svår sjukdom.

Ett kliniskt anpassat aktivitetsindex är det s.k. *Harvey-Bradshaw Activity Index* (HBI) som värderar det senaste dygnets sjukdomsaktivitet efter ett poängsystem (0-21 poäng). Detta index är enkelt att använda i rutinsjukvård och bör bli allmänt spritt inom vården.

Faktaruta 1. Harvey-Bradshaw Activity Index, HBI

<u>Parameter</u>	
Antal lösa avföringar/dag respektive natt	1 poäng för varje lös avföring
Buksmärta	0-3 poäng
Allmänt välbefinnande	0-4 poäng
Förekomst av bukresistens	0-3 poäng
Extraintestinala symtom	1 poäng för varje symtom
<u>Indelning av sjukdomsaktivitet</u>	
Remission <5 poäng	
Lindrig aktivitet 5-7 poäng	
Måttlig aktivitet 8-16 poäng	
Uttalad (svår) aktivitet >16 poäng	

Ett äldre och i forskningssammanhang oftare använt aktivitetsindex omfattande en veckas registrering är *Crohn's disease activity index* (CDAI) där <150 poäng anses som remission, lindrig sjukdom 150-220 poäng, måttlig 220-450 poäng och ett värde >450 poäng definieras som svår sjukdom.

Ett gemensamt problem med dessa index är att de samtidigt värderar olika parametrar, varav flera som allmänt välbefinnande och buksmärta är subjektiva och inte entydigt relaterade till

pågående aktiv inflammation. Likaså kan olika manifestationer av sjukdomen – inflammatorisk aktivitet, fistlar eller strikturer, samt symtom efter kirurgi (dysmotorik, diarré) – väga olika tungt i uträkningen varför dessa index inte tillförlitligt återger aktuell inflammationsaktivitet åtkomlig för medicinsk behandling.

Faktaruta 2. Sjukdomsaktivitet vid Crohns sjukdom

Lindrig sjukdomsaktivitet

Patient utan allmänpåverkan eller intorkningstecken som saknar eller har minimal viktförlust, kan inta föda per oralt och inte har obstruktionssymtom. Dessutom skall det inte föreligga palpabel bukresistens och laboriemässigt skall CRP inte kraftigt överstiga övre referensintervallet. HBI 5-7 poäng.

Måttlig sjukdomsaktivitet

Patient som är måttligt allmänpåverkad, har milda buksmärter, eventuellt lätt temperaturstegring, samt måttligt stegrade inflammationsparametrar och lätt anemi. HBI 8-16 poäng.

Svår sjukdomsaktivitet

Patient med kraftig allmänpåverkan som kakexi, buksmärta, feber samt tydlig ökning av inflammationsparametrar och kvarstående besvär trots intensiv behandling. Symtom kan också tillkomma p.g.a. utveckling av komplikationer som obstruktion och abscess. Besvärande diarréer dominerar ofta sjukdomsbilden. HBI >16 poäng.

”Remission” = Lugn sjukdom

Ofta är det inte möjligt att uppnå fullständig symtomfrihet, i synnerhet inte efter långvarig sjukdomsduration eller efter tarmresektion. Praktiskt kan remission betecknas som en välmående patient med normal avföringsfrekvens, utan sjukdomshinder i dagliga aktiviteter, och normala laboratorieresultat. HBI <5 poäng eller CDAI <150 poäng.

Faktaruta 2. Sjukdomsaktivitet vid Crohns sjukdom (forts)

”Respons” = Behandlingssvar

Samlat överbägende av klinisk förändring vid given behandling; ofta ingår flera komponenter av varierande svårighetsgrad i sjukdomsbilden och vald behandling leder inte alltid till samtidig förbättring av dessa. En minskning av HBI ≥ 3 poäng eller av CDAI med ≥ 100 poäng kan definieras som klinisk respons.

Recidiv = Återfall, skov

Återkomst av symtom hos patient som har varit i remission. Bör helst verifieras endoskopiskt, laboratoriemässigt och/eller röntgenologiskt. En vanligt använd gräns för recidiv brukar vara en ökning av HBI med >3 poäng eller av CDAI >70 poäng; alternativt CDAI >150 poäng.

Tidigt recidiv

Tiden mellan manifest remission och symptomförvärring är mindre än 3 månader

GCS-beroende sjukdom

GCS-beroende sjukdom föreligger hos en patient där tillstötande CD-komplikationer uteslutits, och som antingen

- försämras vid prednisolondoser under 10 mg/dag (budesonid <3 mg/dag) inom 3 månaders efter insatt behandling, eller
- får recidiv inom 3 månader efter utsättning av GCS, s.k. tidigt recidiv.

Detta förutsätter att behandlingen varit minst 10 mg prednisolon dagligen under minst 3 månader. *Behandlingsmålet för samtliga patienter ska vara steroidfri remission* och att i normalfallet GCS-behandling kan avslutas inom 3-4 månader.

GCS-refraktär sjukdom

Aktiv sjukdom där höga doser prednisolon (30 - 50 mg dagligen) inte leder till remission under 4 veckors behandling.

IV. BEHANDLING AV AKTIV SJUKDOM

Valet av behandling vid CD grundar sig på en sammanvägd bedömning av tidigare sjukhistoria, genomgångna operationer, inflammationsaktivitet, lokalisation, förekomst av komplikationer samt uteslutande av annan bakomliggande orsak (t.ex. infektion, gallsaltsmalabsorption, dysmotilitet). Man får inte glömma att en betydande andel ($\geq 40\%$) av patienter med CD, någon gång under sjukdomstiden, genomgår ett eller flera kirurgiska ingrepp p.g.a. sin tarmsjukdom [E3].

I litteraturen finns stöd för att närmare 20 - 30% av CD-patienter med lindriga eller diffusa symtom går i remission vid placebobehandling, varför avvaktande med läkemedelsbehandling i enstaka fall kan vara ett alternativ vid denna kliniska bild. Många av de läkemedel som används vid CD är behäftade med biverkningar varför terapeutisk nytta skall vägas mot potentiella risker. Man bör emellertid vara konsekvent i sin behandlingsstrategi och i de fall patienten är intolerant mot, eller inte har tillräcklig effekt av ett läkemedel, aktivt prova nästföljande alternativ. Allt fler data talar för betydelsen av ett aktivt förhållningssätt tidigt i sjukdomsförloppet. I Sverige går vi alltmer mot en så kallade *rapid step up-strategi*. Denna innebär att patienter blir föremål för ställningstagande till behandling med TNF-hämmare inom cirka sex månader från diagnos om de fortsatt har aktiv sjukdom trots optimerad immunmodulering (tiopuriner, MTX) eller är intoleranta mot kortikosteroider och/eller immunmodulerare [E5].

Det finns en del långtidsdata (>24 månader) som talar för att en mera ”aggressiv behandling” leder till ett minskat behov av kirurgiska ingrepp. Oavsett vilken behandlingsstrategi man väljer är det av stor vikt att CD-patienter med aktiv och/eller komplicerad sjukdom tidigt blir föremål för gemensam bedömning av gastroenterologer och kirurger i nära samarbete, gärna inom ramen för multidisciplinära konferenser.

Behandlingsalternativ med utgångspunkt från lokalisation och aktivitet

Ileocekal lokalisation - Lindrig CD-aktivitet

Budesonid 9 mg under 8-10 veckor är ett rimligt förstahandsalternativ [E2] p.g.a. substansens frisättning och en mer gynnsam biverkningsprofil än motsvarande GCS-behandling. Man kan förvänta sig en remissionsfrekvens på upp till 60 %. Vid användande av prednisolon visar sammanställningar en högre remissionsfrekvens, ytterligare cirka 10% [E2].

En meta-analys (Cochrane) visar en minimal förbättring med 4 gram 5-ASA dagligen jämfört med placebobehandling [E1]. Lägre doser av 5-ASA behandling kan inte generellt rekommenderas vid lindrig ileocekal CD. Det finns inga övertygande hållpunkter för att 5-ASA behandling, som tillägg till GCS-behandling medför någon positiv vinst i syfte att uppnå remission. Med hänvisning till bieffekter och compliance-problem kan kausal CD-behandling med antibiotika (metronidazol, ciprofloxacin) ensamt, eller i kombination med 5-ASA och/eller nutritiv terapi inte rekommenderas vid lindrig ileocekal CD [E1].

Ileocekal lokalisation - Måttlig CD-aktivitet

Peroral behandling med budesonid 9 mg under 8-10 veckor eller prednisolon (initialt 30-60 mg dagligen med successiv nedtrappning) är vanligen tillräckligt för att uppnå klinisk remission [E1]. Vid behandling med högdos prednisolon (1 mg per kg kroppsvikt) under 7 veckor uppnås remission hos drygt 90% av patienterna [E2], men biverkningsfrekvensen är då oacceptabelt hög.

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

Vid recidiv eller till GCS-beroende patienter, bör initialt kombinerad behandling med GCS och immunmodulering övervägas. Om man med denna behandling inte uppnått ett tillfredsställande resultat inom 4 månader, kan biologisk behandling ges (se nedan "Ileocekal lokalisation - Svår CD-aktivitet"). Tarmresektion bör alltid tidigt finnas med i diskussionen om behandling för denna grupp av patienter; ett tidigt kirurgiskt ingrepp är sannolikt förenat med en bättre prognos och mindre komplikationsrisk än ett sent kirurgiskt ingrepp. Även om en direkt jämförelse mellan primär resektion och läkemedelsbehandling saknas, ger tillgängliga data inte belägg för att riskerna skulle vara större vid kirurgi än med medicinsk behandling. Uppnådd remission efter kirurgi bibehålls hos 80 % av patienterna efter 5 år och hos knappt hälften efter 10 år, ett kliniskt utfall fullt jämförbart med det som läkemedelsbehandling åstadkommer.

Ileocekal lokalisation - Svår CD-aktivitet

Oftast behöver patienten vid detta tillstånd vårdas inneliggande och vanligen används då intravenös behandling med högdos GCS [E1]. Tillägg av tiopuriner ger en långsamt insättande GCS-sparande effekt och kan övervägas redan vid en initialt aggressiv sjukdomsdebut, samt bör därtill ges vid recidivbenägenhet [E5]. Vid intolerans mot eller otillräcklig effekt av tiopuriner kan MTX som intramuskulär eller subkutan injektion i dosen 25 mg per vecka vara ett alternativ [E3].

