

Behandling med TNF  $\alpha$  antistoffet infliksimab (Remicade)  
ved inflammatorisk tarmsykdom, indikasjon og effekt.  
Gjennomgang av et pasientmateriale i tidsrommet 2001- 2006  
ved Gastromedisinsk avdeling Ullevål universitetssykehus

Prosjektoppgave

Profesjonsstudiet i medisin



Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Høsten 2007

Student: Svein Håkon Ingebretsen  
Veileder: Overlege Paul Linnestad

## **Innholdsfortegnelse**

<b>1. Abstract</b>	<b>s 3</b>
<b>2. Bakgrunn</b>	<b>s 4</b>
-Innledning	s 4
-Patofysiologi	s 5
-Virkningsmekanisme	s 6
-Litteraturgjennomgang	s 7
<b>3. Metode</b>	<b>s 10</b>
<b>4. Resultater</b>	<b>s 12</b>
<b>5. Diskusjon</b>	<b>s 17</b>
<b>6. Konklusjon</b>	<b>s 21</b>
<b>7. Kildeliste</b>	<b>s 22</b>

## **1. Abstract**

### **Introduction:**

Tumor necrosis factor (TNF) alpha blocking drug, infliximab, provides an alternative treatment for patients with inflammatory bowel disease who do not respond or respond inadequately to corticosteroid or immunosuppressive treatment.

### **Objective:**

Review of infliximab treatment for patients with inflammatory bowel disease, (IBD) at the Department of Gastroenterology, Ullevål University Hospital. The main objective has been to look at the indications and efficiency of the treatment and the routine at the department when the drug was given.

### **Material and methods:**

Retrospective study of patients with inflammatory bowel disease who have received infliximab during the five years period 2001- 2006 at the Department of Gastroenterology, Ullevål University Hospital.

### **Results:**

Twentynine patients with IBD were treated. Twentyfive patients have received more than three treatments. Twenty of these had a good initial response. Fourteen still receive scheduled infusions with infliximab. Most of the patients were taking concurrent immunosuppressive medications. Twenty of 29 were screened for tuberculosis pre-treatment. The department had documented 29 more treatments in the patient files than recorded in the central diagnosis record.

### **Conclusion:**

The Department gives infliximab according to valid recommendations. On the other hand the documentation of the treatment could be better and the treatment could be more widely used.

## 2. Bakgrunn

### Innledning

Morbus Crohn, MC og ulcerøs kolitt, UC har samlebetegnelsen IBD, Inflammatory bowel disease i litteraturen. De to inflammatoriske tarmsykdommene har tradisjonelt blitt behandlet med steroider, immunsupprimerende medikamenter og aminosalisylsyrepreparater (5-ASA) (1,2). Pasienter som ikke responderer tilstrekkelig på den tradisjonelle behandlingen, eller som er avhenging av steroider for å opprettholde en adekvat respons, har en moderat til alvorlig inflammatorisk tarmsykdom (1,2). Tidligere har alternativet for denne gruppen pasienter enten vært kirurgi, fortsatt steroidbehandling eller suboptimal behandling med gjeldene medikamenter med stor innvirkning på videre sykdomsprogresjon og livskvalitet. På 1990 tallet ble det lansert nye immunsuppressive biologiske medikamenter, primært utviklet innenfor reumatologien. Et av disse preparatene var Remicade.

Remicade med virkestoffet infliksimab, et monoklonalt antistoff mot tumornekrosefaktor alfa (TNF  $\alpha$ ), har over lengre tid vært brukt innenfor reumatologien, senere også overfor pasienter med alvorlig inflammatorisk tarmsykdom. Den første pasienten fikk infliksimab for MC i 1993 (3). Remicade er i dag indisert for de tilfeller av MC som ikke har respondert tilstrekkelig eller adekvat på et kortikosteroid og / eller et immunsuppressivt legemiddel, samt for tilfeller av fistulerende sykdom som ikke har respondert på konvensjonell behandling hos voksne(4). For UC er behandlingen indisert ved moderat til alvorlig aktiv sykdom hos pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling med kortikosteroider, 6-merkaptopurin eller azatioprin, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjon mot slike behandlinger(4).

Hvordan infliksimab administreres ved ulike institusjoner er forskjellig, noe som kan påvirke effekten av behandlingen. Ulike studier og dagens anbefalinger fra Felleskatalogen indikerer best effekt av medikamentet ved regelmessig behandling hver sjette til åttende uke etter respons i en initialfase, hvor medikamentet blir gitt tre ganger de seks første ukene(3,4,5,6).

Formålet med denne oppgaven er å kartlegge indikasjonen for oppstart, utbredelsen av behandling, samt se på effekten av infliksimab hos pasienter ved Gastromedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus (UUS) i tidsrommet 27.09.01 til 27.11.06 for å undersøke om avdelingens praksis sammenfaller med gjeldende anbefalinger.

## **Patofysiologi**

MC og UC er kroniske sykdommer av ukjent årsak. Man antar at det ved de to tilstandene er en viss grad av likhet når det gjelder sykdomsutviklingen.

Den fysiologiske tarmen er i en likevekt mellom inflammasjonsfremmende faktorer som aktiverer immunsystemet, slik som tarmmikrober, matvareantigener samt endogene faktorer og vertsforsvaret, som ved hjelp av antiinflammatoriske mekanismer nedregulerer inflammasjonen og opprettholder en hel og lesjonsfri mukosa. Ved inflammatoriske tarmsykdommer ser man at denne balansen er forskjøvet i inflammatorisk retning, noe som resulterer i manifest patologi. Flere etiologiske forklaringsmodeller har forsøkt å forklare sykdommene, hvor genetisk disposisjon og immunologiske faktorer er de viktigste(7).

### ***Genetisk predisposisjon***

Førstegradsslektninger har anslagsvis 10 respektive 30 ganger større sjanse for å utvikle henholdsvis UC og MC(8). Gjennom genstudier er det antydnet at flere loci på kromosom 3,7,12 og 16 er involvert. Videre er både MC og UC forbundet med ulike HLA- klasser, hvor man finner en overhyppighet for UC ved HLA- DR2 allelet og for MC ved HLA - DR1 allelet, noe som tyder på ulikt genetisk opphav for de to tilstandene(7).

### ***Immunologiske faktorer***

Ved både MC og UC ser man avvik i slimhinnens immunologiske beredskap. Ved begge tilstander finner man aktiverte B- og T- celler. De aktiverte T- cellene ser ut til å være den drivende faktoren i sykdomsforløpet(7). T-cellene forekommer både som CD 8+ og CD 4+ celler, hvor CD4+ cellene utvikler seg til enten Th1- eller Th2- celler. Hos IBD pasienter forekommer det en ubalanse i differensieringen av CD4+ T- celler, sammenliknet med friske. Hva som forårsaker denne ubalansen i celle utviklingen er ukjent. Th1 cellene forårsaker betennelse og er apoptoseinduserende ved å slippe ut cytokinene IL- 2, INF –  $\gamma$  og TNF  $\alpha$ , mens Th2- cellene hjelper B- cellene og forhindrer celledmediert immunrespons ved å skille ut IL- 2, IL- 4, IL-5 og IL-6.

Hos crohn pasienter ser man en vridning av differensieringsgraden av CD4+ celler mot mer Th1- celler, slik cytokinene TNF  $\alpha$  og INF-  $\gamma$  frigjøres. I mukosa finnes det derfor rikelig med TNF  $\alpha$ , et cytokin som igjen induserer andre proinflammatoriske cytokiner som IL-1,IL-6 og IL-8. Dette resulterer i en inflammasjonskaskade som gir seg utslag i somatiske symptomer (8,9).

