

# Vad primärvården bör veta om IBD-behandlingar

## Terapigrupp Mage-tarm

Antal Bajor, MD, PhD ÖL Medicinkliniken SÄS  
Ordförande för Terapigrupp Mage-tarm VGR



# Disposition

- Bakgrund
- Epidemiologi
- Symptom
- Utredning
- Behandling, Vaccinationsstatus
- Naturalförlopp
- Kostnader

# Bakgrund IBD

- Livslång sjukdom med oklar etiologi, resultat av interaktionen mellan genetiska och miljöfaktorer
- Nord-Syd gradient
- ↓QOL, 66% upplever ↓arbetsförmåga, 73% påverkad i vardagliga aktiviteter

# Bakgrund IBD

- Inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD), Crohns sjukdom, ulcerös kolit ev. (mikroskopisk kolit)
- Vid debut kan vara svårt att skilja
- Frekvensen ökar –minst 0,5% av befolkningen är drabbad
- UC debut runt 20 å.å. samt en mindre puckel vid 60, ingen könsskillnad

# Bakgrund IBD

- Crohns sjukdom debut runt 20 å.å. samt en mindre puckel vid 70
- Arv
- 25 ggr ökad risk för CD och 15 ggr ökad risk för UC om sjukdomen förekommer hos förstegradssläktingar
- CARD15/NOD2 mutation

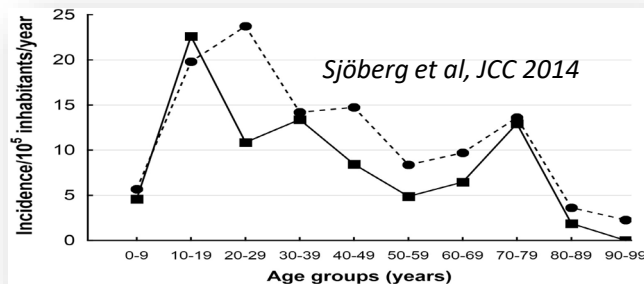
# Epidemiologi – IBD

## ➤ Folksjukdom

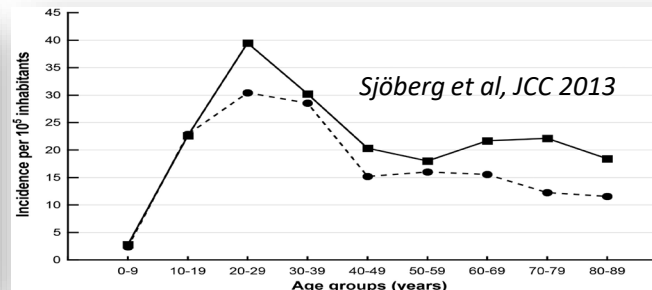
- 0,6 – 0,8% av befolkningen = 60 000-65 000 patienter
- VG regionen – 10 000 till 12 000 patienter

## Incidens i olika åldersgrupper

### Crohns sjukdom

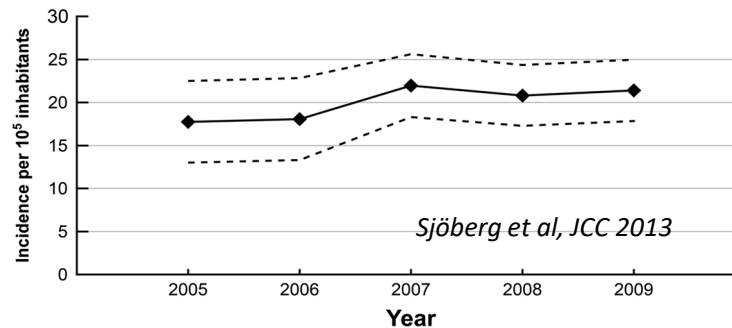


### Ulcerös kolit

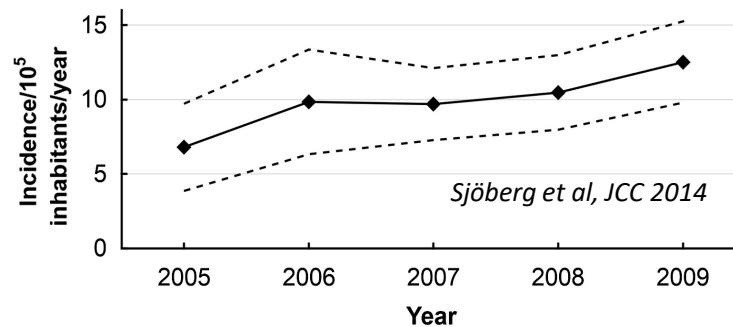


# Epidemiologi – IBD

- **Incidens UC**
  - 10-20 fall/100 000/år
  - Viss ökning



- **Incidens Crohn**
  - 6-12 fall/100 000/år
  - Klar ökning

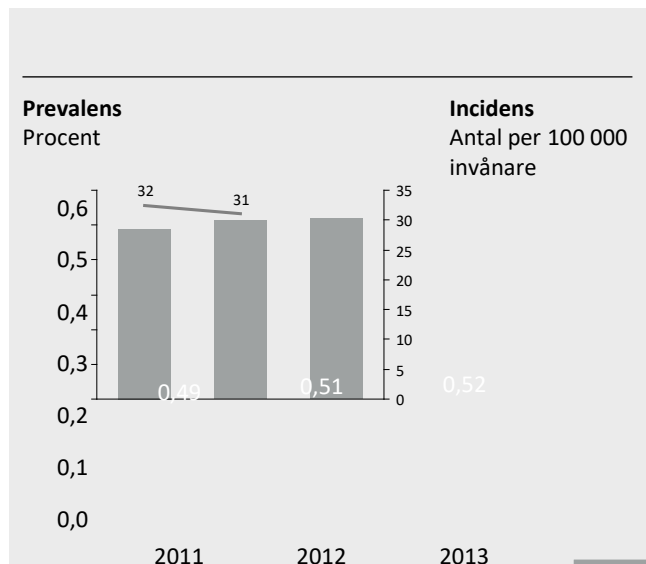


# Prevalens och incidens av IBD

VGR 2011-2013

Stapel = Prevalens

Linje = Incidens



## Crohns sjukdom

Prevalens och incidens

**Prevalens**

Procent

**Incidens**

Antal per 100 000  
invånare

**Antal patienter med ulcerös kolit 8 381**

\* **Aktiva patienter**

Aktiv sjukdom innebär att patienten under 2013

**4 246**

Dessa patienter  
analyseras  
fortsatt

**Antal patienter med Crohns sjukdom 3 981**

**Aktiva patienter**

**2 463**

Not Enbart patienter med minst två IBD-diagnoser är inkluderade, dvs n=8 381 för UC och n=3 981 för Crohns sjukdom (varför incidensen för 2013 inte kan fastställas). Om en patient har fått både UC och Crohns sjukdom erhåller de den diagnos de har flest registreringar av. 28 patienter är exkluderade på grund av att de har lika många diagnoser av varje sort. Prevalensen av UC i Sverige bedöms ligga mellan 0,5 - 0,65%. Enligt Läkemiddelsverkets "Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom – ny rekommendation" från oktober 2011 presenteras en prevalens på 0,5% och enligt en nyligen publicerad studie där enbart diagnoser i slutenvård inkluderas beräknas prevalensen 2010 till 0,65% (Bush et al), dvs. ungefär motsvarande resultatet i denna rapport. Incidensen av IBD i Sverige beräknas i olika studier till 30 (UC=20; CD=10) per 100 000 invånare.

Källa VGRs vårdregister; Befolkningsstatistik SCB; Health Navigator analys

# Riskfaktorer

- Rökning, skyddande vid UC, tvärtom vid Crohns sjukdom
- NSAID
- Oklart om Cox 2 hämmare
- Hereditet – upp till 10-faldigt ökad risk

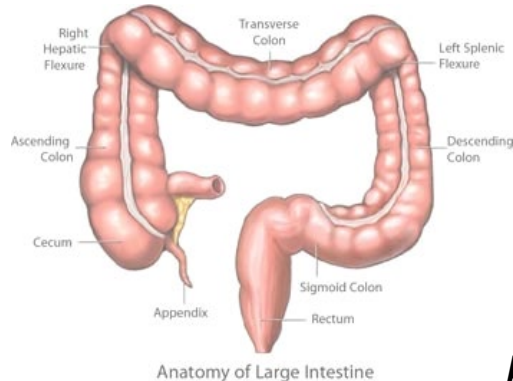
# Risikfaktorer

- Rökning, skyddande vid UC, tvärtom vid Crohns sjukdom
- NSAID
- Oklart om Cox 2 hämmare
- Hereditet – upp till 10-faldigt ökad risk
- För förstagrads släkting => 95-98% chans att förbli frisk

# Inflammatorisk tarmsjukdom

## Ulcerös kolit

- Kontinuerlig inflammation som begränsar sig till tjocktarmen
- Ytlig inflammation



## Crohns sjukdom

- Segmentell inflammation som kan drabba hela magtarmkanalen
- Djup (transmural) inflammation