Till patienter med recidiv, GCS-beroende eller GCS-refraktär sjukdom, med eller utan samtidig immunmodulering, bör kirurgisk intervention alternativt biologisk behandling i form av IFX eller ADA erbjudas [E1]. Till stöd för beslut bör man väga in förekomst av prognostiska riskfaktorer för komplicerad och aggressiv sjukdom såsom tidig sjukdomsdebut <40 år, och fr.a. <16 år, GCS-behov vid insjuknandet, förekomst av extensiv sjukdom samt perianala manifestationer. Indikation för antibiotika finns endast om en septisk komponent eller abscess föreligger.

Faktaruta 3. Prognostiska riskfaktorer för komplicerad och aggressiv Crohns sjukdom

Tidig sjukdomsdebut <40 år, och fr.a. <16 år
Behov av GCS vid insjuknandet
Förekomst av extensiv sjukdom, sammanlagt >100 cm av mag-tarmkanalen inflammerad
Förekomst av utbredda, djupa sår i kolon
Perianala manifestationer
Rökning

Kolonlokalisering - Lindrig, måttlig och svår CD-aktivitet

Peroralt SASP (4 gram/dag) kan prövas vid lindrig-måttligt aktiv kolon-CD [E1] men användningen begränsas ofta av biverkningar vid denna höga dos. Indikationen för användning av SASP ökar om patienten samtidigt har ledsjukdom. Studier med 5-ASA-preparat upp till 4 gram dagligen har inte visat effekt vid kolonlokalisering. Vid aktiv distal kolonsjukdom är inte heller nyttan av lokal 5-ASA-behandling övertygande visad.

Monoterapi med metronidazol (10-20 mg/kg/dag) har ej någon påvisad remissionsbevarande effekt. Adjuvant behandling kan dock övervägas till utvalda patienter.

GCS är effektiva vid alla aktivitetsstadier av CD lokaliserad till kolon [E1]. Vid aktiv distal sjukdom kan lokal GCS-behandling prövas. Hos patient med recidiv, eller hos patient med utbredd kolonsjukdom, rekommenderas tidigt insättande av immunmodulering. Vid behandlingsrefraktär, recidiverande sjukdom trots immunmodulering bör biologisk behandling [E1] eller kolonresektion övervägas. Denna kan göras som en begränsad resektion ifall högst en tredjedel av kolon är angripen.

Extensiv tunntarmslokalisering

Extensiv tunntarmssjukdom är ett högrisktillstånd för komplikationer med fr.a. malnutrition och strikturbildning. I dessa, ofta komplicerade fall, bör ett mycket aktivt förhållningssätt tillämpas med beslut tidigt i förloppet angående utökad behandling. Prognosen är ofta dålig vid ett aggressivt kliniskt förlopp.

Vid tunntarmslokalisering är i princip alla grader av sjukdomsaktivitet aktuella för systemisk tillförsel av GCS [E5]. Ett tidigt övervägande bör göras angående insättande av immunmodulering och/eller biologisk behandling [E5]. Kirurgi blir ofta aktuell och bör diskuteras tidigt i förloppet för dessa patienter. Värdering angående behov av nutritionsstöd bör ske kontinuerligt.

Esofageal och gastroduodenal sjukdom

CD i esofagus, ventrikel och/eller duodenum är tämligen ovanlig, men indikerar ofta utbredd och svår sjukdom. Det saknas randomiserade behandlingsstudier vid dessa lokaliseringer varför rekommendationerna har låg evidensgrad.

Behandlingen blir vanligen den som används vid extensiv tunntarmssjukdom, d.v.s. systemiska GCS med tidig insättning av immunmodulering och/eller biologisk behandling. Trots avsaknad av evidens används dessa läkemedel ofta i kombination med protonpumpshämmare [E5]. Vid obstruktiva symtom kan endoskopiska dilatationer eller kirurgi aktualiseras.

Behandlingsalternativ med utgångspunkt från förlopp och uppträdande vid CD

Vid recidiv kan det tyckas rimligt att ge samma terapi som patienten initialt svarat på, men andra faktorer som patientens inställning, erfarenhet och behandlingsföljsamhet, läkemedlens biverkningsprofil och tid till effekt behöver också vägas in. Ett tidigt recidiv efter ett skov, samt recidiv under pågående förebyggande medicinering, utgör tecken på en mer aggressiv sjukdom vilket påverkar terapival liksom beslut om eventuell kirurgi.

Tidigt recidiv

Hos patienter med ett tidigt recidiv (<3 månader) efter föregående skov, bör i första hand immunmodulering med tiopuriner (eller MTX) övervägas. Biologisk behandling kan komma ifråga särskilt hos patienter med observerat/förväntat aggressivt förlopp eller med manifest eller hotande komplikation [E3].

GCS-beroende CD

Patienter med GCS-beroende CD bör behandlas med tiopuriner [E1] alternativt MTX med eller utan samtidig TNF-hämmarbehandling. Tiopuriner anses av de flesta vara förstahandsval för denna patientgrupp. Med hänsyn tagen till sjukdomens förlopp och lokalisation bör alltid möjligheten till kirurgi vägas in som alternativ.

Biologisk behandling är ett rimligt alternativ vid terapivikt under immunmodulering i de fall kirurgi inte anses lämplig eller önskvärd [E1]. Vid initialt behandlingssvar med TNF-hämmare kan fortsatt underhållsbehandling med samma preparat vara tillrådligt [E1]. Det finns studier som ger stöd för bättre effekt av kombinationsterapi, åtminstone hos dem som inte tidigare behandlats med AZA och TNF-hämmare. Mekanismen kan vara såväl en genuint additiv effekt på sjukdomsaktiviteten, som en följd av minskad antikropps bildning. En viktig faktor att ta hänsyn till är hur biverkningsrisken påverkas av mono- respektive kombinationsterapi.

Hos patienter för vilka tidigare behandling med immunmodulerande läkemedel har fallerat, är det oklart ifall kombinationsbehandling med TNF-hämmare och immunmodulerande medel är bättre än TNF-hämmare som monoterapi.

GCS-refraktär CD

Behandlingen vid GCS-refraktär CD liknar behandlingsstrategin vid GCS-beroende sjukdom. Vid refraktär sjukdom bör annan genes än enbart inflammation övervägas innan andra åtgärder vidtas. Komplikationer i form av striktur, abscess, infektioner, t.ex. clostridieöverväxt skall först åtgärdas. Vid säkerställd aktiv inflammation skall TNF-hämmare ges [E1]. Kombinationsbehandling med tiopurin eller MTX bör ges till immunmodulerar-naiva patienter. Kirurgi ska tidigt och aktivt övervägas vid GCS-refraktär sjukdom. I avsaknad av infektiösa komplikationer har såväl immunmodulering som biologisk terapi kommit att få en allt viktigare roll när kirurgi anses olämpligt eller är oönskat av patienten.

V. UNDERHÅLLSBEHANDLING AV MEDICINSKT INDUCERAD REMISSION

Ungefär hälften av patienterna med CD får ett återfall året efter ett skov [E1]. De patienter som varit i remission minst ett år har en lägre risk för återfall jämfört med dem som haft ett skov under det föregående året. GCS-behandlade patienter har en högre risk för återfall eller för att utveckla GCS-beroende under det kommande året, vilket nog avspeglar sjukdomens svårighetsgrad snarare än behandlingseffekten. Såväl rökning som stegrade inflammatoriska markörer är förknippade med en ökad risk för återfall [E2]. Rökare bör uppmanas till rökstopp.

Faktaruta 4. Riskfaktorer kopplade till risk för recidiv vid Crohns sjukdom [E2]

- Låg ålder (≤ 25 år)
- Kort intervall (≤ 6 mån) sedan föregående skov
- Lång sjukdomsduration (>5 år)
- Kolonengagemang

Patienter med två eller flera av dessa faktorer har en ökad risk för återfall inom 24 månader. Vid tre eller fler samtidiga faktorer är risken 65%.

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

- 1) sjukdomsförlopp, d.v.s. initial presentation, frekvens och svårighetsgrad av återfall,
- 2) effekt och tolerans av tidigare behandlingar,
- 3) sjukdomslokalisering, samt,
- 4) tidigare tarmresektioner.

Vid förstagångsinsjuknandet

Att avstå från initial underhållsbehandling kan vara ett alternativ för vissa patienter, vid t.ex. lindrig sjukdom [E2].

Även om 5-ASA preparat under lång tid använts som underhållsbehandling vid CD finns det inga övertygande bevis för att denna behandling är effektiv [E1]. Med tanke på den höga risken för återfall och GCS-beroende är tiopuriner att föredra när remission har åstadkommit med systemiska GCS. Det finns få studier som specifikt har studerat MP som underhållsbehandling, men man kan utgå från att MP har en effekt jämförbar med AZA och MP är därtill förstahandsalternativ vid AZA-intolerans [E3].

Metotrexat (MTX) är ett andrahandsalternativ och bör ges som veckovis intramuskulär (eller subkutan) injektion på grund av sämre effekt och hög frekvens biverkningar vid peroralt intag. Kontrollerade långtidsstudier saknas, men tillgängliga data talar för en avtagande effekt med tiden. MTX och AZA visade sig i en liten studie likvärdiga att under en 6-månaders period bibehålla GCS-inducerad remission hos tiopurinnaïva patienter. Sammantaget är MTX ett läkemedel som kan användas till patienter som antingen intoleranta eller refraktära till tiopuriner med tanke på sin högre biverkningsfrekvens samt teratogenicitet. En översikt av svenska erfarenheter av MTX-behandling hos barn har nyligen publicerats.

Recidiv vid ileocekal sjukdom

Tiopuriner ska övervägas som tillägg under GCS-behandling vid frekventa återfall. Det är däremot inte visat att GCS (inklusive budesonid) är effektiva även om variabel dosering av budesonid erfarenhetsmässigt kan förlänga tiden i remission. Långtidsbehandling med GCS är förknippat med oacceptabla biverkningar, speciellt osteoporos [E1]. Resektion skall alltid övervägas som en möjlighet vid upprepade recidiv [E4].