Ved MC infiltrerer cellene hele tarmveggen og danner en transmural inflammasjon med granulomer. Lesjonene kan oppstå fra øsofagus til anus og kan sitte på ulike steder samtidig med friskt vev imellom, såkalte skip lesions. Mest hyppig involveres jejunum, ileum og colon. Inflammasjonen i tarmen forårsaker redusert funksjon av epitelbarrieren, tap av absorpsjonsfunksjonen til cellene og aktivering av kryptepitelcellesekrejonen. Grunnet de transmural lesjonene vil tilstanden kunne føre med seg fibrotiske stenoser, fistler, tarmadhesjoner og abdominale abscesser. MC er assosiert med andre ekstraintestinale sykdommer av autoimmunt opphav, deriblant uveitt, iridocyclitt, erytema nodosum, sacroillitt og skleroserende kolangitt(7).

Klinisk vil tilstanden på bakgrunn av patofysiologien gi opphav til diaré med og uten blod, abdominale smerter og feber som varer noen dager til uker. Ved respons på behandling kan sykdommen gå i remisjon, som medfører symptomreduksjon eller symptomfrihet.

Ved UC finner man i motsetning til hos crohnpasienter aktiverte T- celler som er forskjøvet i favør av Th2- celler. I tillegg ser man nøytrofile granulocytter, eosinofile granulocytter og makrofager. Disse cellene infiltrerer bare lamina propria, noe som medfører tap av funksjonen til epitelbarrieren og absorpsjonsfunksjonen til epitelcellene(7,8). UC starter alltid i rektum og sprer seg proksimalt og kan affisere hele colon, såkalt total kolitt. Ved denne sykdommen finnes det ingen granulomer eller skip lesions. UC er assosiert med ekstraintestinale tilstander som: uveitt, primær skleroserende kolangitt og erytema nodosum. I tillegg er det en økt risiko for senkomplikasjon i form av coloncancer.

Klinisk vil tilstanden arte seg etter hvor stor del av tarmen som er inflammet. Typisk for det kliniske forløpet er perioder med mye symptomer i form av hyppig trang til defekasjon, diaré, ofte med mye blod og abdominalt ubehag.

### **Virkningsmekanisme**

TNF  $\alpha$  er et proinflammatorisk cytokin som i hovedsak produseres av aktiverte makrofager og T- lymfocytter. TNF  $\alpha$  induserer andre proinflammatoriske cytokiner som IL- 1 og IL- 6, noe som medfører økt leukocytmigrasjon gjennom epitel ved aktivering av adhesjonsmolekyler i epitelcellelaget og hos leukocytene. Antallet TNF  $\alpha$ - produserende celler er økt i tarmveggen lamina propria hos crohnpasienter (3, 6,10).

Infliksimab er et kimært humanmurint monoklonalt antistoff (IgG 1), noe som innebærer at medikamentet har sin opprinnelse fra henholdsvis mus og humant vev. Det murale antistoffet mot TNF  $\alpha$ , har en høyere spesifitet og affinitet for TNF  $\alpha$  enn det humane. Ved å kombinere den antigengjenkjennende delen av det murale antistoffet mot TNF  $\alpha$  med humant IgG, vil man kunne redusere virkningen av cytokinet TNF  $\alpha$ , samtidig som ikke kroppen reagerer for sterkt mot den murale komponenten. Ved denne kombinasjonen vil man kunne hemme inflammasjonskaskaden TNF  $\alpha$  normalt igangsetter(11,12).

Mekanismen bak infliksimab er ikke fullt ut forstått. Nøytralisasjon av ikkecellebundet TNF  $\alpha$  kan foregå ved ulike anti TNF  $\alpha$  antistoffer, også det humane antistoffet CDP571 og det kimære antistoffet etanercept. Etanercept har ikke vist effekt hos crohnpasienter, mens det humane antistoffet har kun delvis effekt. Dette viser at selve nøytralisasjonen av TNF  $\alpha$  ikke er hele effekten av infliksimab. Hemming av andre proinflammatoriske signaler og molekyler som er oppregulert av TNF  $\alpha$ , spiller også en viktig rolle(3). Infliksimab gis ved intravenøs administrasjon over 2 timer og har en halveringstid på 9,5 døgn.

Effekten av infliksimab hos pasienter som responderer på medikamentet, gir seg raskt utslag målt ved inflammasjonsparametrene IL- 6 og CRP. Disse normaliseres innen to uker, før de stiger igjen hos noen pasienter fra uke åtte etter gitt behandling(3). Etter intravenøs infusjon ser man en økning av leukocytter og monocytter i blodbanen, samtidig som man ser en reduksjon av nøytrofile granulocytter. De to observasjonene tas til inntekt for at infliksimab, gjennom nedregulering av ekspresjonsmolekyler, reduserer migrasjonen av leukocytter og monocytter til målorganet. Immunhistokjemiske studier hvor man har sammenliknet affisert tarm mukosa før og fire uker etter infliksimabbehandling, viser en signifikant reduksjon av antallet aktiverte T- celler i lamina propria(3).

## Litteraturgjennomgang

Flere store studier har blitt presentert vedrørende infliksimab, hvorav de viktigste er Accent 1, Accent 2, Act 1 og Act 2, alle randomiserte, kontrollerte studier. Jeg vil her kort gjøre rede for de enkelte.

Accent 1 var en studie som tok for seg infliksimab hos ikke- fistulerende MC hvor 573 pasienter med en CDAI score på over 220 ble inkludert. CDAI, Crohns disease activity index er et mål for sykdomsaktivitet som ut fra informasjon om defekasjonshyppighet, trang til defekasjon, blod i avføringen, allmentilstanden og ekstraintestinale symptomer kommer frem til en tallverdi for sykdomsaktiviteten(13). Pasientene fikk en infusjon av infliksimab, 5 mg/kg og ble vurdert med hensyn til respons etter to uker. Pasienter med respons i uke to ble randomisert i tre grupper:

- Gruppe I fikk placeboinfusjoner i uke to, seks og hver åttende uke.
- Gruppe II fikk infliksimab i dosen 5 mg/kg i uke to, seks og hver åttende uke.
- Gruppe III fikk infliksimab i dosen 5 mg/kg i uke to og seks, deretter dosen 10 mg/kg hver åttende uke etter dette.

Man fulgte placebogruppen i 46 uker, mens gruppe II og gruppe III fulgte man i 54 uker. Man lot pasienter med initialrespons av infliksimab, men med gradvis tap av respons bytte gruppe til gruppen med høyere vedlikeholdsdose.

Studien fant at 58% responderte på behandlingen etter 2 uker, mens ytterligere 27 % responderte de neste åtte ukene. Total respons etter 10 uker ble funnet å være 83%. Man så etter uke 10, 30 og 54 en signifikant bedret respons og remisjonsrate, definert ved CDAI under 150 hos dem som hadde fått infliksimab regelmessig sammenliknet med placebo. Mellom de to gruppene med regelmessige infusjoner var det ingen signifikant forskjell. Doseeskalering var nødvendig i 49% av tilfellene i gruppe I, 30% i gruppe II og 31% i gruppe III for å holde responsen. 31-38% av disse pasientene oppnådde ikke ny respons. Studien viste også en redusert frekvens av crohnsrelaterte sykehusinnleggelser og operasjoner i gruppene som fikk regelmessige behandlinger(6,12).