*Källa Sahlgrenska akademien*

# Symptom vid debut, UC

- 90% synligt blod i avföringen
- Symptom beroende på utbredning
- Lösa avföringar i > 6 veckor
- Urgency – (omedelbar tillgång till toalett)
- Tenesmer - (känsla av ofullständig tarmtömning)
- Nattnliga besvär

# Symptom vid debut, UC

- Buksmärta (vä. fossa)
- Anala besvär, enstaka patienter har fistlar
- Ibland smygande symptom i månader
- 15% fulminant debut (Truelove kriterier)
- 10% har extraintestinala besvär

# Trulove-Witt kriterier om svårighetsgrad UC

## ■ Mild

- Diarréfrekvens <4/dygn, lite eller inget blod
- Ingen feber
- Ingen takykardi
- Hb >115 g/l
- SR <30
- CRP normal

## ■ Svår

- Diarréfrekvens > 6 ggr/dygn
- Temp >37,5
- Puls >90
- Anemi, Hb <105
- SR >30
- CRP >30

# Fulminant kolit

- Avföring >6 ggr/dygn
- Allmänpåverkan
- Buksmärta
- Uppspänd buk
- Feber
- Takykardi
- Lab: CRP↑, Hb↓, albumin↓, elektrolytrubbningar

# Svår UC oberoende av utbredning

- Truelove -Witt kriterier
- 1933 mortalitet på 75% första året
- 1952 mortalitet på 22% första året (129 patienter i Oxford)
- 1955 mortalitet 7% i steroidgruppen jämfört med 24% (placebo)

*Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. British medical journal. 1955 Oct 29;2(4947):1041-8.*

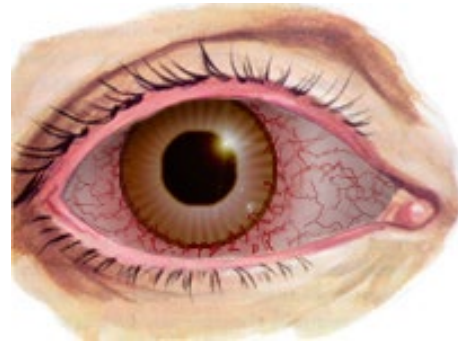
# Extraintestinala manifestationer -komplikationer



*Källa Wikipedia*

# Ögonkomplikationer

Irit

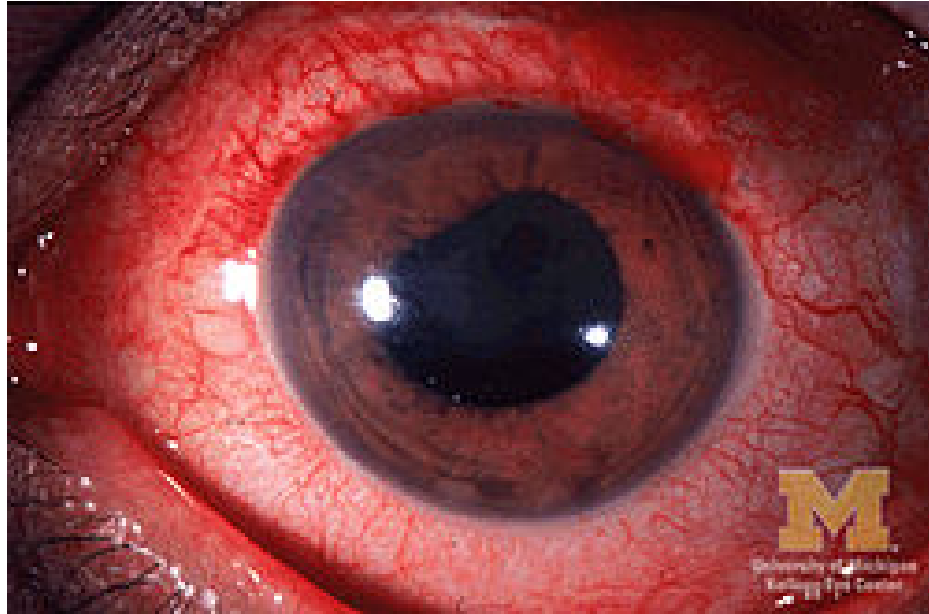


Episklerit

*Källa Wikipedia*



# Komplikationer



*Källa Wikipedia*

# Komplikationer



*Källa Wikipedia*

# Komplikationer



*Källa Wikipedia*

# Symptom vid debut, Crohns sjukdom

- Malabsorption
- Inflammation
- Komplikationer till inflammationen

# Symptom vid debut, Crohns sjukdom

- IBS symtomatologi
- Lösa avföringar i > 6 veckor
- Buksmärta hos 70%
- Viktnedgång 60%
- Blod och slem i avföringen 40% vid Crohnskolit

# Symptom vid debut, Crohns sjukdom

- IBS symtomatologi
- Lösa avföringar i > 6 veckor
- Buksmärta hos 70%
- Viktnedgång 60%
- Blod och slem i avföringen 40% vid Crohnskolit

**Skyndsam utredning vid ALARMSYMTOM**

# Symptom vid debut, Crohns sjukdom

## Utredning vid IBS symtom + Extraintestinala manifestationer

- Erythema nodosum
- Irit, uveit
- Pelvospondylit, artropati
- Pyoderma gangrenosum
- Fistlar i 10%

# Laboratoriefynd

## ■ Crohns sjukdom

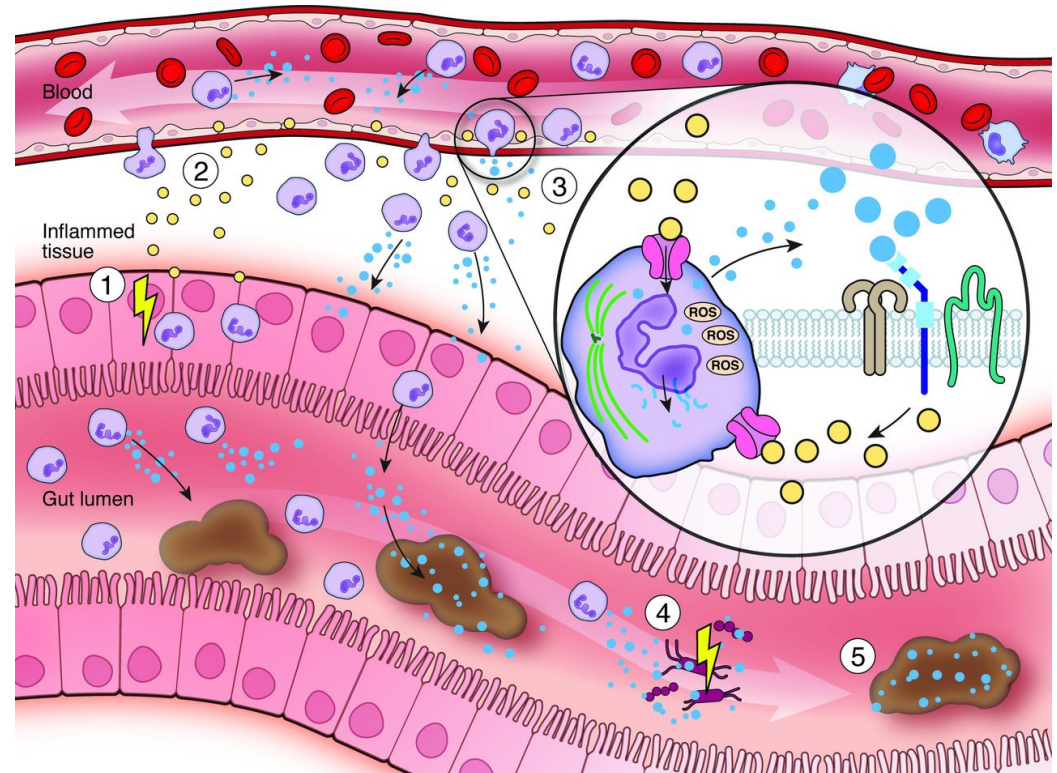
- Höga inflammationsparametrar (CRP, SR)
- Förhöjning av TPK
- Anemi
- Albumin ↓
- F-calprotektin Lätt ↑

## ■ Ulcerös kolit

- Normala eller lätt förhöjda inflammationsparametrar (CRP, SR)
- Förhöjning av TPK
- Sällan anemi
- Albumin normalt eller lätt ↓
- F-calprotektin ↑↑↑

# Kalprotectin

- Inflammationen påverkas av cytokiner (gult)
- Neutrofilerana (blå) migrerar in i tarmlumen och utsöndrar Kalprotectin
- Kalprotectin ökar neutrofilernas Kematosis (+ feed-back loop)
- Direkt antibakteriell effekt
- Indirekt genom bindning av Ca, Fe, Zn