Recidiv vid extensiv sjukdom

För patienter med extensiv sjukdom rekommenderas tiopuriner som underhållsbehandling [E1]. Kirurgi kan bli aktuell vid avgränsad inflammation och/eller stenoserade tarmavsnitt [E3].

Recidiv under pågående tiopurinbehandling

Patienter som får återfall under pågående behandling med AZA eller MP bör utvärderas avseende följsamhet till behandlingen och få sina doser optimerade. Detta kan innebära att högre doser än brukligt ges eller att man byter tiopurinpreparat. Monitorering av tiopurinmetaboliter (TGN, meTIMP) kan vara av klinisk nytta i denna situation [E3]. Om fortsatt utebliven effekt eller uppträdande av biverkningar trots optimering av behandlingen, bör byte till MTX [E4] eller TNF-hämmare [E3] övervägas. Kirurgi kan vara ett behandlingsalternativ vid lokaliserad sjukdom [E3].

Efter remission uppnådd med TNF-hämmare

IFX i dosen 5 mg/kg givet var 8:e vecka eller ADA i dosen 40 mg givet varannan vecka, är effektivt som underhållsbehandling för att behålla remission hos patienter som *svarat på induktionsbehandling* med respektive läkemedel [E1]. Om patienten svarat på induktionsbehandlingen inom 12 veckor kan därför underhållsbehandling med TNF-hämmare åtminstone upp till ett år diskuteras.

Det saknas direkt jämförande studier mellan olika TNF-hämmare såväl vid induktions- som vid underhållsbehandling av CD, men i praktiken kan man räkna med att de effektmässigt är likvärdiga [E5]. Vid fungerande underhållsbehandling med IFX rekommenderas inte byte till ADA då detta kan leda till försämrade långtidskontroll av sjukdomen [E2].

En avtagande behandlingseffekt över tiden (~10% per behandlingsår) har observerats vid behandling med TNF-hämmare. En dosökning av IFX till 10 mg/kg, alternativt ett minskat dosintervall ned till som lägst var 4:e vecka, medför i praktiken alltid ny respons [E3], dock av varierande längd. Hos patienter som förlorar effekt över tid med ADA kan remission ofta nås genom att dosen temporärt ökas till 40 mg varje vecka [E3]. Tiopuriner kan användas i kombination med TNF-hämmare, men tiopurinbehandling kan även användas som monoterapi hos tiopurinnaïva patienter. Hos patienter för vilka tidigare behandling med immunmodulerare fallerat, är det oklart ifall kombinationsbehandling med TNF-hämmare och immunmodulerande medel är bättre än enbart TNF-hämmare som monoterapi.

Hur länge skall underhållsbehandlingen fortgå?

För patienter i remission med tiopuriner som underhållsbehandling, kan man överväga att avsluta behandlingen efter fyra år i fullständig remission [E2], med beaktande av att det finns en hög risk för återfall (>50% efter 3 år) oberoende av hur lång tid patienten varit i remission. Reintroduktion av en tiopurin fungerar i de flesta fall vid nytt recidiv.

Frågan om behandlingstidens längd med TNF-hämmare är föremål för diskussion. Alltifrån livslång behandling till utsättningsförsök hos patienter som varit i klinisk remission under minst 1 år har föreslagits. Visst stöd finns för att sätta ut TNF-hämmare hos patienter som samtidigt står på AZA och varit i klinisk remission i minst sex månader samt där biokemiska och endoskopiska tecken på inflammatorisk aktivitet saknas [E3]. Patienter, för vilka tidigare optimerad behandling med immunmodulerare har fallerat, bör vara i stabil klinisk, biokemisk och endoskopisk remission och ha behandlats i åtminstone ett år med TNF-hämmare innan ett utsättningsförsök görs. För patienter som inte tidigare behandlats med immunmodulerande läkemedel, kan eventuell utsättning av TNF-hämmare övervägas tidigare, så kallad ”bridging”. En betydande andel av de patienter som får underhållsbehandling med TNF-hämmare återfaller i aktiv sjukdom vid utsättningsförsök och verkar behöva behandling med TNF-hämmare under flera år.

Patienter som fortsätter att röka samt de med tecken på endoskopisk inflammation har en ökad risk för återfall [E3].

Inga rekommendationer kan ges avseende behandlingens längd med andra TNF-hämmare eller MTX, även om fortsatt behandling med dessa läkemedel får övervägas mot bakgrund av patientens sjukdomshistoria. Det finns data som visar att majoriteten av patienter som går i remission med ADA bibehåller denna i upp till 3 år med fortsatt behandling.

VI. SÄRSKILDA ASPEKTER HOS BARN OCH UNGDOMAR

Upp till 25% av alla IBD-patienter insjuknar under barn- och ungdomsåren. Symtombild, utredning, behandling och uppföljning av CD hos barn och ungdomar har många likheter med vuxna men det finns några väsentliga skillnader man bör ta hänsyn till vid pediatrik Crohn-sjukdom.

Hos barn har sjukdomen ofta ett mer aggressivt förlopp inkluderande ett utbrett kolonengagemang. Barn med insjuknande i CD drabbas av en kronisk tarminflammation under pågående tillväxtfas, vilket kräver särskild uppmärksamhet avseende längd/viktavvikelse, pubertetetsutveckling och näringstillstånd. Den längdtillväxt man missar i puberteten kan aldrig tas igen! Vad gäller terapi har nutritionsbehandling en större plats än på vuxensidan p.g.a. tillväxtaspekter och möjligen en tydligare dokumenterad anti-inflammatorisk effekt hos barn. Precis som hos vuxna patienter är det av stor vikt att tidigt involvera kirurger med erfarenhet av pediatrik IBD. Angående ingående beskrivning och referenser hänvisas till vårdprogram: www.blf.net/gastro/vardprogram.

Symtombild

Många barn och särskilt tonåringar, berättar inte gärna om sina symtom vilket ibland gör att de söker sent med fördröjd diagnos som följd. Det kan till exempel vara känsligt för en tonåring att redogöra för avföringens utseende och konsistens. Viktnedgång och avmagring är liksom hos vuxna allvarliga tecken. Att analysera en tillväxtkurva och värdera pubertetsstatus kan ge värdefull information. Avplanande längdtillväxt/viktdeviation och/eller försenad pubertetetsutveckling kan vara de enda symtomen på CD hos barn och ungdomar [E5].

Utredning

Barn har oftare än vuxna kolonengagemang vid CD och den för vuxna typiska ileocekala utbredningen ses inte lika ofta [E3]. Detta kan bidra till att det hos barn kan vara särskilt svårt att differentiera mellan CD och UC.

Även vid utbredd sjukdom kan barn och ungdomar ha diskret påverkan av de inflammatoriska parametrarna i blodet. F-kalprotectin kan i många fall vara vägledande. Endoskopisk utredning och visualisering av tunntarm följer riktlinjerna för vuxna. När det gäller dessa undersökningar måste särskild hänsyn tas till barnets ålder och förmåga att förstå varför de görs. Ileokoloskopi och gastroskopi utförs vanligen i narkos. MR-undersökning är att föredra vid utredning av tunntarmsengagemang. Men yngre barn (<10 år) kan ha svårt att klara av

MR-undersökning. Hos barn bör man beakta stråldoser vid visualisering av tarmen med tunntarmspassage eller CT-tunntarm och därför i möjligaste mån undvika dessa undersökningar. Videokapselendoskopi kan bli aktuellt vid kvarstående misstanke om Crohn-sjukdom när övriga undersökningar varit negativa.

Behandling

Målsättningen med behandlingen är att sträva efter:

- Att uppnå och bibehålla klinisk, endoskopisk och histologisk remission
- Normal tillväxt och pubertet
- God livskvalitet

Farmakologisk behandling

Indikationer och kliniska överväganden skiljer sig inte från riktlinjer för vuxna mer än på några punkter.

1. Läkemedel till barn doseras alltid per kg kroppsvikt eller per m² kroppsyta, se tabell nedan.
2. En större försiktighet vid användandet av TNF-hämmare till barn jämfört med vuxna beroende på associationen till hepatospleniskt T-cellslymfom hos barn och ungdomar med CD.
3. Behandlingen av barn baseras på betydligt färre kontrollerade studier än hos vuxna och rekommendationerna är därför ofta av erfarenhets- och konsensusart efter avvägning utifrån vuxenstudier.

Tabell 3. Farmakologisk behandling av Crohn-sjukdom i tunntarm och tjocktarm

Utbredning	Substans	Läkemedels-namn	Aktiv sjukdom	Underhålls-behandling
Jejunum/ Proximala ileum	5-ASA	Pentasa [®]	50-100 mg/kg/d*, max 4 g/d	50-70 mg/kg/d*, max 4 g/d
	prednisolon	Prednisolon [®]	1-2 mg/kg/d, max 60 mg	Lägsta möjliga dos
	tiopuriner	Azatioprin [®] , Imurel [®] Puri-Nethol [®]	2 mg/kg/d 1 mg/kg/d	2 mg/kg/d 1 mg/kg/d
	metotrexat	Metoject [®] Methotrexate [®]	15-17 mg/m ² /vecka sc.	12-15 mg/m ² /vecka sc. eller im.
	TNF-hämmare	Remicade [®] Humira [®]	Se FASS**	Se FASS**
Distala ileum/kolon	5-ASA	Pentasa [®] Asacol [®] Salofalk [®] Dipentum [®] Colazid [®]	50-100 mg/kg/d* max 4 g/d	50-70 mg/kg/d*, max 4 g/d
	sulfasalazin	Salazopyrin [®]	60-80 mg/kg/d, max 4 g/d	40-60 mg/kg/d
	prednisolon budesonid	Prednisolon [®] Entocort [®] Budesonid [®]	1-2 mg/kg/d, max 60 mg 3-9 mg/d***	Lägsta möjliga dos
	tiopuriner	Azatioprin [®] , Imurel [®] Puri-Nethol [®]	2 mg/kg/d 1 mg/kg/d	2 mg/kg/d 1 mg/kg/d
	metotrexat	Metoject [®] Methotrexate [®]	15-17 mg/m ² /vecka sc.	12-15 mg/m ² /vecka sc.
	TNF-hämmare	Remicade [®] Humira [®]	Se FASS**	Se FASS**

* Högre dos än som rekommenderas i FASS

** Remicade[®] har indikation enligt FASS från 6 år. Humira[®] har ingen barnindikation men används ändå i särskilda fall.