Accent 2 var en studie som tok for seg infliksimab hos fistulerende MC hvor 282 pasienter med mer enn en abdominal fistel eller perianal fistel med mer enn tre måneders varighet ble inkludert. Her fikk alle pasientene infusjonsbehandling med infliksimab i uke null, to og seks, hvorav de med respons etter 14 uker definert som 50% reduksjon av drenerende fistler ble randomisert til å motta infusjoner hver åttende uke av placebo, gruppe I eller av infliksimab 5 mg/kg, gruppe II. De som ikke hadde respons etter 14 uker ble også randomisert i to grupper som fikk henholdsvis infliksimab og placebo. De som initialt hadde en respons, men som mistet denne fikk en høyere vedlikeholdsdose. Studien fulgte pasientene over 54 uker. 64 % av pasientene hadde respons etter uke 14. De som fikk regelmessige behandlinger med infliksimab, gruppe II hadde en lengre tid i remisjon, før man fikk tilbakefall sammenliknet med gruppe I. Etter 54 uker hadde 36% av pasientene i gruppe II et totalt fravær av fistler sammenliknet med 19 % i gruppe I. I gruppen som ikke responderte innen uke 14 var det ingen signifikant forskjell mellom de som fikk regelmessige infusjoner av infliksimab kontra de som fikk placebo(12).

Active Ulcerative Colitis Trials 1 og 2, Act 1 og Act 2 (14) er to studier hvor man har sett på effekten av infliksimab hos pasienter med UC. I Act 1 studien følges 364 pasienter over 54 uker, mens man i Act 2 følger 364 pasienter over 30 uker. Pasientene i studiene hadde en Mayo-score mellom 6 og 12, en skala som strekker seg fra 0 til 12, hvor 12 er høyeste verdi

for alvorlig sykdom, samt en moderat til alvorlig sykdom definert ved sigmoidoskopi, ( Mayo endoskopisk score på minst 2) ble inkludert i de to studiene. Pasientene ble i begge studiene randomisert i tre grupper, hvor man fikk infusjoner i uke null, to, seks og deretter hver åttende uke. Gruppe I fikk placebo, gruppe II fikk infliksimab, 5 mg/kg, mens gruppe III fikk infliksimab 10 mg/kg.

I Act 1 inkluderte man dem som var blitt behandlet med kortikosteroider og/ eller azatioprin og som til tross av dette hadde en aktiv sykdom. Etter uke åtte hadde 69 % av pasientene i gruppe II og 61 % av pasientene i gruppe III respons, kontra 37% i placebogruppen.

Act 2 tok som Act 1 for seg pasienter som tidligere var behandlet med kortikosteroider, azatioprin, men også 5-ASA preparater som fortsatt hadde en aktiv sykdom. Etter åtte uker hadde 64% av pasientene i gruppe II og 69% av pasientene i gruppe III en respons sammenliknet med placebogruppen som hadde en respons på 29%

Minimumsdose for effekt av infliksimab er ikke kartlagt. Forsøk med 1 mg/kg har ikke vist seg effektivt, anbefalt startdose er i dag 5 mg/kg(3,4,5). Det er ikke vist signifikante forskjeller i respons mellom en startdose på 5 mg/kg kontra 10mg/kg. Ved oppstartregime av infliksimab ser man i tilfeller av ikke-fistulerende MC en lett økt respons hos pasienter som har fått et trippelregime kontra singelinfusjon. Hvis man ikke responderer på singelinfusjonen, bør man allikevel gi en ny infusjon for å se an effekten av denne. For fistulerende MC bør man alltid gi oppstartsbehandlingen i som et trippelregime(5). Under vedlikeholdsbehandlingen er det anbefalt regelmessige infusjoner hver åttende uke, og en økning av dosen eller hyppigere infusjoner hvis man skulle få en avtagende respons av medikamentet(5).

Avgjørende for effekten av infliksimab er om hvorvidt pasienten responderer eller ikke på startbehandlingen. Studier som Accent 1 og Accent 2 viste at henholdsvis 17% og 30% ikke responderte på behandlingen etter 10 og 14 uker. I Accent 2 studien delte man gruppen som ikke responderte på initialbehandlingen i to, hvor den ene halvparten fikk infliksimabinfusjoner på samme måte som de som responderte, mens den andre halvparten fikk placebo, uten at man fant signifikante forskjeller mellom de to gruppene.(12) Dette viser at man bør gi infliksimab til dem med respons etter initialbehandlingen og ikke de uten respons.

#### ***Prediksjon av respons:***

Flere artikler påpeker at det er en viss andel pasienter som ikke responderer på behandlingen. Ca 30% av pasientene med refraktær MC regnes som behandlingsresistente ovenfor infliksimab(3,5). For å kunne forutse responsen hos den enkelte pasienten, har flere studier forsøkt å komme frem til prediktorer for økt respons av behandlingen ved MC. Studiene viser at pasienter som har:

- En økt CRP verdi har en større sjanse for respons enn andre.
- En ren colon- affeksjon og som ikke har fibrotiske strikturer responderer bedre enn andre pasienter.
- Fast immunsuppresjon i kombinasjon med infliksimabinfusjonen har betydelig økning av responsraten.
- Vært og er røykfrie gir en høyere responsrate enn røykere.
- Antistoffer mot infliksimab har en dårligere respons enn de uten tilstedeværelse av antistoffer mot medikamentet.



### ***Immunreaksjoner:***

Immunreaksjoner defineres som enhver ”adverse effekt” som oppstår under eller 1-2 timer etter infliksimabinfusjonen. Dette gir seg til kjenne ved pustebesvær, hypotensjon, palpitasjoner, urticaria og feber. Insidensen av denne type reaksjoner er beskrevet til å ligge mellom 4-16% (11). Pasienter som utvikler antistoffer mot infliksimab, har to til tre ganger økt risiko for immunreaksjoner i sammenheng med infusjonene sammenliknet med pasienter som ikke utvikler antistoffer. Man antar derfor at antistoffer mot medikamentet står sentralt i mekanismen bak immunreaksjonene(10,12).

Antistoffer mot infliksimab kan oppstå under behandling med infliksimab på grunn av den kimære oppbygningen av medikamentet. Insidensen av pasienter med antistoffer mot infliksimab er tidligere beskrevet å være et sted mellom 3-17 % i ulike studier(10). I Accent 1 studien registrerte man prevalensen av antistoffer mot infliksimab i ulike grupper ett år etter igangsatt behandling. I gruppe I som hadde fått en 5 mg/kg infusjon, hadde 28% antistoffer mot infliksimab, mens det i gruppe II som hadde fått 5 mg/kg hver åttende uke var prevalensen av antistoffer 9%. I gruppe III som hadde fått 10 mg per kg hver åttende uke, var prevalensen 6%. 46% av pasientene i dette materialet hadde infliksimab i serum, noe som ikke ga konkluderende resultater når det gjaldt påvisning av antistoffer mot infliksimab. Tross den høye andelen av inkonklusive resultater, viser dette at risikoen for å danne antistoffer mot infliksimab er større hvis behandlingen gis episodisk kontra regelmessig(6). Samme studie viste også at risikoen for utviklingen av anti-nukliære antistoffer, ANA var høyere ved regelmessig- versus episodiskbehandling uten at dette ga kliniske utslag(6).

Behandling med azatioprin, methotrexat, eller azatioprin i kombinasjon med steroider under infliksimabinfusjonene reduserer sjansen for dannelse av antistoffer. Azatioprin og methotrexat blir regnet som likeverdige i forebyggelsen av antistoffer(5). I Accent 1 utviklet 6% av pasientene som både fikk azatioprin og steroider antistoffer mot infliksimab, tilsvarende utviklet 10% av pasientene som gikk på azatioprin antistoff, mens 18% av de som verken fikk steroider eller azatioprin utviklet antistoffer mot infliksimab(6,10). Ved tidligere immunreaksjoner eller etter lengre opphold i infliksimabbehandlingen bør steroider gis intravenøst som premedisinering i forkant av infliksimabinfusjonen (3).