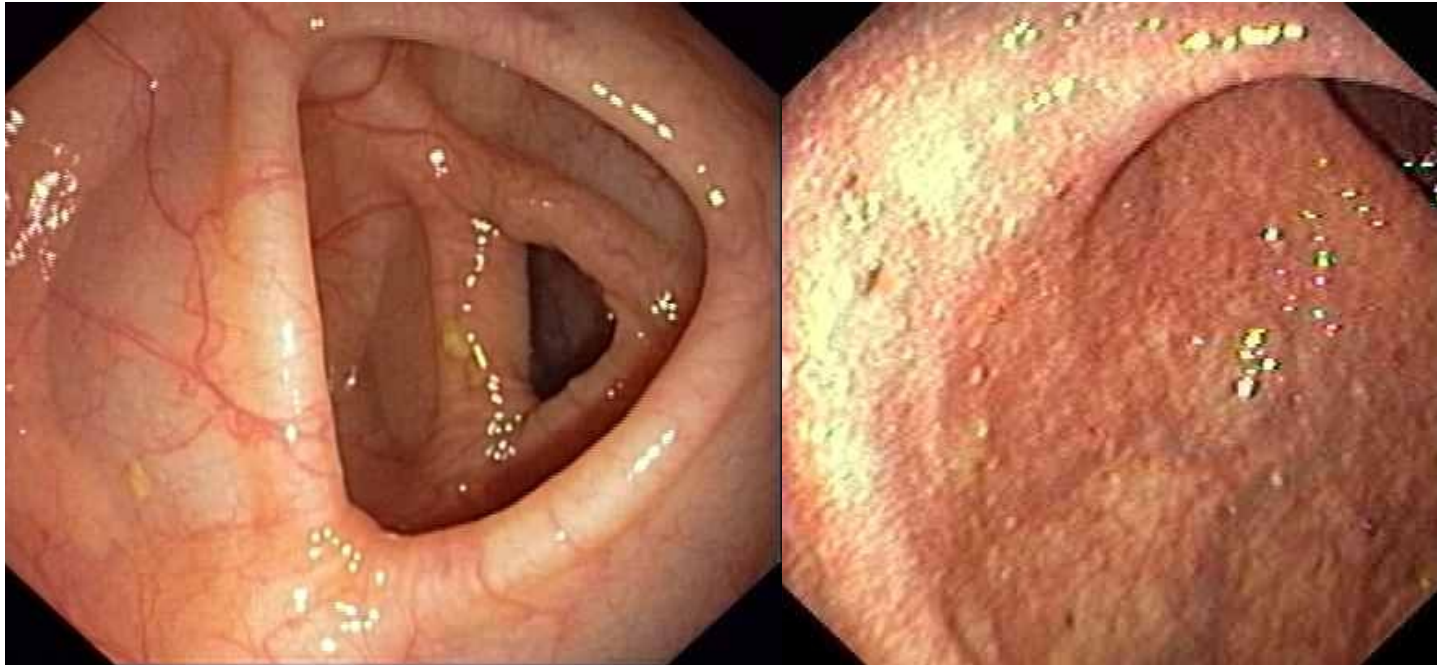


Almina Jukic et al. Gut 2021;70:1978-1988

# Fekalt kalprotectin

 Koloskopi

# Ulcerös kolit

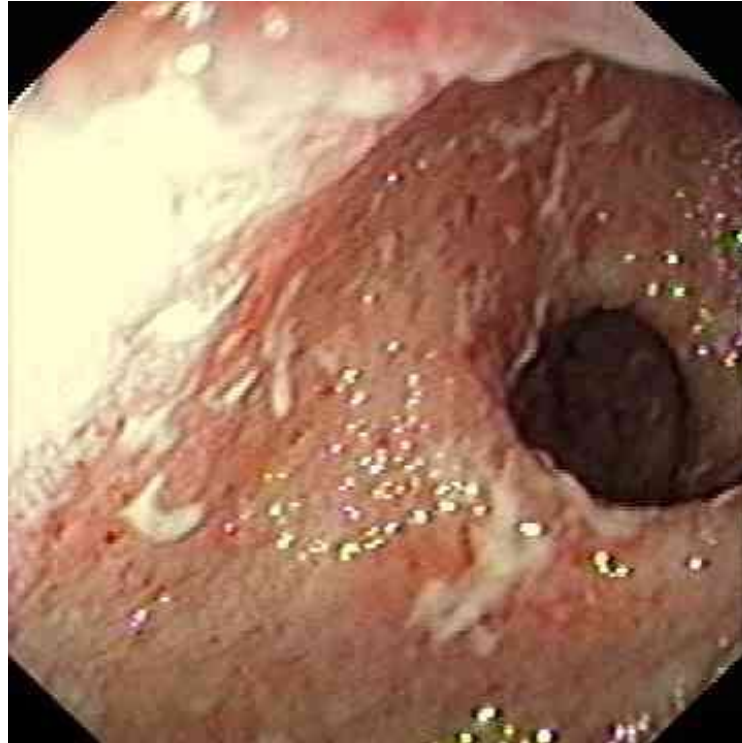


Normal kolon

Medelsvår ulcerös kolit

*Källa GU*

# Svår ulcerös kolit



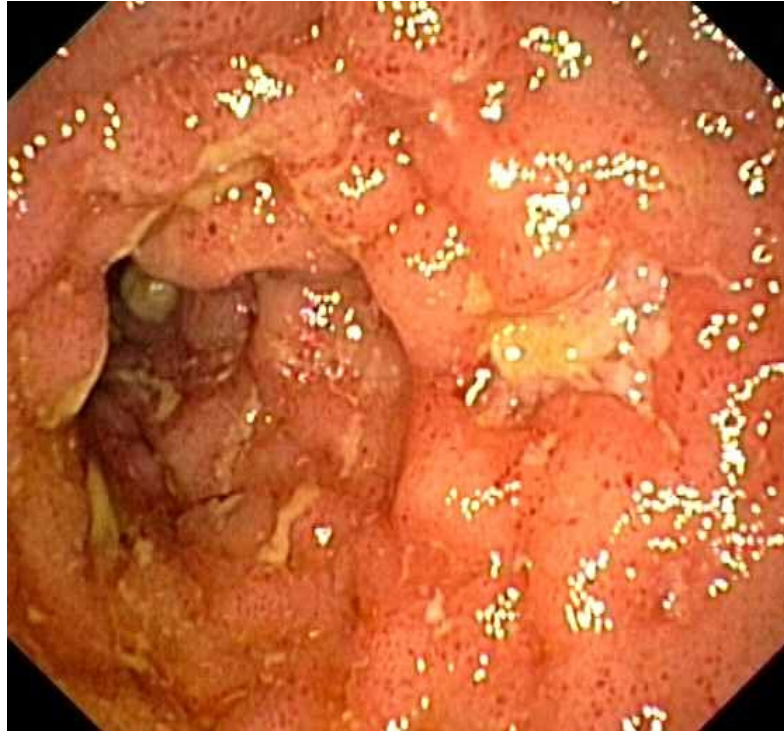
*Källa GU*

# Crohns sjukdom i kolon



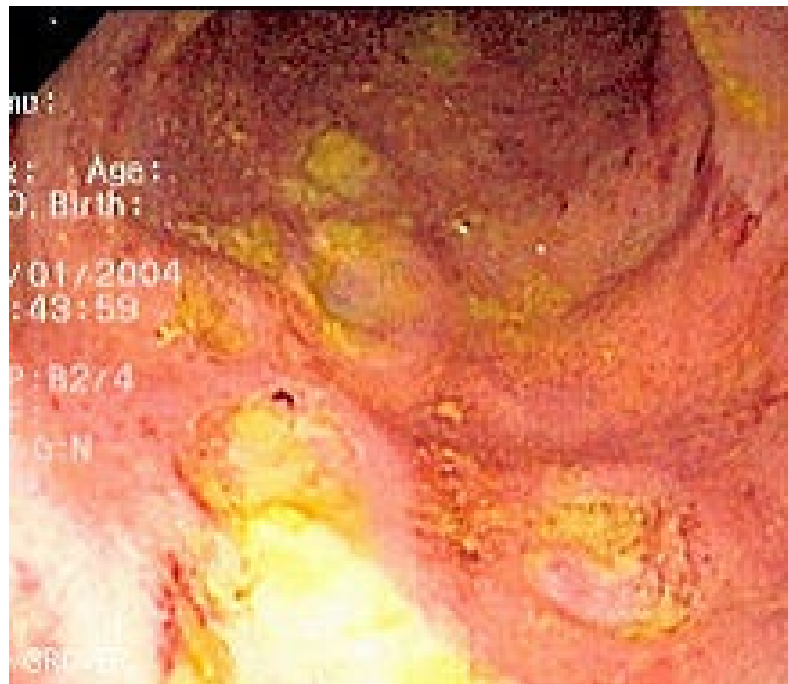
*Källa GU*

# Crohns sjukdom i ileum



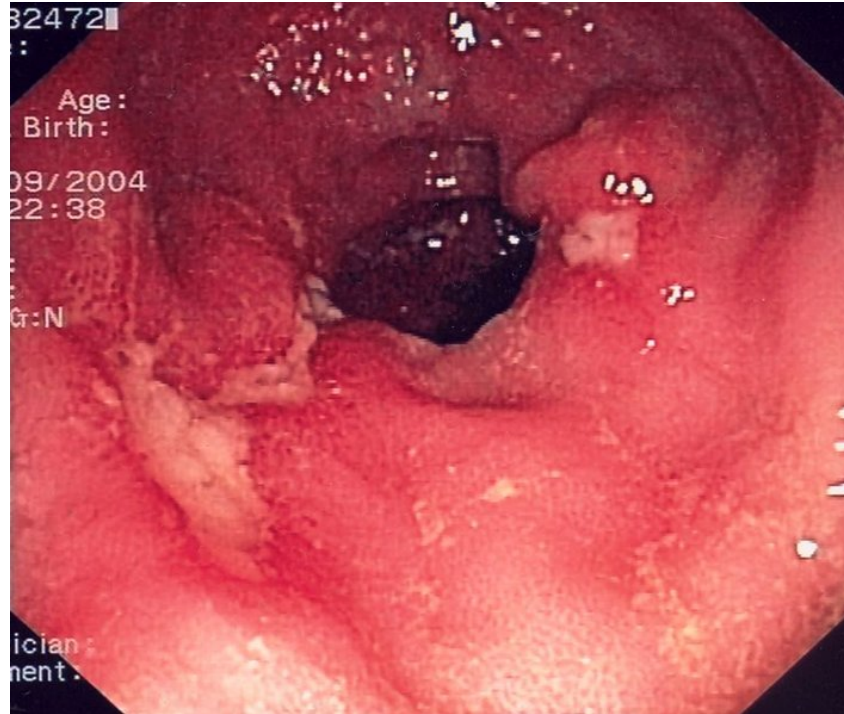
*Källa GU*

# Crohn kolit



*Källa GU*

# Crohns sjukdom i tunntarmen

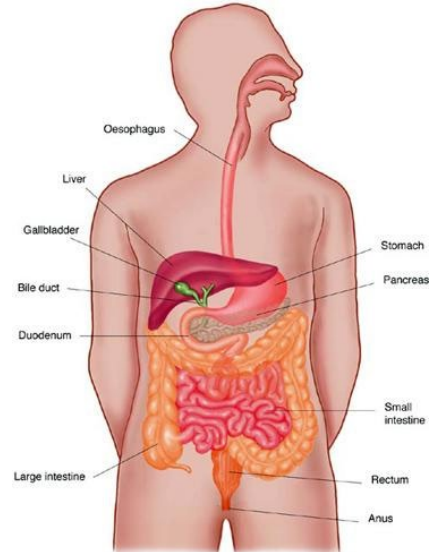


*Källa GU*

# Diagnostiska metoder

- Koloskopi
- MR-enterografi
- CT tunntarm
- Ultraljud tunntarm??
- Kapselendoskopi ?
- Fekalt calprotectin

# Kapselendoskopi



# Kapselendoskopi vid Crohns sjukdom



*Källa GU*

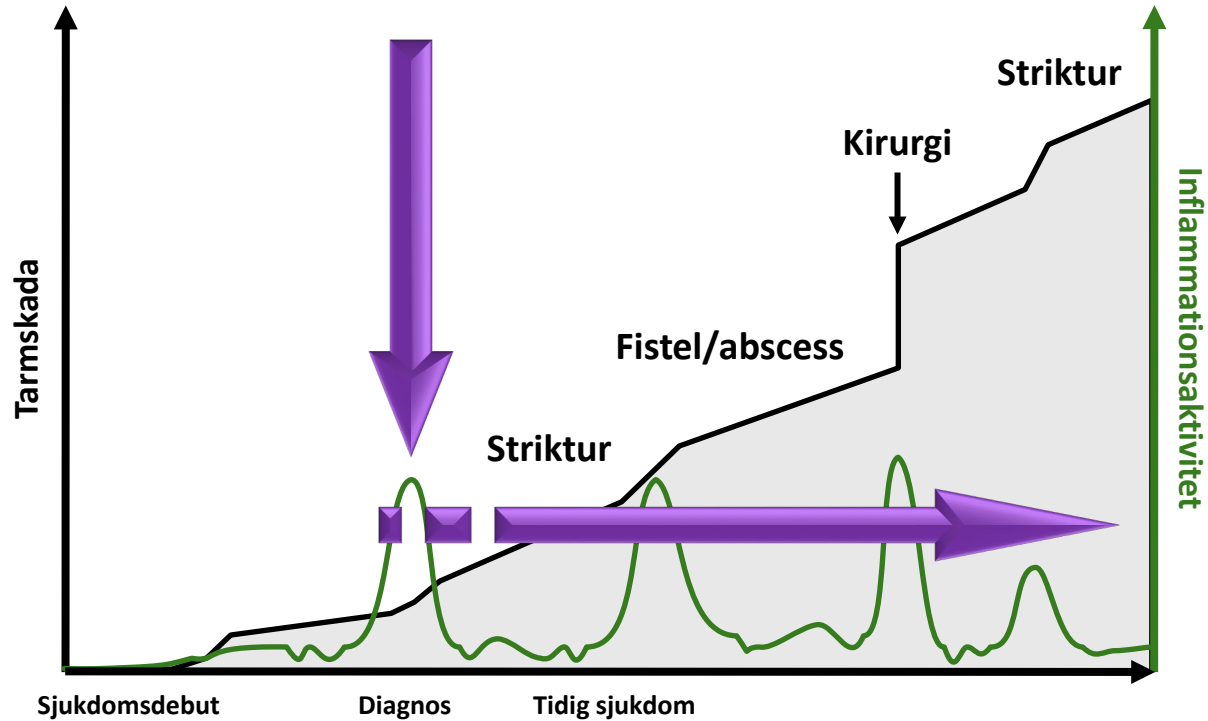
# Utredning vid IBD – sammanfattning

- Anamnes
- Biomarkörer i blod och avföring
- Endoskopi
- Histologi
- Radiologi