*** Budesonid-doser finns i FASS enbart angivna för vuxna och kan behöva justeras beroende på kroppsvikt.

Tabell 4. Farmakologisk behandling av Crohn-sjukdom med perianal utbredning

	Substans	Läkemedels-namn	Behandling vid aktiv sjukdom	Underhålls-behandling
Perianal utbredning* (fistel/abscess)	metronidazol	Elyzol [®] Flagyl [®]	15-20 mg/kg/d	10 mg/kg/d (max. 800 mg/d)
	ciprofloxacin	Ciproxin [®]	20 mg/kg/d	20 mg/kg/d
	tiopuriner	Azatioprin [®] , Imurel [®] , Puri-Nethol [®]	2 mg/kg/d 1 mg/kg/d	2 mg/kg/d 1 mg/kg/d
	metotrexat	Metoject [®] Methotrexate [®]	15-17 mg/m ² /vecka sc. eller im.	12-15 mg/m ² /vecka sc. eller im.
	TNF-hämmare	Remicade [®] Humira [®]	Se FASS**	Se FASS**

* Vid isolerad perianal Crohn-sjukdom har såväl GCS-terapi som total enteral nutritionsbehandling begränsad effekt.

** Remicade[®] har indikation enligt FASS från 6 år. Humira[®] har ännu ingen barnindikation men används ändå i särskilda fall.

Nutritionsbehandling

Total enteral nutrition (TEN)

Med TEN avses tillförsel av en komplett nutritionslösning (oralt eller via nasogastrisk sond) samtidigt som annat intag av föda avbryts. Patienten får på detta sätt hela sitt behov av energi och näringsämnen säkrat.

TEN kan övervägas som ett första behandlingsalternativ vid aktiv tunntarms- och/eller kolonsjukdom ensamt eller i kombination med farmakologisk behandling [E2]. Däremot är effekten begränsad vid perianal sjukdom. Förutom att säkra ett adekvat näringsintag, erhålls även en direkt antiinflammatorisk effekt jämförbar med GCS-behandling [E2].

Näringspreparat som används vid enteral nutrition

- Helproteinpreparat (polymer kost)
- Oligopeptidpreparat (semi-elementarkost)
- Aminosyrepreparat (elementarkost)

Proteinstrukturen är olika i tillgängliga preparat liksom kolhydrat- och fettsammansättningen. Den antiinflammatoriska effekten av preparaten anses vara likvärdig [E4].

Dosering: Målet är att ge 130 - 140 % av det beräknade dygnsbehovet av kalorier vid aktiv inflammation. Man kan börja med att ge 50 kcal/kg och dag och efterhand öka till 75 kcal/kg och dag. Viktutveckling och/eller hungerkänsla avgör fortsatt dosering.

Utförande: Nära samarbete med dietist och nutritionssköterska rekommenderas. En förutsättning för framgångsrik behandling med TEN är att motivera patienten till att för en tid avstå från vanlig mat och acceptera enbart nutrition med sondnäring, ev. via en nasogastrisk sond. Noggrann information om fördelar respektive nackdelar med TEN jämfört med GCS är nödvändig. Ett argument som speciellt tonåringar brukar ta till sig är den tillväxtstimulerande effekten av enteral nutrition medan GCS-behandling kan orsaka ytterligare en tids tillväxtstagnation samt andra biverkningar såsom cushingoida drag och striae.

Tillförseln startas försiktigt och trappas upp under 2 - 5 dagar. I första hand ges bolusdoser vid ordinarie tid för måltid och mellanmål. Initialt kan kontinuerlig tillförsel i nasogastrisk sond med användande av pump fördras bättre än intermitterande tillförsel, särskilt vid illamående. Behandlingsperioden behöver vara 6 – 8 veckor [E5].

Givet näringspreparat kan efter behandlingsperioden användas dag- eller nattetid som kosttillskott för att främja en fullgod nutrition och möjligen förlänga remissionen [E5]. Det kan finnas behov av nutritionsstöd även under andra skeden av Crohn-sjukdomen och enteral nutritionslösning alternativt kosttillskott ges då utöver vanlig mat.

Psykosocialt stöd

Att insjukna med IBD under barn- och ungdomsåren kan vara förenat med stora psykosociala påfrestningar. Tonårstiden, då de flesta barn insjuknar, är för ett friskt barn en utmaning då man skall hitta sitt jag och forma sin personlighet. Att under denna känsliga fas få en kronisk

sjukdom som periodvis påverkar det sociala livet kan prägla en ung människa mycket negativt och påverka självbilden. Ungdomsåren är också en period med stor risk för bristande behandlingsföljsamhet. Man bör även beakta att hela familjen påverkas av barnets sjukdom. I anslutning till insjuknandet är det viktigt att kontakt etableras med det pediatrika IBD-teamet som kan erbjuda socialt och psykologiskt stöd. I teamet ingår vanligen pediatriker med gastroenterologisk profil, gastro/nutritionssjuksköterska, barndietist, kurator och psykolog/barnpsykiatriker.

Överföring till vuxenmedicin

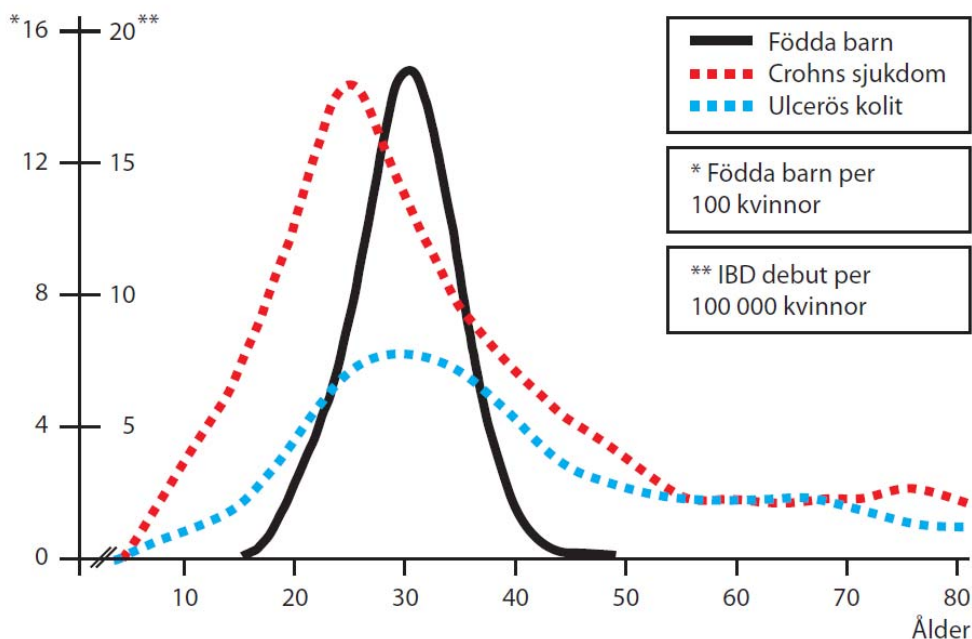
Några systematiska studier av hur överföring av ungdomar med IBD bäst sker till vuxensjukvården finns inte. I en genomgång av drygt 20 artiklar som handlar om överföring av ungdomar med olika kroniska sjukdomar kunde man urskilja fyra kategorier som är av betydelse; 1) information och förberedelse, 2) samarbete mellan barn- och vuxensjukvård, 3) psykosociala faktorer, samt, 4) vårdgivarnas kompetens och egenskaper.

Det är viktigt att som behandlingsteam på barnklinik förbereda ungdomar på att i möjligaste mån successivt ta ett ökat egenansvar för sin sjukdom. Vid remittering till vuxensjukvården är det dock av stor vikt att mottagandet av en 17-18 åring sker med uppmärksamhet och förståelse av att detta är en ung patient. Barnläkare och vuxenläkare bör tillsammans planera för en strukturerad remittering till vuxensjukvården så att bra rutiner etableras utifrån lokala förutsättningar, t.ex. se den unge vuxne tillsammans vid en gemensam överföringsmottagning.

VII. KONCEPTION, GRAVIDITET OCH AMNING

Incidenssiffrorna för CD är i stigande, sjukdomen drabbar patienterna huvudsakligen i fertil ålder och vi har utvecklat effektivare behandlingsmetoder. Detta innebär att vi idag har ett stort antal patienter som behandlas med potenta farmaka och mår tillräckligt bra för att kunna planera att bli gravida. Patienter med IBD i remission uppvisar lika hög fertilitet som en normalpopulation, medan inflammatorisk aktivitet kan minska fekunditeten. Det finns dock en relativt hög *frivillig barnlöshet* hos IBD-patienter vilken tycks förklaras av rädsla för medicineringens effekter på fostret samt av läkares råd till patienterna. Vid behov av kirurgi är valet av ingrepp grannlaga då anläggning av en bäckenreservoar ökar risken för infertilitet från 15% till 48% medan den vid ileorektal anastomos troligen inte påverkas. Dock anläggs bäckenreservoar mycket sällan vid CD, medan det är vanligt vid rekonstruktion av tarmkontinuiteten efter kolektomi vid UC.

Figur 1. Incidensålder för IBD-insjuknande samt moderns ålder vid barnafödande



Behandlingen av CD inför/under graviditet samt i amningsperioden är ofta omgärdad av rädsla och brist på kunskap såväl hos patient som hos behandlande läkare. Det finns emellertid data som ger god vägledning i ett antal av de frågeställningar som kan uppkomma.

Kvinnliga patienter med inaktiv CD har liknande fekunditet som normalpopulationen, medan den vid aktiv CD är minskad. Denna minskning kan normaliseras vid uppnådd remission. Därtill har kvinnor med CD en ökad risk för prematurbörd och för att få barn med låg födelsevikt. Vidare har flera undersökningar visat att en ökad sjukdomsaktivitet under graviditeten leder till ett försämrat graviditetsutfall.