### 3. Metode

Oppgaven har til hensikt å belyse både effekten av Remicade hos pasienter med IBD ved Gastromedisinsk avdeling UUS, samt å se på avdelingens rutiner i forbindelse med administrasjonen av behandlingen. Oppgaven blir derfor todelt, hvor jeg i del en ser på effekten av medikamentet hos pasientene og del to hvor jeg belyser avdelingens rutiner i forbindelse med behandlingene.

#### *Pasientmateriale:*

Pasienter med Mb Crohn har ICD koden K 50, tilsvarende har pasienter med ulcerøs kolitt ICD koden K51, mens koden som benyttes for registrering av Remicade ved UUS er Z 51.2, Annen spesifikk kjemoterapi.

Ved søk i UUS's dataregister med kombinasjonene K50, sammen med Z51,2 og K51, i kombinasjon med Z51,2 for perioden 27.09.01 til 27.11.06 fant vi de pasientene ved UUS som hadde fått Remicade og samtidig hadde en inflammatorisk tarmsykdom. Totalt ble dette 29 pasienter. Deres journaler ble undersøkt retrospektivt for den aktuelle perioden

For å kunne si noe om effekten av medikamentet, brukes ofte Crohns disease activity index, CDAI(13). Indeksen er mye brukt i studier man planlegger på forhånd og har en protokoll for, slik som randomiserte kontrollerte studier, men passer dårlig i denne type studie hvor man retrospektivt går igjennom journaler.

For å kunne si noe om effekten, ble de 29 journalene gjennomgått med systematiske skjemaer. Skjemaene tok for seg pasienten før, under og etter bruk av infliksimab, gjennom registreringer av biokjemiske markører og kliniske data notert i journalen. Etter undersøkelser i litteraturen og en realistisk vurdering sammen med veileder av hvilke biokjemiske markører man kunne forvente i materialet, valgte vi å registrere de biokjemiske markørene C- reaktivt protein, leukocytter, hemoglobin og fekale leukocytter. Da prøvetagningen kan gjøres utenfor sykehus i forkant av behandlingen eller av andre årsaker ikke sammenfaller med datoen for behandlingen, valgte vi å ta med labsvar fra 1 uke før til 1 uke etter behandlingen da materialet ble samlet inn.

#### *Kliniske data:*

De kliniske dataene er først og fremst et uttrykk for legens notatmerknings i journalen. Så langt det har latt seg gjøre, vil faktorer som antall toalettbesøk, smerter i abdomen, blod i avføring, sammen med pasientens subjektive vurdering og legens vurdering etter siste infliksimabbehandling være fanget opp og endringen brukt som parametre i vurderingen av behandlingen.

I randomiserte kontrollerte studier opererer man ofte med mål for remisjon som vellykket behandling. Remisjon defineres noe forskjellig i ulike studier enten som et fall på over 70 i CDAI eller en verdi under 150 (6,15,16). Da det på bakgrunn av den retrospektive studiemodellen vanskelig lar seg gjøre å regne ut CDAI- verdier, har jeg valgt å se på respons av medikamentet fremfor remisjon definert ved CDAI- verdier. Respons vil derfor bestå av en vurdering av de biokjemiske markører sammenholdt med pasientens subjektive oppfatning og legens objektive vurdering etter siste behandling der dette står notert i journalen.

Gjennomgangen av journalene baserer seg på journalsystemet PasDoc, hvor legejournaler, epikriser, sykepleiernotater og labark er gått igjennom. For å kunne si noe om effekten av

medikamentet, har jeg sett på de pasientene som har mottatt Remicade tre ganger eller mer. Pasienter som har mottatt Remicade færre enn tre ganger, er derfor ikke inkludert i effektmålet av medikamentet, men er forøvrig med under de andre punktene som blant annet omfatter gjennomføringen av behandlingen i avdelingen.

#### *Avdelingsrutinene:*

Alle pasienter som har fått Remicade ved Gastromedisinsk avdeling ved UUS er tatt med når man har sett på rutinene i avdelingen. Ved å lese igjennom journalene er bruken av infliximab registrert, hvilke kriterier man har lagt til grunn for oppstart av behandlingen, hvilket intervall behandlingen er gitt med, hvilke prøver man har tatt i forkant av behandlingen, i hvilken grad man har utelukket latent tuberkulose, samt gitt premedisinering i forkant av behandlingen. Videre er det av interesse i hvilken grad man har fulgt opp pasientene med den behandlingen de ble forespeilet ved oppstart av medikamentet og hvordan behandlingene dokumenteres i journalsystemet. Antall behandlinger dokumentert i journalsystemet er sammenliknet med antall behandlinger registret i det sentrale diagnoseregisteret ved UUS, hvor pasientmaterialet tidligere ble søkt opp.

Rutgeerts har i en oversiktsartikkel delt inn IBD- gruppen i flere subgrupper hvor det fremkommer at de absolutte indikasjoner for infliximabbehandling er refraktær MC, steroidavhengig MC, fistulerende MC, alvorlig UC og ekstraintestinale manifestasjoner av IBD (5). På bakgrunn av dette har vi valgt å dele opp populasjon fra Ullevål i fire subgrupper. Først et skille mellom UC og MC, hvor Crohn`s deles inn i de tre subgruppene: fistulerende sykdom, steroidgruppen og annen indikasjonsgunn. Rutgeerts grupper refraktær MC og steroidavhengig MC har jeg valgt å slå sammen og kaller de to steroidgruppen. Denne gruppen vil derfor omfatte pasienter som både responderer på steroider, men som er avhengig en viss dose og pasienter som ikke responderer på steroider.

#### *Litteratur:*

Opgavens litteratur er fremkommet etter søk i databasen PubMed med søkeordene infliximab and inflammatory bowel disease and efficacy i 2006 og 2007. I tillegg til dette har søk hos Uptodate, med tilsvarende søkeord bidratt til artikler. Artikler på andre språk enn norsk og engelsk ble ekskludert. Søket ga mange resultater, og vi har etter gjennomgang valgt ut noen relevante artikler.

#### 4. Resultater

Hvilke pasienter har fått infliksimab?

Av de 29 pasientene som har fått infliksimab ved avdelingen har tre UC, mens 26 har MC. I MC gruppen har fem colorektal affeksjon, tre har en ren ileum/ jejunum affeksjon, mens 18 har både colorektal og ileum/ jejunum affeksjon.

Indikasjonsgrunnlaget for bruken av infliksimab fordeler seg i MC- gruppen ved at 16 har fått medikamentet for dårlig respons eller avhengighet av steroider, seks har fått infliksimab på grunn av aktiv fistel problematikk, mens fire har fått medikamentet for annen indikasjon, da i hovedsak i form av smerter i abdomen. I UC- gruppen har de tre pasientene fått infliksimab på grunn av manglende respons eller avhengighet til steroider.

I MC- gruppen har 12 personer gjennomgått kirurgi relatert til sin tarmsykdom i forkant av behandlingen med infliksimab. De kirurgiske intervensjonene innbefatter fisteloperasjoner, hemikolektomier, stenoseoperasjoner i tynntarmen og abscessdrenasje. I gruppen med fistelindikasjon har fire av seks tidligere gjennomgått kirurgisk intervensjon, mens i gruppen annen indikasjon har to av fire gjennomgått kirurgi. I gruppen med manglende respons på steroider har seks av 16 har gjennomgått kirurgi tidligere.