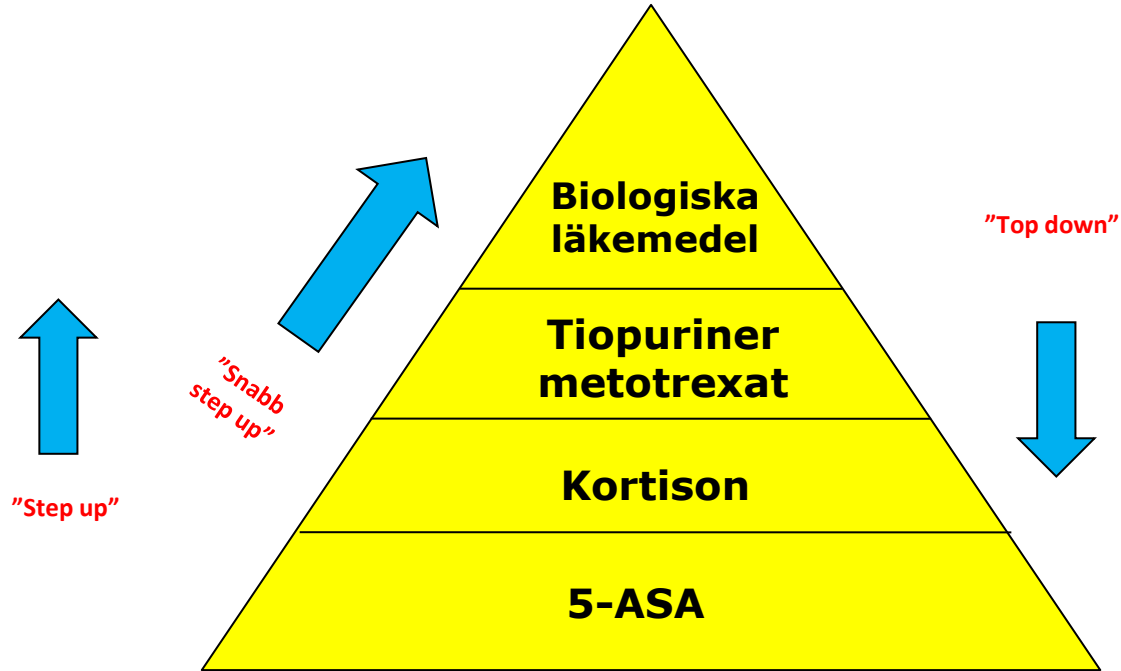
# Vid säkerställd IBD diagnos

- Information – sjukdom, behandling
- Dietistkontakt
- Proaktiv uppföljning i början
- Genomgång av vaccinationsstatus
- Frågor om reproduktion, graviditet

# Behandla inflammationen Sannolikt bättre prognos



# Behandlingstrappa vid IBD



*Källa GU*

# Behandling av ulcerös kolit

	Underhåll	Lätt skov	Svårt skov
5-ASA	Ja	Ökad dos	Ökad dos
Azathioprin	Ofta	NEJ	NEJ
Kortison po	Ogärna	I nedtrappning	I nedtrappning efter iv beh
Kortison iv			Ja
Biologiska läkemedel	Ett fåtal	NEJ	Ett fåtal
Topikal behandling	5-ASA till vissa med proktit	5-ASA +/- kortison	5-ASA +/- kortison

# Behandling av Crohns sjukdom

	Underhåll	Vid aktiv sjukdom
<del>5-ASA</del>	NEJ	NEJ
Azathioprin (Metotrexat)	Ja	NEJ
Kortison po	Ogärna	I nedtrappning, Entocort är att föredra
Kortison iv	NEJ	JA
Biologiska läkemedel	Steroidrefraktära eller steriodberoende fall	Till steroidrefraktära fall