Risken för att drabbas av ett eller flera sjukdomsskov under graviditeten är densamma eller något lägre jämfört med icke-gravida CD-patienter. Man har observerat en ökad skovfrekvens under första trimestern vilket kunnat kopplas till seponering av medicinering före eller under detta tidsintervall. Om patienten blir gravid då sjukdomen är i remission förblir 70 % sjukdomsfria under resten av graviditeten. Sker befruktningen däremot under en period med aktiv sjukdom uppnår endast drygt 30 % klinisk remission under graviditeten.

Läkemedel inför och under graviditet samt under amning

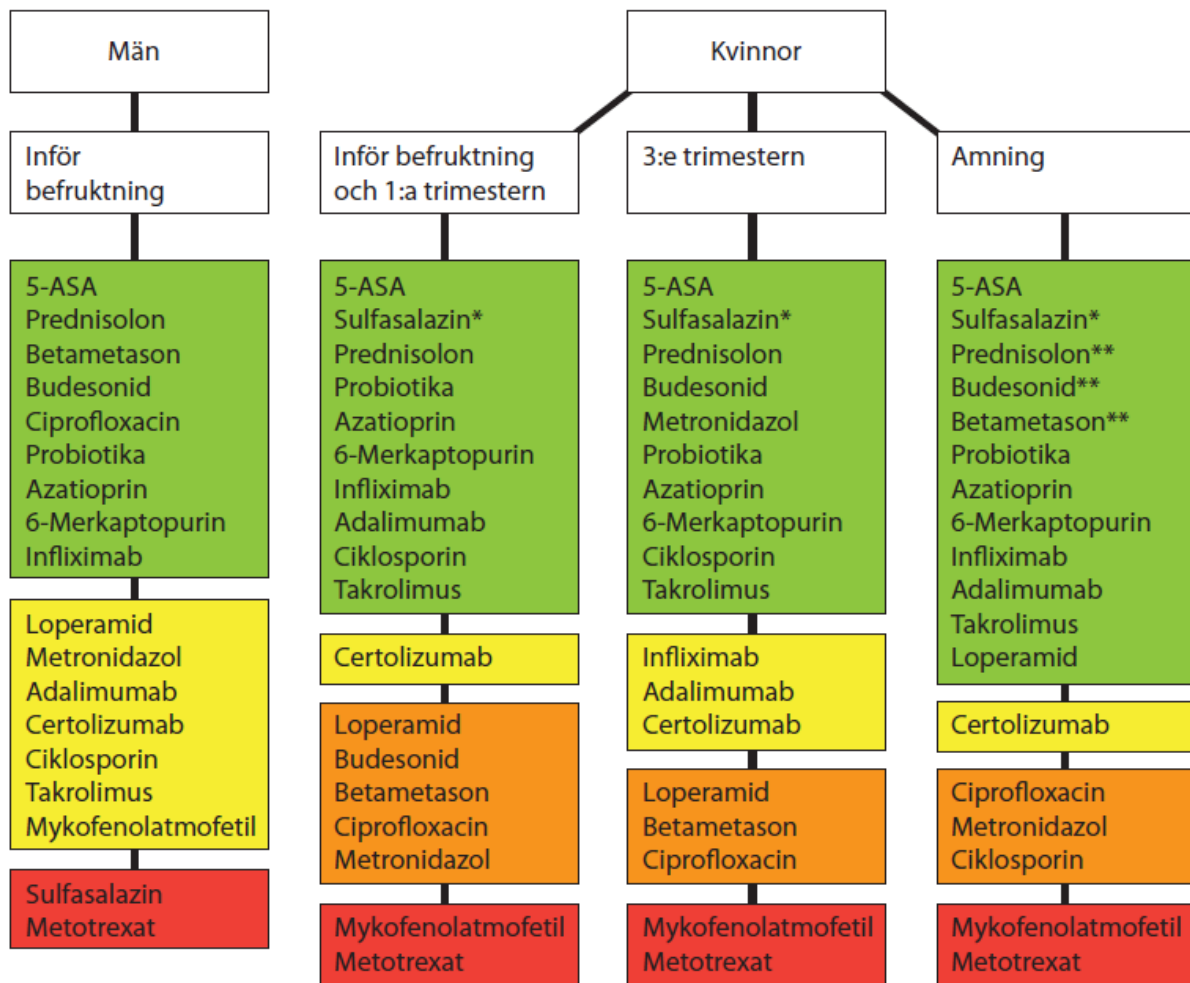
Grundregeln beträffande behandling av CD i samband med graviditet är att en ökad sjukdomsaktivitet innebär ökade risker för fostret varför sjukdomsskov bör behandlas aktivt inför och under graviditet. De flesta läkemedel som används framstår som säkra, med några relativt få undantag.

Samtliga *aminosalicylater* (SASP, balsalazid, mesalazin, olsalazin) bedöms vara säkra avseende fosterskador. Vid medicinering med SASP rekommenderas folatsubstitution med 2 mg/dag, då SASP hämmar absorptionen av folat som i sin tur är viktigt för utvecklingen av neuralröret.

Av *antibiotika* har metronidazol i vissa studier inte påverkat graviditetsutfallet men i andra gett en liten riskökning för läpp-gomspalt respektive prematurbörd. Kinoloner har i två stora studier inte visats påverka graviditetsutfall, men i djurförsök associerats till muskuloskeletala abnormiteter och artropatier. Med tanke på att den terapeutiska effekten av antibiotika på inflammationsaktiviteten är kontroversiell bör man om möjligt undvika dessa preparat, framförallt under första trimestern.

Loperamid har associerats med missbildningar och bör därför undvikas under första trimestern.

Faktaruta 5. Bedömning av läkemedelsanvändning i samband med graviditet och amning



Figur.

Farmakologisk behandling av Crohns sjukdom inför och under graviditet, samt under amning.
 *Under folatsubstitution 2 mg/dag.
 **Fyra timmars fördröjning mellan intag och amning rekommenderas.

- Mycket låg risk
- Oklart/data saknas
- Olämpligt
- Kontraindicerat

Vid behandling med *GCS* finns det studier som har visat en ökad risk för läpp-gomspalt, prematurbörd och neonatal binjurebarksinsufficiens, samtidigt som det finns flera stora studier som inte observerat någon ökad risk för missbildningar eller perinatale komplikationer. Sammantaget bedöms riskerna med *GCS*-behandling under graviditet som mycket små.

Prednisolon rekommenderas som förstahandspreparat vid aktiv sjukdom. Betametason metaboliseras långsammare än prednisolon under passagen över placenta och har associerats till intrauterin tillväxthämning varför man bör undvika detta preparat. *GCS*-behandling via klyksma ger en relativt stor systemisk påverkan, medan prednisolonsuppositorier vanligen innebär mindre resorption och mindre risk för fosterpåverkan än vid systemisk behandling. Det finns inte mycket data på budesonidanvändning under graviditet; en liten studie av 6-9 mg/dag visade ingen påverkan på graviditetsutfallet.

Flera moderna studier gjorda på gravida patienter med IBD eller reumatologiska sjukdomar, samt på transplanterade gravida patienter, som behandlats med *tiopuriner* beskriver normala graviditetsutfall utan ökad risk för prematurbörd, missfall, missbildningar eller neonatala infektioner. Med denna bakgrund rekommenderas, om en patient är i remission på tiopurinbehandling, att denna fortsätts under graviditeten. Däremot avrådes från att starta tiopurinbehandling under graviditet då ungefär 25% kommer att ha svårigheter att tolerera *AZA* och vissa biverkningar kan tänkas vara riskfyllda för fostret.

IFX och *ADA* är TNF-hämmande IgG1-antikroppar som passerar över till fostret i andra och tredje trimestern. Vålgjorda stora studier har visat att behandling av gravida inte påverkar graviditetsutfallet negativt. Det saknas ännu data på långtidsuppföljning av barn som exponerats för TNF-hämmare in utero. Sammantaget bedöms användning av TNF-hämmare medföra en låg risk för fostret och att vinsterna med att bibehålla remission hos CD-patienter under graviditet överväger eventuella risker.

Vid kombinationsbehandling med tiopuriner och TNF-hämmare kan man överväga att seponera ett av preparaten, men ett sådant beslut måste vägas mot sannolikheten för skov och därmed associerade risker. För att minimera påverkan av antikroppspreparaten på det nyfödda barnet rekommenderas att i okomplicerade fall behandla fram till 26 graviditetsveckor och att sedan återuppta behandlingen kort efter förlossning. Vid komplicerad sjukdom kan i utvalda fall behandlingen pågå till 32-36 graviditetsveckorna.

Vid inläggning på sjukhus har gravida CD-patienter en ökad risk för venös tromboembolism jämfört med icke-CD gravida kontroller (odds ratio 6,1) varför man bör överväga att behandla

gravida IBD-patienter som inlägges, eller som uppvisar skovaktivitet, med lågmolekylärt heparin.

MTX, talidomid och mykofenolatmofetil är kontraindicerade i samband med graviditet då preparaten är associerade med grava missbildningar och missfall. Före planerad graviditet ska kvinnan varit utan MTX under minst 4 månader och MTX bör också undvikas hos mannen under en motsvarande tidsperiod.

Amning

Den nyförlösta modern rekommenderas att amma som normalmamman och riktlinjerna för IBD-relaterade läkemedel är i stort sett desamma under amning som under graviditet.

SASP bedöms vara säkert liksom aminosalicylater. Metronidazol och ciprofloxacin utsöndras i bröstmjolk och bedöms vara olämpliga under amningsperioden. Prednisolon detekteras i låga koncentrationer i bröstmjolk och för att minimera exponeringen rekommenderas 4 timmars fördröjning mellan oralt intag och amning. AZA och MP är icke detekterbara eller påvisas i mycket små mängder i bröstmjolk och metaboliter går inte att detektera alls hos barnet varför rekommendationen är att fortsätta tiopurinbehandling under amningsperioden.

Vid behandling med IFX eller ADA är anti-TNF antikroppar icke detekterbara eller detekterbara i mycket små mängder i bröstmjölken och icke detekterbara i barnets cirkulation och således kan sådan behandling ges under amningsperioden. MTX, talidomid, ciklosporin och mykofenolatmofetil är alla kontraindicerade vid amning.