Fordelingen av pasientene i de ulike gruppene med hensyn til antall behandlinger:

	<i>Pasienter med 3 eller flere behandlinger</i>		<i>Pasienter med inntil 3 behandlinger</i>		Sum antall pasienter	Sum antall behandlinger
	Antall pasienter	Antall behandlinger	Antall pasienter	Antall behandlinger		
Steroid- gruppen	12		4		16	
		98		6		104
Fistel- gruppen	6		0		6	
		44		0		44
Annen indikasjon	4		0		4	
		29		0		29
Ulcerøs kolitt	2		1		3	
		7		1		8
Sum	<b>24</b>		<b>5</b>		<b>29</b>	
		178		7		<b>185</b>

I steroidgruppen hadde fire pasienter inntil tre behandlinger. Hos en av pasientene ble infliksimabbehandlingen stoppet på grunn av mangelfull respons etter to behandlinger, en annen fikk seponert behandlingen på grunn av ønske om graviditet, mens det for de to siste ikke forelå dokumentasjon på hvorfor behandlingen ble avsluttet. I UC- gruppen hadde en pasient inntil tre behandlinger. I dette tilfellet avsluttet man behandlingen etter manglende respons etter en behandling og vedkommende gjennomgikk kirurgisk intervensjon.

## **Effekt av behandlingen**

Pasientene som har fått tre eller flere infliksimabbehandling er vurdert.

### ***Fistelgruppen:***

For samtlige pasienter ble det i forkant av igangsatt behandling valgt et null-, to-, seks- ukers regime. Fem av de seks stod på ulike doser med azatioprin i tillegg til infliksimabbehandling.

Ved vurdering etter tre initiale behandlinger hadde fire av de seks en objektiv eller subjektiv bedring av plagene og fortsatte behandlingen i et åtte ukers intervall, mens de to andre ikke merket noen endring av tilstanden og ble derfor ikke satt på regelmessige behandlinger. Tre av de fire som fortsatte, hadde en god langtidseffekt og går fortsatt på regelmessige behandlinger hver åttende uke. Den siste pasienten opplevde en gradvis redusert effekt av behandlingen ved at fistelen ble mer aktiv mot slutten av periodene mellom behandlingen. Denne pasienten endte med kirurgisk revisjon.

Ingen av pasientene som har fått infliksimab med fistelindikasjon, har oppnådd at fistelen har lukket seg helt. Totalt er det blitt gitt 44 infliksimabbehandling med fistelindikasjon ved Gastromedisinsk avdeling i den aktuelle perioden.

### ***Steroidgruppen***

I pasientmaterialet var det totalt 16 som hadde fått infliksimab på grunn av manglende respons på steroider eller steroidavhengighet. Av disse har fire mottatt færre enn tre infusjoner. Disse ekskluderes når det gjelder spørsmålet om effekt.

Ni av de 12 stod i tillegg på azatioprin under infliksimabinfusjonene, mens to gikk på methotrexat i stedet for azatioprin på grunn av tidligere pankreatitt. For en pasient er det angitt hvilke tilleggsmedikasjon pasienten stod på.

For åtte av de 12 ble det satt i gang et opplegg med jevnlig infusjoner, først et null-, to-, seks- ukers intervall, for så å vurdere effekten før man eventuelt satte dem på faste intervaller av åtte uker. De resterende fire startet opp med episodiske infusjoner uten noen plan for hvor ofte medikamentet skulle bli gitt.

Blant de som fikk infliksimab etter null-, to-, seks- ukers regimet hadde samtlige åtte en reduksjon av symptomene etter de tre første initialbehandlingene. De åtte går fortsatt på regelmessige infliksimabinfusjoner. For to av pasientene har effekten av infliksimab avtatt mot slutten av intervallperioden og infusjonene har derfor vært gitt hyppigere enn hver åttende uke, mens de seks andre har opprettholdt åtte ukers intervallene

I gruppen med uregelmessige infusjoner responderte to av de fire pasientene godt på behandlingen etter de tre første behandlingene. Disse fikk mindre smerter og hadde begge en god klinisk effekt i følge journalene. Etter de tre første behandlingene fikk de begge noen måneders opphold i behandlingen og effekten av de senere infusjonene hadde ikke samme

effekt som de tre første. For en av pasientene endte det med kirurgisk intervensjon, mens den andre måtte slutte med infliksimab på grunn av en opportunistisk infeksjon.

Totalt er det gitt 98 behandlinger hos disse 12 pasientene. (104 behandlinger hos de 16 pasientene)

### ***Annen indikasjonsgrunn-gruppen***

Tre av pasientene i denne gruppen fikk infliksimab med smerter i abdomen som indikasjon, En fikk behandling for bekkensmerter. Smertene var i alle tilfellene mer uttalt ved defekasjon og ble sett i sammenheng med en oppblussing av grunnsykdommen.

Alle pasientene ble satt til å følge et opplegg med null-,to-, seks- ukers intervall i oppstartsfasen for senere å gå over til infusjoner hver åttende uke, hvis man hadde effekt av behandlingene. To av de fire pasientene fikk en slik vurdering etter tre behandlinger. De to siste fikk sine infusjoner etter planlagt skjema de to første gangene, men siste infusjon først flere måneder etter dette. Alle de fire stod på azatioprin under infliksimabbehandlingene.

Samtlige i gruppen hadde en god respons initialt på behandlingen når det gjelder smerte-reduksjon. Tre av pasientene går fortsatt på infliksimab, to av disse har gjennomgått to behandlinger hver etter oppstartstripletten. Den siste pasienten fulgte regimet med regelmessige infusjoner av infliksimab, men fikk mer smerter mot slutten av intervallene mellom infusjonene. Infliksimabbehandlingen måtte seponeres da pasienten utviklet en lungeabscess, noe man mener står i direkte sammenheng med pasientens infliksimabinfusjoner. Etter behandling av abscessen, startet han på nytt opp med regelmessige infliksimabinfusjoner, noe han fortsatt står på uten tegn til ytterligere komplikasjoner. En av pasientene kunne ikke gjennomføre videre behandling pga utvikling av sepsis kort tid etter infusjon av infliksimab

Gjennomgående ble pasientene i denne gruppen piggere, fikk bedret nattesøvnen, fikk fastere avføring og hadde færre toalettbesøk. Tre av pasientene går fortsatt på regelmessige infliksimabinfusjoner og ser ut til å ha effekt mot smertene ved denne behandlingen. En gjennomgikk kirurgisk intervensjon i form av tynntarmsreseksjon etter seponering av infliksimab på grunn av sepsis. Totalt er det gitt 29 infliksimabinfusjoner med smerte som indikasjon.

### ***Ulcerøs kolitt- gruppen***

I pasientmateriale var det tre pasienter med ulcerøs kolitt. En av disse hadde kun fått en infusjon og blir derfor ekskludert fra spørsmålet om effekt. De to andre fikk infliksimab på grunn av manglende respons på steroider. Under infliksimabinfusjonene stod de begge på azatioprin som tilleggsbehandling. De to ble satt på et null-, to-, seks-, ukers regime med vurdering av effekt etter den tredje behandlingen.

Før start av infliksimab var de begge plaget av diaré og en del blod i avføringen. Etter tre behandlinger er det notert en nedgang av diaréfrekvensen hos begge. Ingen av de to hadde lenger noe synlig blod i avføringen. Begge rapporterte om en bedring av de subjektive symptomene og var tilfredse med behandlingen.