# Rektala beredningar

- Klysma (lösning)
  - 5-ASA t ex Pentasa , Asacol
- Stolpiller
  - tex Pentasa, Asacol och Kortison
- Kortisonskum eller lösning

# Behandlingstrappa vid IBD

5-ASA

Remissionsbevarande  
Endast Ulcerös kolit

Tiopurin

Steroidberoende  
Täta skov

Biologiska  
± Tiopurin

Steroidrefraktär  
Dålig prognos Crohn  
Komplikation Crohn

JAK hämmare  
Sfingosin 1-  
fosfatreceptormodulator

Terapisvikt Ulcerös kolit

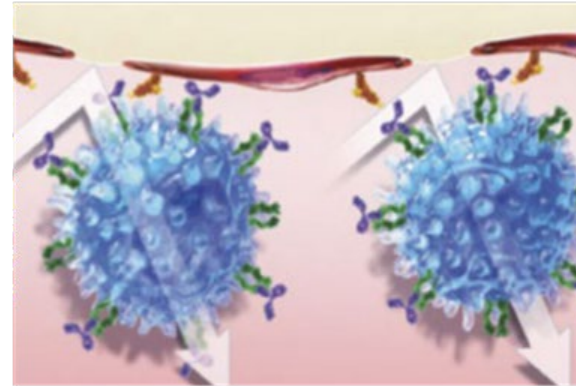
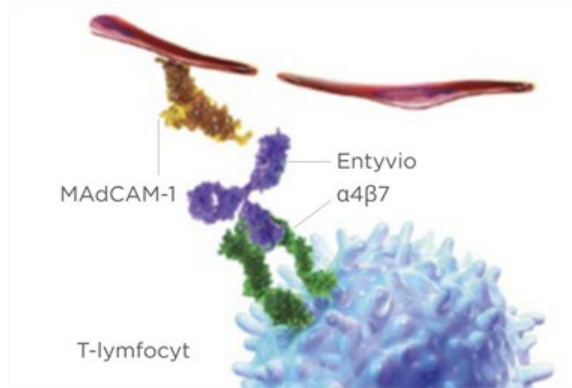
*Källa SGF*

# Verkningsmekanism läkemedel

- TNF hämmare neutraliserar lösligt TNF och binder sig till membranbundet TNF på T lymfocyter (apoptos)
- Ustekinumab hämmar signalering genom IL12/IL23
- Azatioprin oklart
- JAK hämmare blockerar januskinaser
- Sfingosin 1-fosfatreceptormodulator minskar homing av lymfocyter

# Entyvio verkningsmekanism

- Vid inflammatorisk tarmsjukdom migrerar och ansamlas vissa T-lymfocyter i mag-tarmkanalen
- För att dessa T-lymfocyter ska kunna ta sig från blodbanan till tarmvävnaden krävs en bindning av  $\alpha 4\beta 7$ -integrinet, som finns på deras cellyta
- Entyvio binder specifikt till  $\alpha 4\beta 7$ -integrinet och hindrar därmed T-lymfocyterna från att infiltrera tarmväggen



Entyvio binder och blockerar  $\alpha 4 \beta 7$ -integrinet och hindrar därmed inflammatoriska T-lymfocyter från att infiltrera tarmväggen och inflammationen i tarmen dämpas.

# Val av biologiskt läkemedel

- Steroidrefraktär
- Extraintestinala manifestationer, perianal sjukdom
- Annan immunmedierad sjukdom
- Graviditetsplaner
- Infektionskänslighet
- Tumörsjukdom, hjärtsvikt

# Behandling vid IBD och graviditet

- 5-ASA
- Kortikosteroider
- Immunomodulerare: Azatioprin, 6-merkaptopurin, ~~Metotrexat~~
- Biologiska läkemedel: TNF hämmare. ?~~anti-integrin, IL 12-23 hämmare, IL23 hämmare?~~
- ~~JAK hämmare~~
- ~~Sfingosin 1-fosfatreceptormodulator~~

# Behandlingskomplikationer 5 ASA

- Njurpåverkan – interstitiell nefrit idiosynkrasi

# Behandlingskomplikationer Tiopuriner

- Benmärgspåverkan
- Levertoxicitet
- Pankreatit
- Hudbiverkningar
- Nedsatt immunförsvar
- Drug fever
- Influensaliknande symtom, artralgi

# Att känna till -tiopuriner

- Benmärgspåverkan LPK? Diff?
- Interaktioner - Allopurinol
- Hudbiverkningar
- Nedsatt immunförsvar

# Nedsatt immunförsvar

- Ökad infektionsrisk: virala infektioner, opportunistiska men även samhällsförvärvad pneumoni
- Risk för hudtumör – icke melanom
- Ökad lymfomrisk
- Minskad risk för komplikationer, minskad risk för kolorektalcancer

# Immunmodulerande behandling, att tänka på

- HBV screening
- Tuberkuloscreening
- Pausa biologisk behandling under pågående infektion
- Liberal med antiviral behandling
- EBV negativa ~~tiopuriner~~ (hemofagocyterande lymfocytos)

# Infektionsrisk

- Humira vid RA 12 202 patienter motsvarande 16 973 patientår
- Humira vid Crohn's sjukdom 3160 patienter motsvarande 3402 patientår

*Burmester et al. Ann Rheum Dis 2009*

# Infektionsrisk

- Sepsis 4.7% på ett år för RA
- Sepsis 6,6% Crohn
- TB ovanligt - 0,28 för RA och <0,1 för Crohn
- Samma resultat för IFX

# Infektionsrisk

- I Danish Crohn's and Colitis Database 64/651 (9,8%) hade svår infektion, nämligen abscess, pneumoni, Aspergillus, osteomyelit eller Tb
- 2 dödsfall i sepsis
- Observastionstid mellan 1999-2005

*Caspersen Clin Gastroenterol Hepatol 2008*

# Infektionsrisk

- Vid fall kontroll studier ökad risk för immunhämmande behandling
- Steroider eller AZA eller IFX ökar risken trefaldigt (95% CI 1,5 – 5,3)
- Två eller 3 droger ↑ 14,5 x risk (95% CI 4,9-43)
- Speciellt utsatta äldre (>50 år)

# Infektionsrisk

- Omkring 50% av nydiagnosticerade kommer att behöva >700 mg prednisolon eller immunmodulerande och dessa är riskpatienter

# Blodprover IBD vid diagnostillfälle

- Neutrofila, Lymfocyter ( $>400 \times 10^9/l$ ), eosinofila
- Hepatit B, Varicella zoster, HIV,
- Urinprov för bakterier
- Kolla TB inför IFX med RTG och qantiferon

# JAK hämmare jämfört med TNF hämmare

## Säkerhet

- Mortalitet HR (95 % KI) 3,28 (1,55–6,95)
- Kardiovaskulära händelser, infektioner och maligniteter

# JAK hämmare tofacitinib 10 mg x2 jämfört med TNF hämmare säkerhet

- Lungemboli                      HR 5,96 (1,75–20,33)
- Lungcancer                      HR 2,50 (1,04- 6,02)
- Lymfom, allvarliga infektioner, ökad risk

# Vaccinationer vid IBD vid diagnostillfälle

- Vems ansvar?

# Vaccinationer vid IBD vid diagnostillfälle



# Vaccinationer vid IBD vid diagnostillfälle



# Vaccinationer vid IBD vid diagnostillfälle

- Varicella (vattkoppor) om ingen anamnes **och** negativ serologi
- Hepatit B (om negativ serologi)
- Pneumokockvaccin – Prevenar 13
- Influenzavaccin (trivalent = säsong)
- Dessutom alla vaccinationer som ges generellt

# Vaccination vid IBD- övrigt

- Årligen Influensavaccin (trivalent = säsong), Covid?
- Pneumokock var 5:e år ????

# Vaccination vid IBD- övrigt

- Vänta 3 veckor mellan påbörjad Varicella Zoster vaccin, mässling och immudomodulerande terapi
- Best att påbörja vaccineringen vid diagnostillfälle

# Cancerrisk och kolit

- Metaanalys av 116 studier visar vid ospecifik UC CRC risk
  - 10 år 2%
  - 20 år 8%
  - 30 år 18%

*Eaden JA, The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut. 2001 Apr;48(4):526-35.*

# Cancerrisk och kolit

- Data från Sverige mellan 1965-2002 beträffande incidens och mortalitet
  - CRC incidensen är oförändrad
  - Mortaliteten ↓ med 75% (Surveillance är bra!!)