Manliga patienter

Jämfört med hos kvinnor har den reproduktiva förmågan hos manliga IBD-patienter studerats i mindre utsträckning. Bortsett från en frivillig barnlöshet förefaller fertiliteten hos män med IBD ligga på samma nivå som för normalpopulationen. Det finns dock data på män med CD som kopplar ökad sjukdomsaktivitet, dåligt nutritionsstatus och zinkbrist till nedsatt semenkvalitet och infertilitet.

Det generella perinatale utfallet för barn till fäder med IBD har i de flesta studier visat sig vara detsamma som i normalpopulationen, men nyligen publicerades en studie som visade att

paternell IBD ökade risken för prematurbörd och låg födelsevikt (odds ratio 3,0 respektive 2,3).

SASP, men inte rena 5-ASA preparat, orsakar minskad semenkvalitet och infertilitet som inte motverkas av folatsubstitution, men är reversibel efter 2 månaders uppehåll. En ökad risk för missbildningar har också noterats när barnafadern tagit SASP. Rekommendationen är därför att hos män avsluta SASP-behandling eller byta till 5-ASA preparat 4 månader före planerad konception.

Även om det förekommit viss debatt bedöms sammantaget att medicinering av manliga IBD patienter med kortikosteroider, tiopuriner eller IFX vara säker i samband med befruktning. Data på ADA i detta sammanhang saknas. Baserat på prekliniska undersökningar av IFXs påverkan på spermier (minskad motilitet) skulle preparatet i vissa fall kunna bidra till infertilitet, samtidigt som inflammationsaktivitet och höga TNF-nivåer i sig kan tänkas minska fertiliteten varför seponering ska övervägas först vid påvisad infertilitet.

MTX ger en reversibel oligospermi varför man rekommenderar att avsluta denna behandling 4 månader innan planerad befruktning. Det finns inte data som relaterar MTX-användning bland män till kongenitala missbildningar.

VIII. APPENDIX

SPECIELLA TERAPIÖVERVÄGANDEN

Glukokortikoider - GCS

Allmänt

GCS intar vid alla typer av CD en central roll för induktion av remission. De bör inte användas i remissionsbevarande syfte på grund av liten effekt i detta avseende samt risken för biverkningar.

Effekt

En amerikansk och en europeisk multicenterstudie har påvisat en högre remissionsfrekvens när GCS-behandling jämfördes med placebo under 17 respektive 18 veckor med successiv nedtrappning (60% mot 30% respektive 83% mot 38%) [E1]. Budesonid, med bättre biverkningsprofil, kan med fördel användas hos patienter med distal tunntarmssjukdom eller ileocekal lokalisation. GCS har emellertid en något bättre effekt vid dessa lokalisationer enligt en meta-analys [E1]. Det är viktigt att understryka att GCS-behandling inte skall användas i remissionsbevarande syfte [E1] och behandlingstiden bör begränsas till högst 3 månader.

Urval

GCS-behandling används som initial behandling vid mild till måttlig eftersom 5-ASA-preparat i stort är utan effekt. När så är möjligt ges peroralt prednisolon 1 mg per kg kroppsvikt vid svår CD (lägre dos, 40-60 mg dagligen, kan ges vid måttligt sjukdom), annars precortalon intravenöst i motsvarande dos eller intravenöst betametason 4 mg 2-3 gånger dagligen. Nedtrappningsschema med minskning av dagsdosen med 5 mg per vecka praktiseras vid de flesta sjukhus i Sverige.

Biverkningar

Vid såväl kort- som långtidsbehandling innebär GCS-terapi stor risk för både reversibla och irreversibla biverkningar. Vanliga biverkningar är hud (acne, ”moon face”, ödem, ökad behåring, hudskörhet), psykiska besvär (sömnstörningar, humörsvängningar), gastrointestinala/metabola (dyspepsi, hyperglykemi), ögon (katarakt vid långtidsbehandling), muskeloskelettala (osteoporos, myopati) samt ökad infektionsbenägenhet. För att undvika

binjurebarkssvikt är det viktigt att utsättning av GCS sker kontrollerat. Vid kontinuerlig behandling 3 månader eller längre sätts osteoporosprofylax med vitamin D och kalk in. GCS (i doser motsvarande prednison ≥ 20 mg/dag) ger en ökad frekvens postoperativa komplikationer som anastomosinsufficiens och sepsis varför kirurgi i flera seanser, med temporär stomi, bör övervägas om inte GCS kunnat trappas ut inför operation. En motsvarande ökad risk för postoperativa komplikationer gäller troligen inte tiopuriner och TNF-hämmare, medan kunskapen om MTX är ytterst begränsad.

Tiopuriner – Azatioprin, merkaptopurin

Allmänt

Den långsamt insättande effekten begränsar möjligheten till monoterapi med preparaten vid aktiv CD.

Effekt

En Cochrane-analys har visat att AZA/MP är effektivare än placebo avseende induktion av remission [E1]. På grund av preparatens långsamt insättande effekt var resultaten än bättre när enbart studier som varade ≥ 17 veckor inkluderades (NNT 4). AZA i doser om 2-2.5 mg/kg kroppsvikt/dag är effektivt som underhållsbehandling [E1]. Lägre doser har inte visat sig vara effektivt och behandling med AZA är således dosberoende. Det finns inget stöd för att behandling med intravenös uppladdning skulle vara effektivare än traditionell per oral behandling. Utifrån svensk terapitradition används i första hand AZA, även om det vetenskapligt inte finns några säkra effektmässiga skillnader mellan preparaten.

Urval

Tiopuriner har en GCS-sparande effekt [E1]. Två eller fler GCS-behandlade skov under en 12-månadersperiod används ofta som ”tröskel” för immunmodulering. Ur ett kliniskt perspektiv kan tiopuriner övervägas hos patienter med:

- tidigt recidiv (<3 månader)
- frekventa recidiv (≥ 2 per år)
- GCS-beroende sjukdom
- GCS-refraktär sjukdom
- Extensiv CD

Tiopuriner används framför MTX på grund av att det med AZA finns fler kontrollerade studier, bättre säkerhetsprofil vid graviditet och längre klinisk erfarenhet. Hälften av patienter som är intoleranta mot AZA tolererar MP i motsvarande doser [E3] och därför bör ett sådant preparatbyte provas hos de allra flesta AZA-intoleranta patienter.

Biverkningar

Gastrointestinala biverkningar som illamående och kräkning är liksom influensaliknande symtom vanliga. Leukopeni utvecklas hos cirka 3 % av patienterna. Patienten skall noggrant instrueras att ta snar kontakt vid oförklarlig feber eller bestående/uttalad infektionssymtomatologi. Leverpåverkan liksom pankreatit är relativt ovanligt (<5%), men monitorering av transaminaser rekommenderas och patienten bör informeras om att omgående söka kontakt vid nytillkomna akuta buksmärter. Patienter som haft klinisk pankreatit vid AZA-behandling bör inte ges MP då risken för återkommande pankreatit är hög.

Meta-analys har visat på en ökad risk för lymfom vid behandling med tiopuriner [E2]. Frånvaron av association mellan riskökning och duration av behandling ifrågasätter kausaliteten, liksom samtidig förekomst av EBV-infektion. Sjukdomens svårighetsgrad bidrar troligen till den ökade risken.

Allvarliga systemiska viruser med exempelvis varicella zoster och cytomegalovirus kan förekomma vid behandling med tiopuriner.

Doser och övervakning

Behandling i dosintervallen (AZA; 2-2,5 mg/kg kroppsvikt/dygn och MP; 1-1,5 mg/kg/dygn) bör eftersträvas. Den ”maximala” dosen är individuell och begränsas i klinisk praxis av preparatens myelotoxiska effekt. Aktiviteten i det nedbrytande enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) är av betydelse vid behandling med AZA och andra tiopuriner. De patienter (cirka 10%) som har en nedsatt TPMT-aktivitet bör behandlas med cirka 50% av normaldos. Patienter som saknar TPMT-aktivitet (cirka 1/300) skall generellt sett inte behandlas med tiopuriner.

Den perifera blodbildningen kan hastigt förändras. Vare sig regelbunden monitorering av perifer blodbild eller bestämning av TPMT eliminerar risken för leukopeni.

Vid misstanke på bristande behandlingsföljksamhet eller till patienter där man använder högre doser än normalt kan bestämning av tiopurinmetaboliter vara av värde [E4].

Metotrexat - MTX

Allmänt

MTX 25mg/vecka intramuskulärt (eller subkutant) kan användas som alternativ till tiopuriner vid motsvarande indikationer [E1]. MTX är inte registrerat för behandling av CD.

Effekt

I den ursprungliga studien var 16 veckors behandling med MTX intramuskulärt effektivare än placebo vid GCS-beroende sjukdom. MTX är också effektivt som underhållsbehandling [E2]. Vid återfall är dosökning effektivt hos ungefär hälften av patienterna.

Urval

I svensk terapitradition används MTX som ett andrahandspreparat hos patienter som är refraktära eller intoleranta mot tiopuriner.

Biverkningar

Tidiga GI-biverkningar med illamående, stomatit och diarré är vanliga, men kan begränsas genom samtidig förskrivning av folsyra. Leverbiverkan med transaminasstegring är vanligt men utveckling av cirros sällsynt. Monitorering av leverparametrar rekommenderas.

Nyttillkomna luftvägssymtom hos MTX-behandlad patient bör skyndsamt utredas och eventuell pneumoni uteslutas.

Preparatet är kontraindicerat vid graviditet på grund av uttalad teratogen effekt och konception bör undvikas hos såväl män som kvinnor under minst 4 månader efter att MTX har seponerats.

Doser och övervakning

Standarddos vid induktionsbehandling är 25 mg intramuskulärt eller subkutant per vecka i 12–16 veckor, med efterföljande dosreduktion till 15 mg intramuskulärt eller subkutant per vecka som fortsatt underhållsbehandling vid uppnådd remission. Däremot finns ingen påvisad effekt vid lägre doser eller vid peroral behandling. Behandlingen bör kompletteras med peroralt given folsyra (Folacin®) för att minska biverkningar. Ges MTX parenteralt kan folsyra ges alla dagar. Ges MTX peroralt skall folsyra ej ges dagen för MTX (påverkar upptaget).