Den ene ønsket ikke videre behandling med infliksimab etter de tre initiale behandlingene, mens den andre ville fortsette med infusjoner hver åttende uke. Pasientens infusjoner stoppet etter totalt fire infusjoner på grunn av gjentakende manglende oppmøte.

Totalt er det blitt gitt åtte infliksimabbehandling til pasienter med ulcerøs kolitt med manglende respons på steroider som indikasjon.

### ***Bivirkninger:***

Av bivirkninger ble det registrert både akutte infusjonsreaksjoner og alvorlige infeksjoner som man i etterkant har tolket som en bivirkning av infliksimab. Av alvorlige infeksjoner ble det registret ett tilfelle av lungeabscess, ett tilfelle av sepsis utgående fra en CVK og en opportunistisk HSV infeksjon, alle med debut kort tid etter infliksimabbehandling. De akutte bivirkningene forekom alle i umiddelbar tilknytning til infusjonen og presenterte seg ved pustebesvær, fallende blodtrykk og varmfølelse. Da de akutte reaksjonene opptrådte, ble infusjonen stanset, hos noen ble behandlingen avbrutt, mens den hos andre igangsatt etter at Solu Cortef ble gitt før man fortsatte infusjonen i et mer langsomt tempo. De akutte reaksjonene forekom hos pasienter som hadde fått infliksimab ved en tidligere anledning og fortrinnsvis hos pasienter som ikke hadde fått premedisinering.

På Gastromedisinsk avdeling virker det ikke som det er noen fastlagt rutine for hvordan man har benyttet seg av premedisinering. De som tidligere har fått immunreaksjoner, har stort sett fått premedikasjon, mens dette er langt fra konsekvent for pasienter som av ulike årsaker har hatt et lengre opphold i behandlingen. Graden av gitt premedisinering varierer derfor sterkt fra hver gang hos enkelte, til aldri hos andre. Gjennomsnittlig har det blitt gitt premedisinering i 45% av alle infusjonene.

### ***Rtg thorax***

Før oppstart av behandlinger med infliksimab bør latent tuberkulose utelukkes ved røntgen thorax eller Mantoux, samt en grundig anamnese hvor eventuell risiko for eksponering bør fremkomme(4,5). Ved Gastromedisinsk avdeling ble det stort sett valgt rtg thorax de gangene det ble screenet for tuberkulose. Dette skjedde før oppstart av behandlingen hos 20 av de 29 pasientene.

### ***Blodprøvetakning***

Biokjemiske markører som C- reaktivt protein, leukocytter, hemoglobin kan si mye om både alvorlighetsgrad av tilstanden, være markører for respons og brukes til å følge utviklingen over tid. I forbindelse med behandlingen bør disse markørene kontrolleres regelmessig. Ved avdelingen var det store individuelle variasjoner i frekvensen av blodprøvetagningen. Mellom de ulike behandlingsgruppene var det derimot mindre forskjeller i hyppigheten av blodprøvetagningen. I steroidgruppen tok man blodprøver i 58% av behandlingstilfellene for indikasjonene fistel, annen indikasjon og ulcerøs kolitt var tallene henholdsvis 55%, 45% og 50%.

### ***Journalregistrering***

Remicade er fortsatt et relativt kostbart medikament og riktig loggføring i journaler og kodesetting er viktig for statistikken og økonomien. Ved å benytte seg av diagnosekoden Z51.2, (annen spesifikk kjemoterapi) i kombinasjon med K 51,(UC) eller K 50, (MC) fikk jeg totalt 156 treff, altså antall remicadebehandlinger som har blitt gitt til IBD pasienter ved Gastromedisinsk avdeling. Ved gjennomgang av pasientjournalene i Pas Doc under feltene for legejournal, epikriser og sykepleiernotater finner jeg at det i tilsvarende periode er notert gitt totalt 185 behandlinger med Remicade, altså er det journalført gitt 29 behandlinger uten at Z 51,2 har blitt benyttet.

### ***Utbredelsen av bruk av infliksimab i avdelingen***

I tilsvarende periode har jeg innhentet tall på antall personer som har de to aktuelle diagnosene, MC og UC som på ett eller annet tidspunkt har vært innom Gastromedisinsk avdeling. 757 personer har vært innom med diagnosen UC, mens 557 personer har vært innom med diagnosen MC.

Som nevnt tidligere har tre personer med UC fått Remicade, mens 26 personer med MC har fått Remicade. Sett i forhold til pasientgrunnet utgjør dette 0,4 % av pasientene med UC og 4,7% av pasientene med MC.



## 5. Diskusjon

### *Effekt*

I steroid- og annen indikasjons- gruppen har totalt 14 av 16, (87%) en subjektiv eller objektiv initial respons etter den tredje infusjonen. Av de 12 som begynte med regelmessige behandlinger hver åttende uke, har 11 fortsatt med denne type behandling, mens to av de fire som fikk episodisk behandling, fortsatt får denne behandlingstypen. På grunn av mangelfull datatilgang ved studiestrukturen, er det vanskelig å trekke noen entydige konklusjoner når det gjelder effekt, men de 11 som fortsatte den regelmessige behandlingen, hadde en positiv erfaring med infliksimab og valgte å fortsette behandlingen. Hos to av pasientene kom symptomene raskere tilbake, slik at infliksimab ble gitt ved seks ukers mellomrom.

Tallene samsvarer med Accent 1 studien, som viste at 83 % av pasientene hadde initial respons innen 10 ukers behandling med infliksimab. Studien viser videre at vedlikeholdsbehandling med infliksimab hver åttende uke over 54 uker hos pasienter som har respondert på første behandling, har bedre langtidseffekt enn placebo hos de samme pasientene. Effekten av regelmessig vedlikeholdsbehandling ga seg utslag ved en opprettholdelse av klinisk respons, klinisk remisjon og en steroidsparende effekt. For å kunne opprettholde respons og remisjon var det nødvendig å doble dosen infliksimab i 30% av tilfellene hvor infliksimab ble gitt regelmessig(6,12). Grunnlaget for oppstart med episodiske behandlinger bør med dette vurderes opp mot muligheten for bedre langtidsrespons ved regelmessige behandlinger med eventuelle doseeskaleringer.

I gruppen av fistulerende MC fikk alle tre initialbehandlinger. Fire av seks, (67%) hadde en positiv respons etter tre initialbehandlinger, hvorav tre fortsatt får regelmessige behandlinger med god respons. Ingen av pasientene har fistler som har lukket seg. I Accent 2 studien hadde 69% respons 14 uker etter første initialbehandling gitt i et trippelregime. Studien viser videre at man ved regelmessige infusjoner oppnår en lengre responstid for infliksimab samt en bedret langtidseffekt av infliksimab. Etter 54 uker hadde 36% mot 19% i placebogruppen fravær av fistler.(5,12)

Det er svært få pasienter med ulcerøs kolitt som har blitt behandlet med infliksimab i det gitte tidsrommet ved Gastromedisinsk avdeling. Kun to pasienter har fått tre eller flere behandlinger i denne tidsperioden. Studiene Act 1 og Act 2 tar for seg effekten av infliksimab etter henholdsvis 54 og 30 uker. Studiene viste en respons etter åtte uker på mellom 60 -70% hos dem som har fått infliksimab som et trippelregime i uke null, to og seks, mot 30- 37% i placebogruppen. Sammenliknet med placebogruppen hadde de som fikk infliksimab regelmessig, en respons og en remisjonsrate som lå mellom 1,7 til 2,0 ganger høyere etter åtte uker, 30 uker og for Act 1 studien etter 54 uker(14).