# Naturalförlopp

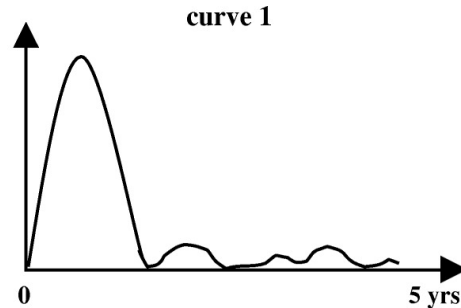
- Hittills för majoriteten godartat förlopp

- Med tiden minskar:

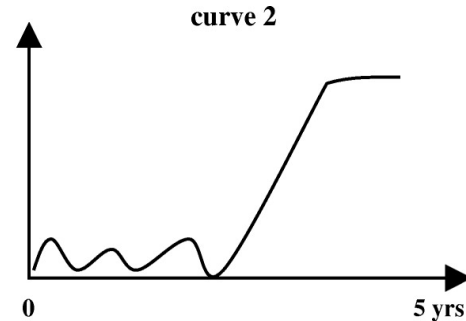
- Sjukdomsaktiviteten

- Behovet av farmakologisk behandling

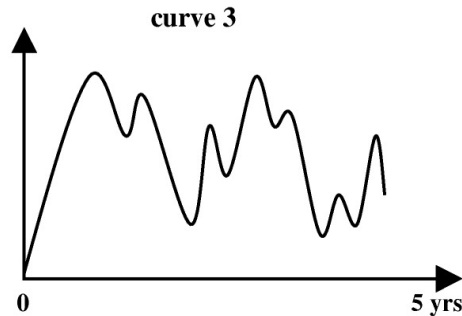
# Naturalförlopp IBSEN studien



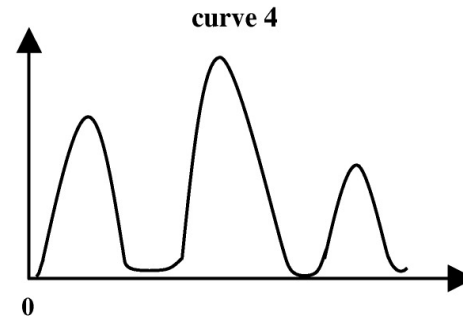
**Curve 1: Decrease in the intensity of symptoms during the follow-up period.**



**Curve 2: Increase in the intensity of symptoms during the follow-up period.**

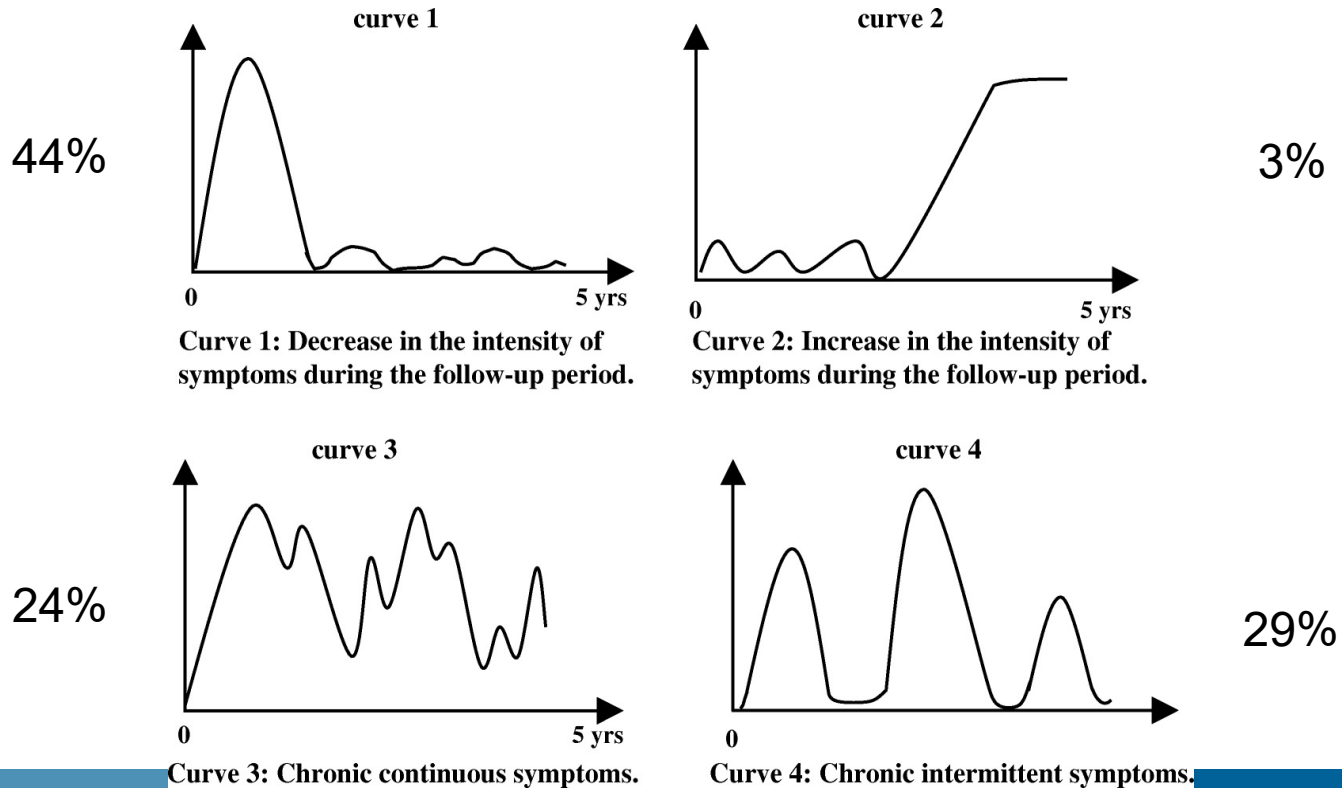


**Curve 3: Chronic continuous symptoms.**



**Curve 4: Chronic intermittent symptoms.**

# Naturalförlopp IBSEN studien



# Svår UC oberoende av utbredning

- Fortfarande 29% kolektomi

- Inläggning, i.v. steroider

- Vilka ska opereras???

- Kolorektalkonsult

# Svår UC i.v. steroider

- 32 studier mellan 1974 och 2006
- 29% kolektomi, 1% mortalitet, oförändrat mellan 74 till 2006

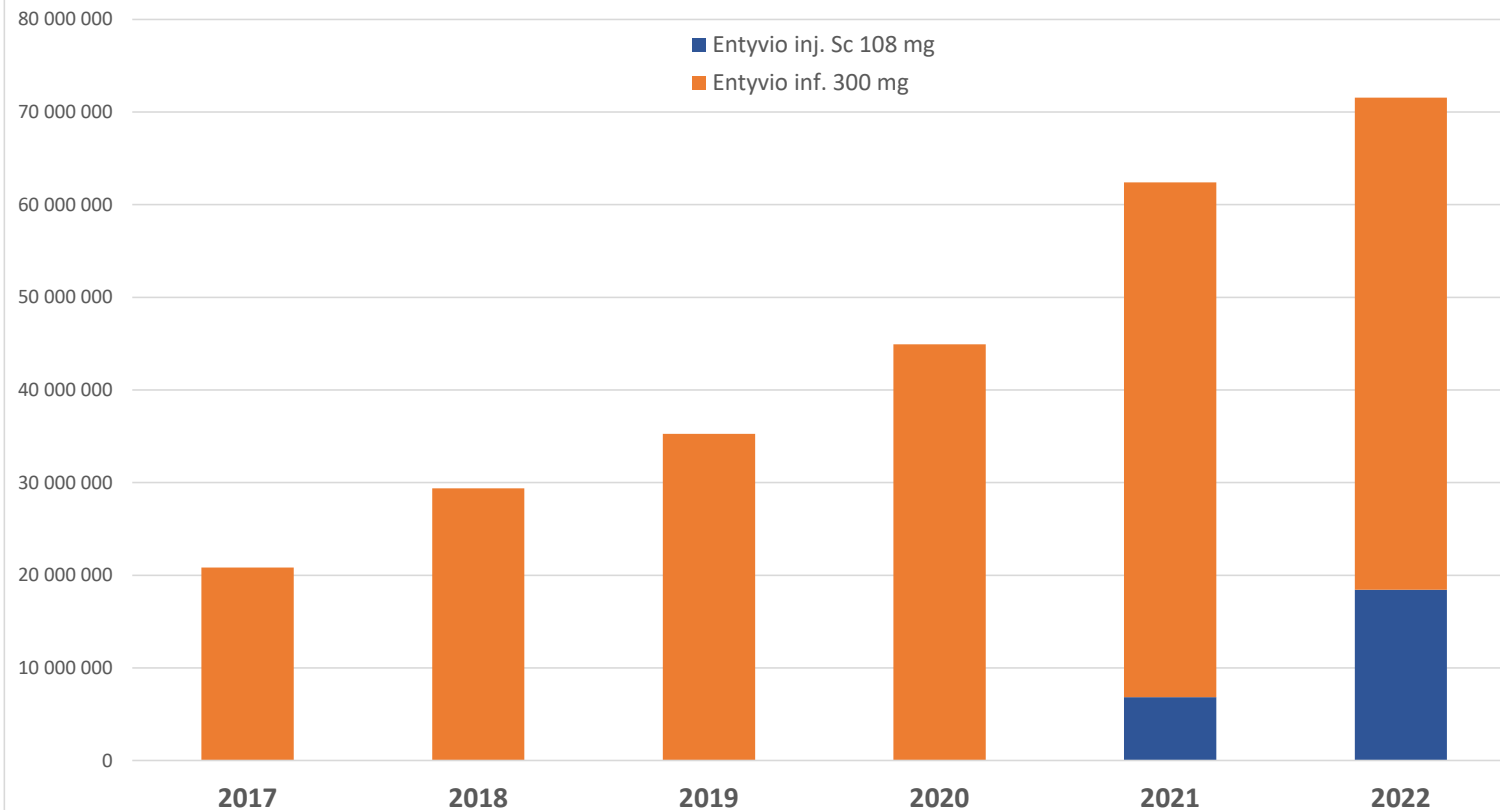
*Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Jan;5(1):103-10.*