TNF-hämmare – Infliximab och adalimumab

Infliximab -IFX

Allmänt

IFX är en monoklonal chimerisk IgG1-antikropp mot TNF α och ges intravenöst vid svår eller måttligt svår CD, i första hand terapirefraktär såväl luminal som fistulerande sjukdom. IFX är den enda TNF-hämmaren som hittills är godkänd för behandling av CD hos barn.

Effekt

Sett till respons och remission i placebokontrollerade, randomiserade multicenterstudier studier är IFX effektivt vid måttlig till svår CD, inklusive fistulerande sjukdom [E1]. Mer än två tredjedelar av patienterna svarar på behandlingen och cirka 1/3 går i remission. IFX-behandling har visats förbättra livskvaliteten, minska behovet av GCS, sjukhusvård och kirurgi [E3].

Adalimumab - ADA

Allmänt

ADA är en TNF-hämmare som är en rent human IgG1-antikropp som ges subkutant och är godkänd för behandling av svår CD.

Effekt

Effekten är jämförbar med IFX liksom säkerhetsprofilen [E1]. Någon direkt jämförelse mellan preparaten (head-to-head) finns ej. Patienter som förlorat terapivaret på IFX kan i c:a 30% av fallen svara på behandling med ADA [E2] och troligen gäller även det omvända. Vid fungerande underhållsbehandling av CD med IFX rekommenderas inte byte till ADA då detta kan leda till försämrad långtidskontroll av sjukdomen [E1].

Behandlingsstrategier med TNF-hämmare

Olika behandlingsstrategier har diskuterats, fr.a. en i sjukdomsförloppet tidig introduktion av biologiska läkemedel, s.k. top-down-strategi, och en mera successiv upptrappning av immunmoduleringen, s.k. step-up-strategi. En mellanvariant, så kallad ”*rapid step up*”-strategi har blivit allt vanligare. Detta innebär att patienter blir föremål för ställningstagande till behandling med TNF-hämmare *inom cirka sex månader från diagnos* om de fortsatt har

aktiv sjukdom trots optimerad immunmodulering (tiopuriner, MTX) eller är intoleranta mot kortikosteroider och/eller immunhämmare [E3]. Det finns visst stöd för denna strategi, men några entydiga bevis för att tidigt insatt TNF-hämmar-behandling ändrar sjukdomens naturalförlopp finns inte.

Mot bakgrund av terapitradition enligt ”step up”-modellen har flertalet patienter erhållit kombinationsterapi tillsammans med immunomodulerare. Det har hävdats att denna behandling är fördelaktigare och mer effektiv än monoterapi på grund av en minskad antikroppsproduktion mot IFX samt en additiv anti-inflammatorisk effekt [E]. Vid behandling av patienter som *samtidigt* är naiva för immunomodulation och biologisk behandling är kombinationsbehandling med IFX och AZA upp till 12 månader effektivare än vardera behandlingen för sig [E1].

Urval

Tidig debut, GCS-behov vid insjuknandet, extensiv sjukdom (>100 cm), perianala manifestationer, utbredda och djupa ulcerationer i slemhinnan samt rökning har angetts vara riskfaktorer för aggressiv CD (Faktaruta 3, sidan 20) och motivera insättande av TNF-hämmare tidigt i sjukdomsförloppet (framför allt när kirurgi är olämplig). Emellertid är den kliniska nyttan av dessa observationer begränsad då en eller flera av dessa faktorer föreligger hos majoriteten av patienterna med nydiagnostiserad CD. Andra faktorer som *recidivbenägenhet*, inkluderande täta recidiv samt tidigare tarmresektioner spelar stor roll vid ställningstagande till TNF-hämmarbehandling.

Vår uppfattning är att ”*rapid step up*”-strategin ska övervägas till varje patient som har en eller flera av de prognostiskt ogynnsamma faktorerna. Dessutom bör man för patienter som vårdas inläggande för svår akut CD och som inte svarar på högdosbehandling med kortikosteroider, överväga behandling med IFX eller ADA i syfte att minska behovet av akut kirurgi.

För patienter med perianal fistulerande CD, där kombinationen av annan medicinsk och kirurgisk behandling inte gett tillfredsställande effekt, bör behandling med IFX eller ADA i kombination med fortsatta kirurgiska åtgärder tidigt övervägas [E1]. Hos patienter med recidiverande/persisterande fistelsjukdom eller komplicerat fistelsystem vid svår proktit kan behandling med TNF-hämmare vara aktuell redan i inledningskedet [E3].

Vid såväl GCS-beroende som GCS-refraktär CD där immunomodulering ej givit önskat resultat är behandling med TNF-hämmare rimligt att pröva speciellt där kirurgi ansetts

olämpligt eller är oönskat av patienten. Intolerans mot immunomodulerare och GCS skärper indikationen.

Framgångsrik *induktionsbehandling* med IFX (vecka 0, 2 och 6) med 5 mg per kg kroppsvikt följs ofta av underhållsbehandling var 8:e vecka. Minskad behandlingseffekt ("loss of respons") inträffar relativt frekvent efter olika lång behandlingstid men kan oftast framgångsrikt åtgärdas med temporär dosökning till 10 mg per kg kroppsvikt och/eller minskat doseringsintervall från 8 till 4 veckor. Med ADA ges induktionsbehandling som subkutan injektion i doseringen 80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2, alternativt 160 mg vecka 0 och 80 mg vecka 2 samt därefter underhållsbehandling med 40 mg varannan vecka. Hos patienter med ADA som förlorar effekt över tid kan remission ofta återuppnås genom att dosen temporärt ökas till 40 mg varje vecka [E3].

Hos de cirka 20 % där detta inte är tillräckligt kan byte till annat TNF-hämmare övervägas. Vad gäller behandlingstidens längd finns inga säkra data eller riktlinjer. Klinisk remission under minst ett år samt normala blodprover och endoskopisk läkning har föreslagits som viktiga prediktorer för framgångsrik utsättning av läkemedlet.

Biverkningar

Akuta infusionsreaktioner, oftast lindriga, uppträder i c:a 10-15 % och svarar på minskad infusionstakt, antihistamin och i sällsynta fall först efter intravenösa GCS. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats, dock ingen med fatal utgång. Sena reaktioner förekommer upptill 1 vecka efter given infusion och kan kräva GCS. Premedicinering är inte rutinmässigt indicerat men kan övervägas i speciella fall. Infektioner (opportunistiska), pneumoni, sepsis, bältros och TBC utgör ett signifikant problem vid anti-TNF behandling. Generellt kan sägas om risken för infektiösa biverkningar att majoriteten av patienterna har samtidig behandling med immunomodulering och GCS vilket ökar risken för infektioner. För detaljer om infektionsscreening före insättning av TNF-hämmare (och immunomodulerare) hänvisas till riktlinjer från Läkemedelsverket (2012) och SGF (2011) på respektive hemsidor.

Observandum/kontraindikationer

Abscess utgör en kontraindikation för TNF-hämmare varför många rekommenderar MR innan påbörjad behandling. TNF-hämmare bör inte ges ifall MR-undersökning talar för inkapslad vätska, oavsett om denna karakteriseras som abscess eller ej. Hjärtinsufficiens (NYHC II) utgör kontraindikation för behandling. Någon säkert ökad risk för malignitet har inte kunnat

påvisas men även här utgör samtidig behandling med immunomodulering ett tolkningsproblem. En fruktad typ av lymfom hos unga män, s.k. hepatospleniskt T-cellslymfom med hög mortalitet, har beskrivits hos ett 35-tal patienter vid biologisk terapi (dock ingen i Sverige) där så gott som alla samtidigt fått immunomodulering.

Allmänna synpunkter på behandling med biologiska läkemedel

I klinisk praxis är de olika TNF-hämmarna effektmässigt att anse som likvärdiga. För samtliga av dem kan man bedöma effekt respektive uteblivet initialt behandlingssvar efter 12 veckors behandling. Vid uttalade biverkningar på ett preparat kan man prova nästa ifall behandlingsindikationen för anti-TNF-behandling kvarstår. Likaså kan man pröva ett andra och eventuellt också ett tredje TNF-hämmare vid utebliven eller avtagande behandlingseffekt.

Generella riktlinjer ur biverkningssynpunkt har utarbetats av ECCO med efterföljande svenska riktlinjer (SGF 2011, <http://www.svenskgastroenterologi.se/default2.htm>). Skärpt uppmärksamhet på oklara infektionssymtom är starkt indicerat med beredskap för utsättning av, eller uppskjuten behandling samt insättande av antibiotika eller antiviral terapi.

Kombinationsbehandling med TNF-hämmare och tiopuriner bör undvikas hos yngre patienter med tanke på risken för lymfomutveckling (se ovan).

Övriga biologiska läkemedel

En tredje TNF-hämmare, certolizumab pegol är godkänd i Sverige för behandling av reumatoid artrit men inte för CD. Tillgängliga resultat talar för en likvärdig effekt vid Crohns sjukdom som de två övriga TNF-hämmarna [E]. Etanercept är ytterligare en TNF-hämmare med god effekt vid reumatoid artrit men har ingen dokumenterad effekt vid IBD.

Natalizumab är en antikropp riktad mot adhesionsmolekyler på vita blodkroppar och blockerar adhesion och vandring av leukocyter över kärlväggen ut i vävnaden. Preparatet har en mycket god effekt vid MS som är en godkänd indikation i Sverige. Initiala resultat visade god effekt även vid CD men risken för progressiv multifokal encefalopati, ofta med letal utgång, har gjort att användningen av detta preparat vid CD blivit mycket begränsad.

Natalizumab är godkänt i USA som tredjehandsmedel för behandling av CD, men inte i Sverige.

Aminosalicylater, 5-ASA

Allmänt

5-ASA-preparat inklusive SASP har använts vid samtliga lokaliseringer av CD med mild till högst måttlig aktivitet såväl för att inducera remission som i förebyggande syfte.

Effekt

Meta-analyser har ej kunnat bekräfta någon effekt av 5-ASA för att inducera remission vid CD i hittills använda doser [E1]. SASP har en måttlig effekt vid mild-måttlig sjukdom lokaliserad till kolon. [E2]

Urval

Fortfarande används 5-ASA i stor omfattning vid mild till måttlig CD i doser om 3-4 g för att inducera och behålla remission.