### *Dose og intervaller av behandlingen*

Et spørsmål som melder seg ved behandlingen, er både hvor ofte man skal gi infusjonene, i hvilken dose og hvor lenge skal man gi preparatet når man først har begynt å behandle med medikamentet?

Det anbefales at man begynner med en startdose på 5 mg/kg. Under Accent 1 og 2 studiene fremkom det at mellom 30 og 50 % mistet effekten med denne dosen etter at man initialt både hadde respons og var i remisjon når medikamentet ble gitt hver åttende uke. Ved å overflytte

disse pasientene til gruppen over, økte man dosen med 5 mg/kg, som førte til gjeninnføring av remisjon hos 90% (5,6). En annen mulighet for å gjenopprette remisjon er å gi infusjonene med noe hyppigere intervall (5). Ved Gastromedisinsk avdeling er startdosen 5 mg/kg. I de tilfellene hvor man mister responsen, har man istedenfor å øke dosen til 10 mg/kg heller gitt infliksimab i noe hyppigere intervaller, noe som ser ut til å ha god effekt.

Totalt har man seponert behandlingen hos seks pasienter, to før tredje infusjon og hos fire etter tredje infusjon på grunn av mangelfull respons. Man burde muligens gitt pasienten med ulcerøs kolitt infusjon nummer to for å være sikker på at vedkommende ikke hadde respons, foruten om dette ligger man innefor de gjeldende anbefalingene på området.

Uavhengig av oppstartsbehandling, bør pasienter som har respons av infliksimab, ved både fistulerende og ikkefistulerende MC få vedlikeholdsdose på 5 mg/kg hver åttende uke (5,6,12). Ved en slik behandling har studier vist at man opprettholder en bedre livskvalitet, bedrer mukosatilhelningen og reduserer risikoen for utvikling av immunitet overfor behandlingen sammenliknet med episodiske infusjoner. I Accent 1 studien fant man videre at systemisk kontra sporadisk behandling reduserte hospitaliseringsbehovet og antall kirurgiske inngrep over en ett års periode(6). I tillegg til regelmessig behandling bør alle som tolerer annen immunsuppressiv behandling i form av azatioprin eller methotrexat, få dette i tillegg til infliksimab for å optimalisere behandlingen(5).

To av de 16 pasientene som oppnådde en tilfredsstillende respons etter initialbehandlingen fortsatte med episodiske behandlinger. Disse burde, hvis ikke andre særskilte grunner forelå, blitt tilbudt regelmessige behandlinger hver åttende uke. Ellers har man ved avdelingen gitt regelmessig behandling med dosen 5 mg/kg til dem som hadde respons av medikamentet under initialfasen og hvor regelmessig behandling var planlagt på forhånd. Ved et par tilfeller måtte behandlingen avbrytes på grunn av kompliserende forhold. 27 av 29 pasienter stod samtidig på azatioprin eller methotrexat under infliksimabinfusjonene, noe som er hevdet å både øke responsraten, samt forebygge antistoffdannelse.

## ***Bivirkninger***

### *Lokale reaksjoner*

I populasjonen fra Ullevål er det tilfeller av hypotensjon, pustebesvær, svimmelhet og kvalme i direkte forbindelse med infusjonene. I materialet står bare to av 29 pasientene verken på azatioprin eller methotrexat samtidig som de fikk infliksimabinfusjoner. Samtidig immunsuppressiv behandling er vist å potensere effekten og bidra til mindre antistoffdannelse(5). Dette må sies å være bra.

Behandlingsintervallene kan hos enkelte pasienter variere sterkt av ulike årsaker. Selv om mange får regelmessige behandlinger, er det en del som enten får episodiske behandlinger eller som har hatt et opphold i sin ellers regelmessige behandling. Graden av antistoffdannelse ser ut til å være korrelert til tid siden pasienten sist fikk foregående behandling. For pasienter med lengre opphold av behandlingen, vil premedikasjonen i form av hydrokortison 250mg i.v i forkant av behandlingen kunne redusere graden av immunreaksjoner(3,5).

Premedikasjon har blitt gitt i svært varierende grad, hos enkelte alltid, hos andre aldri. Gjennomsnittlig ble det gitt i forkant av 45 % av behandlingene. Ved både å gi infliksimab mer regelmessig, samt å være mer påpasselig når det gjelder premedisineringen, vil man kunne optimalisere profylaksen mot immunreaksjoner ytterligere.

### *Alvorlige komplikasjoner*

I populasjonen fra Ullevål er det i journalene beskrevet både utvikling av en lungeabscess, en sepsis utgående fra CVK og en opportunistisk HSV infeksjon alle i tett relasjon til behandling med infliksimab. Infliksimab ble i alle disse tilfelle seponert og adekvat behandling av infeksjonene igangsatt. Pasienten med lungeabscessen gjenopptok etter noe tid infliksimabbehandlingene, mens de to andre pasientene ikke gjenopptok behandlingen.

Opportunistiske infeksjoner i sammenheng med infliksimabbehandling er i større studier funnet å være lett forøket når infliksimab blir gitt sammen med annen immunsuppresjon(5).

Tuberkulose er en annen fryktet komplikasjon ved infliksimabbehandling. 709 tilfeller av tuberkulose hadde inntil 2005 blitt rapportert inn som en direkte følge av infliksimabbehandling. Latent tuberkulose kan aktiveres under behandlingen, hvorpå det anbefales at man screener for latent tuberkulose i forkant med rtg thorax eller Mantoux (5). Ved Gastromedisinsk avdeling ble dette gjort i 69% av tilfellene uten at man fant latent tuberkulose hos noen av de man undersøkte.

### ***Infliksimab – en utsettelse av et naturlig forløp?***

Et viktig spørsmål i forbindelse med behandlingen er om infliksimab endrer sykdommens naturlige forløp eller bare utsetter det naturlige forløpet. I Accent 1 studien fant man at 7% som fikk infliksimab episodisk gjennomgikk kirurgisk intervensjon, mot 3% som fikk systematiske infusjoner. Videre så man i denne studien ved å undersøke mukosa ved endoskopi en bedret mukosatilheling ved regelmessig versus episodisk behandling etter både 10 og 54 uker. For begge behandlingsstrategier var tilhelingen av mukosa bedre enn ved placebo(17). I Accent 2 studien så man at 11% av dem som fikk infliksimab regelmessig, gjennomgikk kirurgi, mens tilsvarende tall for placebogruppen var 31%. Alvorlighetsgraden av kirurgien var dessuten mindre i infliksimabgruppen. Dette tyder på at infliksimab kan endre sykdomsforløpet, ikke bare utsette et naturlig forløp for både fistulerende og ikke-fistulerende MC (5).

For ulcerøs kolitt har man vist at infliksimab gitt ved steroidresistent sykdom har forhindret kolektomi i 71 % av tilfellene, sammenliknet med 33% hos placebogruppen over en 3mnd periode(5).

Ekstraintestinale manifestasjoner forekommer i ca 40 % av tilfellene hos IBD pasienter(10). I en liten studie av pyoderma gangrenosum hadde 46% respons av dem som fikk infliksimab, mot 6% av placebogruppen. Også ved andre ekstraintestinale manifestasjoner som øyesykdommer, leddsymptomer og andre hudsykdommer har infliksimab vist å ha effekt.