# Kostnader för farmakologisk behandling

- Entyvio
- TNF hämmare, både sc. och i.v. beredningar **BIOSIMILARER**
- 5-ASA
- Stelara
- JAK hämmare

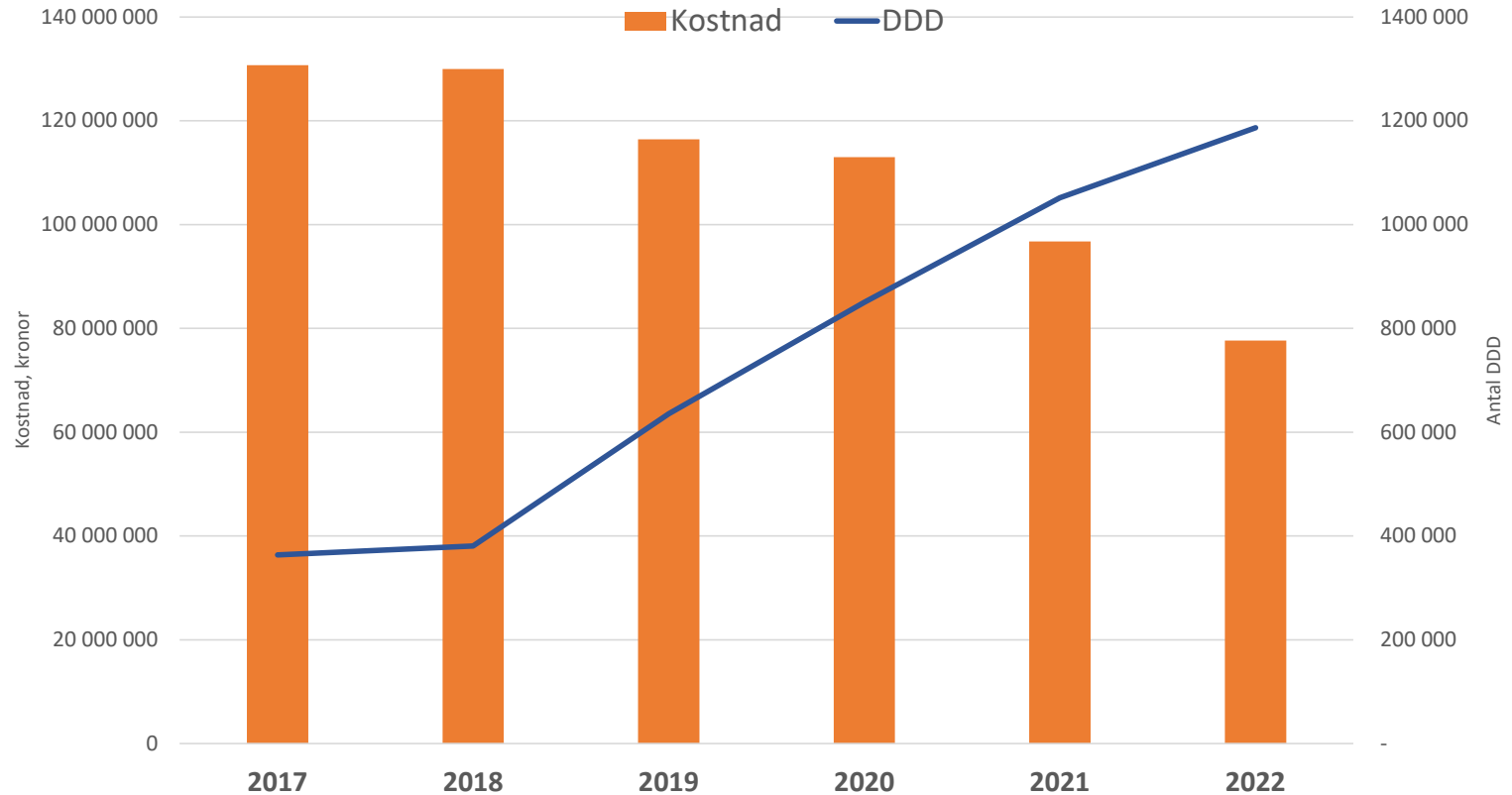
# Entyvio - användning inom VGR

(Kostnad, kr - förmånskostnad för sc inj, kr AUP för infusion)



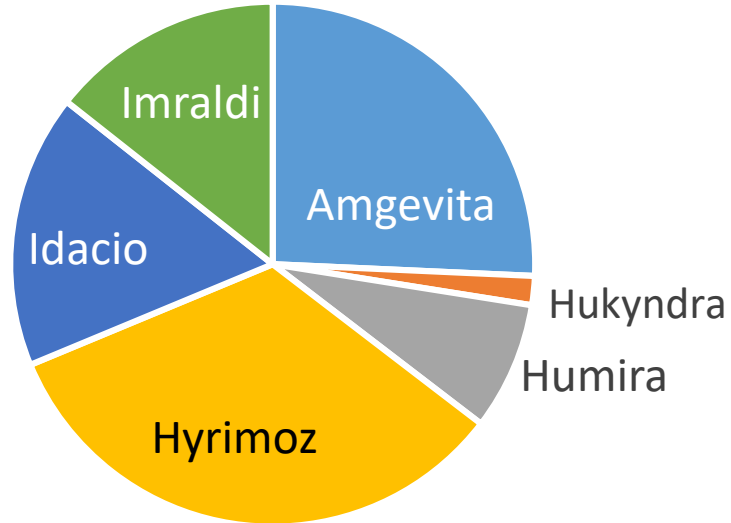
# Adalimumab - kostnad och volym (DDD)

VGR totalt (alla indikationer)