Biverkningar

5-ASA och SASP är associerade med biverkningar i 10-40% med korrelation till given dos. Huvudvärk, illamående, epigastralgi och förvärrade diarréer hör till de vanligaste men även allvarliga tillstånd finns beskrivet, såsom Steven-Johnsons syndrom, pankreatit, nefrit och agranulocytos. Interstitiell nefrit är en ovanlig biverkan och inte korrelerad till typ eller dos av 5-ASA preparat. Monitorering av blodstatus, leverstatus och kreatinin var 12e månad kan rekommenderas.

SASP kan ge upphov till minskad spermieproduktion och missbildningar, varför avslutande av behandlingen eller ett preparatbyte bör göras hos män inför planerad graviditet.

Antibiotika

Allmänt

Stöd för att IBD orsakas av en primär infektion saknas.

Effekt

Tidigt fann man att metronidazol var överlägset placebo för respons men inte remission vid CD i kolon. Biverkningar (främst parestesi) ledde till avbrytande av behandlingen i 15%. Metronidazol har jämförbar effekt med SASP vid kolon-CD.

Ciprofloxacin som monoterapi har jämförts med 5-ASA, samt i kombination med metronidazol med GCS. Vad gäller remission och respons, sågs inga tydliga skillnader mellan behandlingarna.

Urval

Antibiotika kan endast rekommenderas vid misstanke om septiska komplikationer, perianal sjukdom med abscess samt bakteriell överväxt i tunntarmen.

Biverkningar

Bortsett från den svaga effekten är antibiotikabehandling associerad med intolerans i upp till 50%. Risken för polyneuropati vid metronidazol-behandling och akilleshandledit/ruptur efter långvarig ciprofloxacin-terapi, framför allt vid kombinationsbehandling med GCS, bör vägas in vid terapival.

Ciklosporin (CsA) och tacrolimus

Allmänt

Ciklosporin (CsA) är en calcinerurin-hämmare med begränsat värde vid CD.

Effekt och urval

Enbart en kontrollerad studie talar för att per oralt CsA (5-7,5 mg/kg kroppsvikt/dag) eventuellt skulle kunna ha effekt vid GCS-intolerans eller GCS-resistens. Frånvaro av skillnad i remissionsfrekvens samt utebliven effekt i övriga terapistudier gör dock att peroral CsA inte kan rekommenderas. Okontrollerade data talar utesluter ej effekt av intravenös CsA, men ringa tradition finns i Sverige.

Peroral takrolimus-behandling kan inte rekommenderas p.g.a. frånvaro av kontrollerade data, undantagandes en möjlig, om än låg absolut effekt, vid fistulerande sjukdom. Det finns inga data som talar för att takrolimus är effektivt som underhållsbehandling vid CD.

Övriga medel

De betydligt mindre studerade läkemedlen tioguanin (en tiopurin), talidomid (TNF-hämmande egenskaper), mykofenolatmofetil och everolimus (hindrar transplantatavstötning)

och cyklofosamid kan i enstaka fall utgöra alternativ för en liten grupp patienter men användningen bör begränsas till specialiserade centra.

Nutritionsbehandling

Nutritionsbehandling skall alltid övervägas vid misstanke om malnutrition/kakexi. Nutritionsbehandling/stöd kan ges som parenteral behandling eller enteral behandling. Den parenterala behandlingen anses av de flesta idag endast ha ett värde vid uttalade komplikationer till CD och är associerad med betydande risker, främst infektiösa och metabola komplikationer.

Allmänt gäller att få studier utfallit positivt till stöd för kausal nutritionell behandling vid aktiv CD. En Cochrane-sammanställning, där såväl elemental som polymer diet ingick, visade entydigt att GCS-behandling var överlägset nutritionsbehandling [E1]. Indikationen för nutritionsterapi hos vuxna är främst supplementär medan den hos barn med aktiv sjukdom är ett alternativ till läkemedelsbehandling (se kapitel VI). Ytterligare diskussion om nutritionsbehandling vid IBD finns i de nationella riktlinjerna (SGF 2010; <http://www.svenskgastroenterologi.se/default2.htm>).

IX. REFERENSER

ÖVERSIKTER

Almer S. Immunomodulerande behandling vid inflammatorisk tarmsjukdom. Information från Läkemedelsverket 2012;2:30-8.

Andersson MV, Andersson P, Bohe M, et al. Kirurgi – omistligt komplement till medicinsk behandling. Läkartidningen 2009;106:3003-9.

Befrits R. Biologisk behandling av inflammatorisk tarmsjukdom – anti-TNF-strategier. Information från Läkemedelsverket 2012;2:38-40.

Cullen G, O'Toole A, Keegan D, et al. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1369-73.

Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2010;4:28–62.

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.

Hertervig E, Ekesbo R. Inflammatoriska tarmsjukdomar. In Ramström H, ed. Läkemedelsboken 2011-2012:111-25. Läkemedelsverket, Uppsala 2011.

Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:630–42.

Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 2012;2:14-23.

Lichtenstein G, Feagan BG, Cohen RD. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4: 621-30.

Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2009;104:465–83.

Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2011;60:571-607.

Ng SC, Chan FKL, Sung JY. Review article: the role of non-biological drugs in refractory inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:417-27.

Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:870–9.

Shale M, Kanfer E, Panaccione R. Hepatosplenic T cell lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:1639-41.

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-S25.

KLINISK DIAGNOS OCH KLASSIFIKATION

Allez M, Lemann M, Bonnet J, et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947-53.

Almer S, Granerus G, Ström M, et al. Leukocyte scintigraphy compared to intraoperative small bowel enteroscopy and laparotomy findings in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:164-74.

Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-6.

Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(suppl 170):2-6, discussion 16-9.

Loly C, Belaiche J, Louis E, et al. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948-54.

Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987;92:181-5.

Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.

SJUKDOMSAKTIVITET OCH BEHANDLINGSUTFALL

Baert F, Moortgat L, van Assche G. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-8.

Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.

Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, et al. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59:1200-6.

Sahmoud T, Hochtin-Boes G, Modigliani R, et al. Identifying patients with a high risk of relapse in quiescent disease. *Gut* 1995;37:811-8.

TIOPURINER, METOTREXAT

Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-25.

Hansson MEA, Arebro J, Casswall T, et al. Metotrexat ett alternativ för unga med Crohns sjukdom. *Läkartidningen* 2011;108:860-3.

Hindorf U, Johansson M, Eriksson A, et al. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharm Ther* 2009;29:654-61.

Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, et al. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:331-42.

Hindorf U, Lindqvist M, Peterson C, et al. Pharmacogenetics during standardised initiation of thiopurine treatment in inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1423-31.

Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902.

Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, et al. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;130:1047-53.

Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-Mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's Disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2089-96.

Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 6:CD000545.

Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1:CD000067.

van Asseldonk DP, Sanderson J, de Boer NK, et al. Thiopurine Task Force Interest Group. Difficulties and possibilities with thiopurine therapy in inflammatory bowel disease--proceedings of the first Thiopurine Task Force meeting. *Dig Liver Dis* 2011;43:270-6.

TNF-HÄMMARE

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.

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 randomized trial. *Lancet* 2008;371:660-7.

D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106:199-212.

Lemann M, Mary J-Y, Duclos B, et al. Infliximab plus azathioprin for steroid-dependant Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-61.

Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142:63-70.

Sandborn WJ, Colombel JF, Panes J. Higher remission and maintenance of response rates with subcutaneously monthly certulizumab in patients with recent onset Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:454-6.

Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.

Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 Crohn's disease patients: results from a single centre cohort. *Gut* 2009;58:492-500.

Schreiber S, Rheinisch W, Colombel JF. Early Crohn's disease shows high levels of remission to therapy with adalimumab: Subanalysis of CHARM. *Gastroenterology* 2007;132:147A.

Sokol H, Seksik P, Carrat F, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59:1363-8.

Targan SR, Hanauer S, van Deventer SJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35

Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-8.

Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*. 2012;61:229-34.

SÄRSKILDA ASPEKTER HOS BARN OCH UNGDOMAR

Granberg L, Wåhlin M. Betydelsefulla faktorer i överföringsprocessen från barn- till vuxensjukvård hos unga med kronisk sjukdom. Examensarbete i omvårdnad. Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet 2012.

Griffith AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:509-23.

Pigneur B, Seksik P, Viola S, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:953-61.

Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:165-73.

Johnson T, Macdonald S, Hill SM, et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomized controlled trial. *Gut* 2006;55:356-61.

Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, et al. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004;93:327-35.

Sherlock ME, Griffith AM. Medical therapy for pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Pep* 2012;14:166-73.

Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. European Crohn's and Colitis Organization; Porto IBD Working Group, European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Am J Gastroenterol* 2011;106:574-88.

Hait E, Arnold JH, Fishman LN. Educate, communicate, anticipate-practical recommendations for transitioning adolescents with IBD to adult health care. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:70-3.

KONCEPTION, GRAVIDITET OCH AMNING

Akbari, M, Shah, S, Velayos, FS, et al.. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Mar 20. doi: 10.1002/ibd.22948. [Epub ahead of print]

Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1736-50.

Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1198-1206.

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. *Journal of Crohn's & Colitis* 2010;4:221-56.

Morales, M, Berney, T, Jenny, A, et al. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepato-gastroenterology* 2000;47:1595-8.

Moscandrew M, Kane, S. Inflammatory bowel diseases and management considerations: fertility and pregnancy. *Current gastroenterology reports* 2009;11:395-9.

Mottet C, Vader J-P, Felly C, et al. Appropriate management of special situations in Crohn's disease (upper gastro-intestinal; extra-intestinal manifestations; drug safety during pregnancy and breastfeeding): results of a multidisciplinary international expert panel – EPACT II. *Journal of Crohn's & Colitis* 2009;3:257-63.

Reddy, D, Murphy, SJ, Kane, SV, et al Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1203-9.

Schnitzler, F, Fidder, H, Ferrante, M, et al. 2011. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1846-54.

Van Assche, G, Dignass, A, Reinisch, W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's & Colitis* 2010;4:63-101.

Van der Woude, CJ., Kolacek, S, Dotan, I, et al.. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis* 2010;4:493-510.