Det er ingen kontrollerte studier som følger effekten av infliksimab over ett år, men flere artikler omtaler erfaring utover ett år. Her anbefales det at infliksimab seponeres når pasientens mål er nådd, (f. eks remisjon, reduksjon i steroidforbruket eller tilheling av fistler) mens man fortsetter på annen immunsuppresjon. Hvis pasienten skulle få tilbakefall, kan man starte opp igjen infusjonene enten hver åttende uke eller episodisk(3).

### ***Avdelingens rutiner***

Ved Gastromedisinsk avdeling har man etter min oppfatning gitt infliksimab etter de indikasjonsgrunner og i de doser som gjeldende anbefalinger tilsier. Man har videre sett an

responsen av initialbehandlingen, før man har begynt med vedlikeholdsbehandling av infliksimab. Vedlikeholdsbehandlingen har i enkelte tilfeller ikke vært lagt opp med regelmessige infusjoner, men i de tilfellene hvor det på forhånd var bestemt at man skulle settes på regelmessige infusjoner ved respons, har dette regimet blitt fulgt opp på en god måte.

Ser man på andelen av crohnpasienter som har fått infliksimab i perioden, ligger dette på 4,7%, mens tilsvarende tall for ulcerøs kolitt gruppen er 0,3%. Spesielt andelen av ulcerøs kolitt pasienter, men også andelen crohnpasienter synes jeg virker lav. At kun tre personer med ulcerøs kolitt har fått infusjoner av infliksimab kan skyldes at man enten er optimalbehandlet med steroider, azatioprin og 5-ASA preparater, eller at svært mange har en mild form av sykdommen. En annen hypotese er at man ved UUS har en lavere terskel for å henvise til Gastokirurgisk Avdeling for kolektomi, før man har forsøkt andrelinje behandling ved for eksempel et TNF  $\alpha$  preparat. Etter Act 1 og Act 2 studiene som viser en svært god effekt av infliksimab på ulcerøs kolitt, bør man muligens ha en lavere terskel for å behandle ulcerøs kolitt pasienter med denne type behandling i fremtiden.

Det virker som at man ved avdelingen er svært bevisst på å prøve ut annen behandling før man forsøker infliksimab. Når pasientene settes på infliksimab, er dette som regel i en kombinasjonsbehandling med annet immunsuppressivt medikament, noe som følger de anbefalinger som foreligger. Under oppstart av behandlingen bør man bli mer bevisst på å utelukke latent tuberkulose med rtg thorax, mens man under vedlikeholdsbehandlingen med fordel kunne fulgt pasient bedre ved hyppigere blodprøvekontroller for å kunne monitorere og dokumentere effekten av behandlingen.

Etter journalgjennomgangen finner jeg en diskrepans på 29 behandlinger mellom dokumenterte behandlinger i journalsystemet og hva som har blitt kodet som Z 51,2 i det sentrale diagnoseregisteret ved UUS. Her bør man bli flinkere til å dokumentere med riktig diagnosekode, både for å dokumentere avdelingens aktivitet, samt generere DRG- poeng.

### ***Feilkilder ved oppgaven***

Antall pasienter er i utgangspunktet svært begrenset. Dette sammen med en retrospektive metoden gjør det vanskelig og ikke minst usikkert å se på gruppen som sådan og ikke minst subgruppene. Usikkerheten gjør at man ikke får noen sikre resultater, men heller antyde tendenser.

Intensjonen med oppgaven var å se på indikasjon, utbredelsen og effekt av behandlingen, samt vurdere avdelingens rutiner, noe jeg i stor grad føler har blitt gjort. Når det gjelder effekten av medikamentet, var det ikke mulig å sette noe grense for vurdering etter et visst antall uker både på grunn av varierende antall behandlinger mellom pasientene og ikke minst grunnet svært varierende dokumentasjon. Effekten av medikamentet har derfor blitt til respons etter tre initialbehandlinger og hvem som fortsatt får regelmessige behandlinger.

## **6. Konklusjon**

Oppgaven viser at Gastromedisinsk avdeling UUS gir infliksimab etter de anerkjente indikasjoner som foreligger. Andelen av pasientene som får behandlingen er lav. På fem år har kun 29 av 1314 ulike pasienter fått denne behandlingen. Av dem som har fått behandlingen hadde 20 av 25 (80%) en positiv respons etter 3 behandlinger. 14 (70%) av disse får fortsatt regelmessige infusjoner.

Majoriteten av pasientene startet behandlingen i et regime hvor man fikk behandlingen som en oppstartstriplett i uke null, to og seks. De som hadde respons etter denne, fikk senere vedlikeholdsbehandling hver åttende uke. De fleste pasienten stod på annen immunsuppressiv medikasjon samtidig som de mottok infliksimabinfusjoner. Etter lengre opphold av behandlingen var det varierende i hvilken grad man fikk premedisinering. Utelukkelse av tuberkulose ved rtg thorax ble foretatt i 20 av 29 (69%) av tilfellene.

Under journalgjennomgangen registrerte jeg 185 dokumentert gitte behandlinger, mens tilsvarende tall fra det sentrale diagnoseregisteret var 156, altså en diskrepans på 29 behandlinger. I journaldokumentasjonen var det også i mange tilfeller svært sparsomt med både journalanmerkninger hva angår effekt av siste behandling og biokjemiske prøveresultater.

Antall pasienter som har fått infliksimab ved Gastromedisinsk avdeling er svært lavt, noe som medfører at oppgaven ikke kan trekke noen sikre konklusjoner, men heller peke på tendenser ved behandling, effekt og rutiner.

## 7. Kildeliste

1. Peppercorn, M. and Farrell R.J.; Medical treatment of Crohn`s disease.  
[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2005.
2. Peppercorn, M. and Farrell R.J.; Medical treatment of ulcerative colitis.  
[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2005.
3. Rutgeerts P, Assche G and Vermeire S; Optimizing Anti-TNF Treatment in Inflammatory Bowel Disease, *Gastroenterology* 2004;126:1593-1610.
4. Preparatomtale, Remicade, Schering Plough
5. Rutgeerts P., Assche G. & Vermeire S; Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease- seven years on. *Alimentary Pharmacol Ther* 2006, 23: 451-463.
6. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al; Maintenance infliximab for Crohn`s disease: the ACCENT 1 randomised trial.*Lancet* 2002; 359: 1541-1549.
7. Kumar V., Cotran R. , Robbins S., i ; Robbins basic pathology, Saunders 7th ed. 2003, side 572 – 576.
8. Borgen B, Munthe L.A. i; Immunologi, Universitetsforlaget, 2002 side 90- 98, 167- 169.
9. Internett: [www.remicade.com](http://www.remicade.com) 2007
10. Chang J.T and Lichtenstein G.R; Drug Insight: Antagonists of tumor-necrosis factor a in the treatment of inflammatory bowel disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 2006;3: 220-228.
11. Rang, Dale, Ritter i ; Pharmacology, Churchill Livingstone, 5th ed. 2003, side 240 – 260.
12. MacDermott, R.P and Lichtenstein, G.R; Infliximab (Remicade) in Crohn`s disease  
[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2005
13. Walmsley R.S, Ayres R.C.S, Pounder R.E, and Allan R.N; A simple clinical colitis activity index ,*Gut* 1998;43,29-32.
14. Rutgeerts P., M.D., Ph D, Sandborn W.J. et al.; Infliximab for induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal Med* 2005;353: 2462-2476.
15. Geert R, D`Haens; Infliximab as disease- modifying therapy, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2003;15:233-237.
16. Bebb J.R & Scott B.B.; Systematic review: how effective are the usual treatments for Crohn`s disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20: 151-159.

17. Rutgeerts P., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. et al.; Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn`s disease. *Gastroenterology* 2004;126: 402-413.