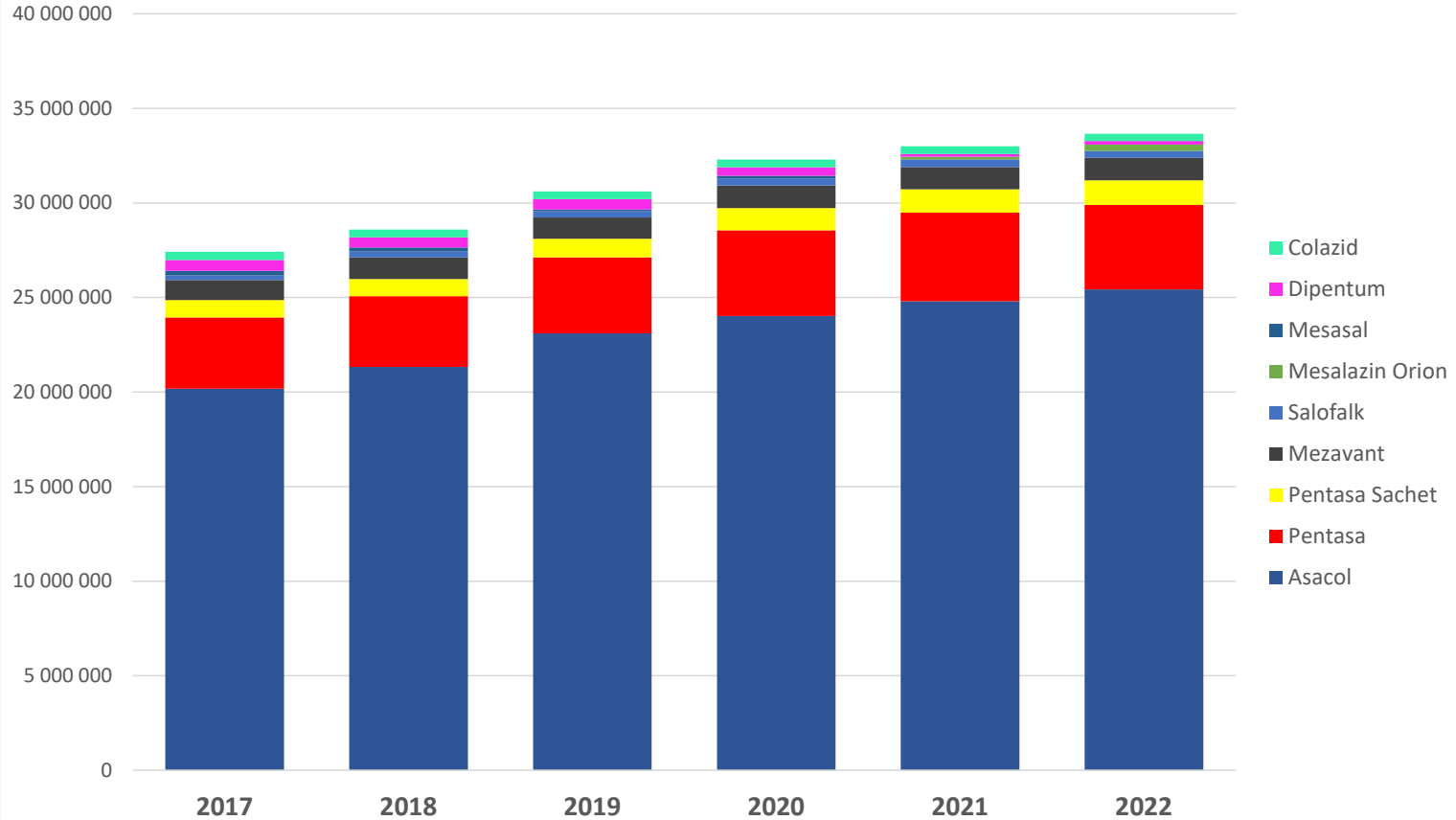
# Förskrivning av adalimumab, VGR 2022

## Antal DDD



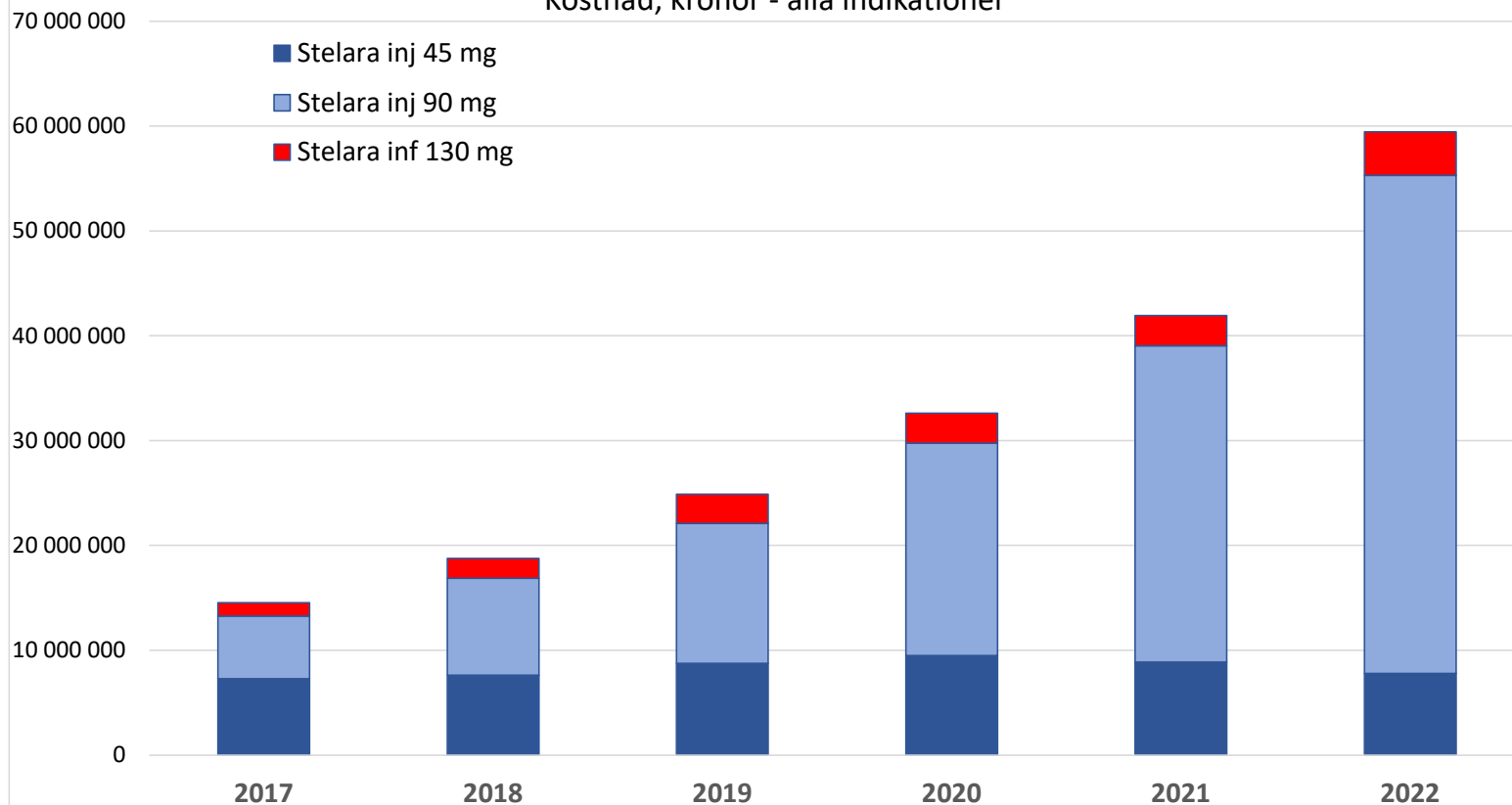
# 5-asa - användning VGR

Kostnad, kronor, alla beredningsformer



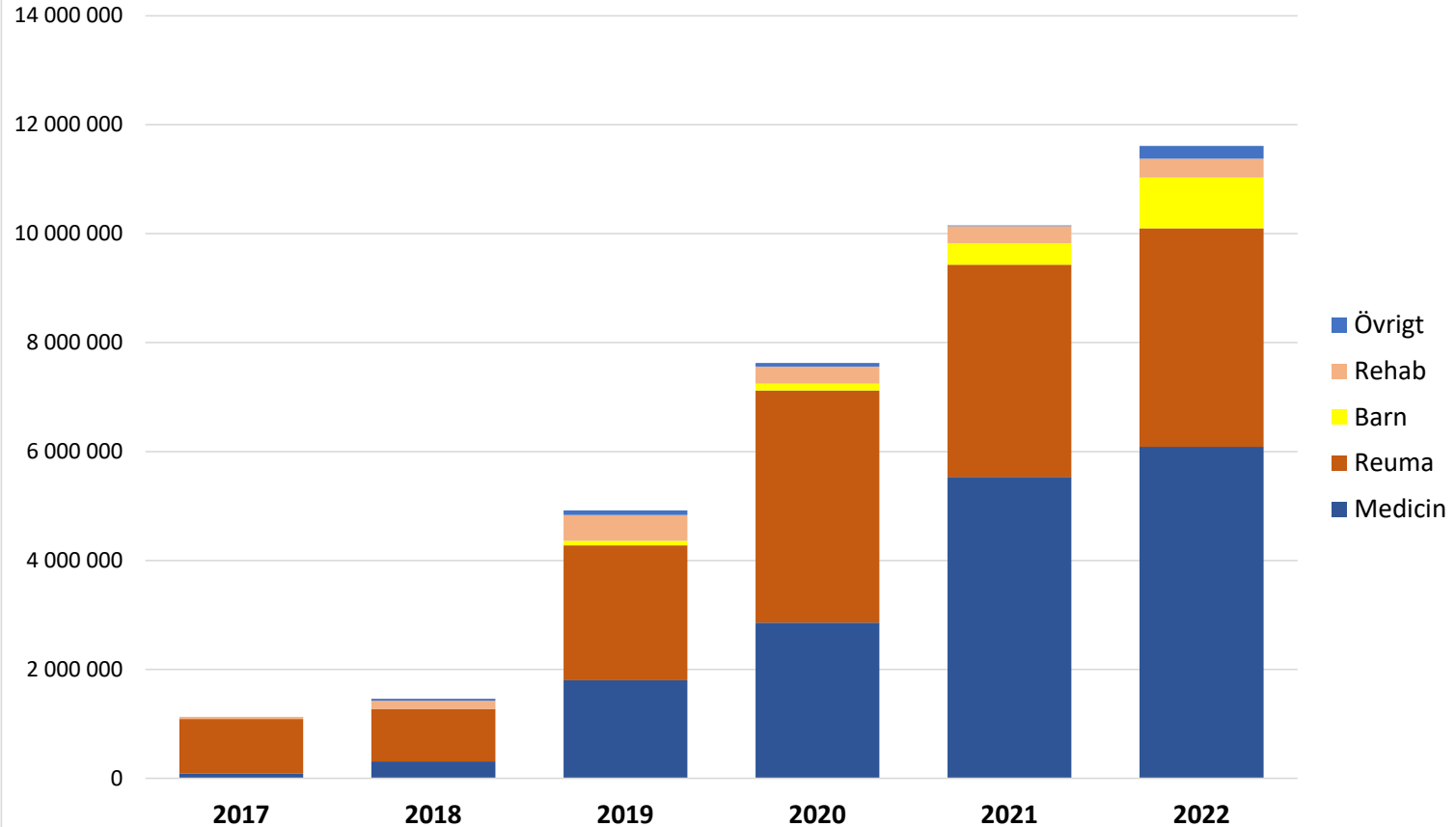
# Stelara - användning i VGR

Kostnad, kronor - alla indikationer



# Receptförskrivning Xeljanz, Sjukhusen i VGR

Kronor, förmån, uppdelat per verksamhetsområde



TACK FÖR UPPMÄRKSAMHETEN