

# Inflammatoriska tarmsjukdomar

Erik Hertervig, VO gastroenterologi och nutrition, Skånes Universitetssjukhus, Lund  
Rickard Ekesbo, Novakliniken Rydsgård

**Kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar kan grovt indelas i makroskopiska inflammationer (ulcerös kolit och Crohns sjukdom) och mikroskopiska koliter (kollagen och lymfocytär kolit). Det engelska samlingsbegreppet IBD (Inflammatory Bowel Disease) har blivit ett vedertaget samlingsbegrepp för dessa sjukdomar.**

**IBD är betydligt vanligare i den industrialiserade västvärlden med en prevalens som närmar sig 1 %, men ökar också starkt i länder där det skett en snabb ökning av levnadsstandarden. Insjuknandet är vanligast i 20–30-årsåldern för Crohns sjukdom och ulcerös kolit, medan mikroskopiska koliter företrädesvis drabbar kvinnor i medelåldern.**

## Etiologi

Etiologin är fortfarande okänd, men det finns en genetisk predisposition. Var tionde individ som insjuknar i IBD har en förstegradssläkting med samma sjukdom. Drygt 160 genloci associerade med inflammatorisk tarmsjukdom, så kallade susceptibilitetsgener, har identifierats. De flesta av dessa är kopplade till en riskökning för både ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Av exogena faktorer har rökning visat sig vara den hittills enskilt viktigaste faktorn. Ulcerös kolit drabbar framför allt icke-rökare och ex-rökare, medan Crohns sjukdom är vanligare bland rökare och rökningen är förenad med ett aggressivare sjukdomsförlopp.

## Behandling av IBD

Behandlingen av framför allt svårare fall av IBD har förbättrats avsevärt, främst beroende på framsteg inom immunmodulerande och biologisk terapi och en mer samordnad kirurgisk-medicinsk behandlingsstrategi. Många sjukhus har för ändamålet etablerat speciella IBD-enheter eller mottagningar med specialkunniga IBD-sjuksköterskor, som inneburit ökad kvalitet i omhändertagandet av den enskilde IBD-patienten. Av stor vikt är ett välfungerande samarbete mellan primärvårdsläkare och gastroenterolog, då de flesta IBD-patienter upptäcks i primärvården.

På grund av de framsteg som gjorts inom läkemedelsbehandling av IBD, tog Läkemedelsverket 2012 i samverkan med nationella experter fram en ny behandlingsrekommendation (1). Parallellt har också, på uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förening, riktlinjer för behandling vid Crohns sjukdom tagits fram för läkemedelsbehandling, kirurgi och behandling av perianala fistlar (2).

## Faktaruta 1. Orsaker till blodig diarré

### Inflammatorisk kolit

- Ulcerös kolit
- Crohns kolit

### Infektiös kolit

- Campylobacter
- Salmonella
- Shigella
- Enterohemorragiska E. coli
- Entamoeba histolytica

### Neoplastisk

- Kolorektal cancer

### Vaskulär

- Ischemisk kolit

### Iatrogen

- Strålning
- Antibiotika (Clostridium difficile)
- NSAID

## Ulcerös kolit

### Symtom

Vid ulcerös kolit är inflammationen lokaliserad till mukosan. Sjukdomen involverar nästan alltid rektum och engagerar i varierande grad proximala delen av kolon. Kardinalsymtomen är lösa, tunna, slem- och blodtillblandade tarmtömningar. Buksmärta är inte något framträdande symtom men smärtsamma kramper i vänster fossa (tenesmer), som lättar efter defekation, är vanliga.

Sjukdomens svårighetsgrad bedöms med enkla kliniska parametrar och laboratorieprover. Man skiljer principiellt på mild, medelsvårt och svårt skov, se Terapirekommendation 1. Ett mildt skov kännetecknas av diarré med < 4 tarmtömningar/dygn. Avföringen är endast obetydligt eller inte alls blodtillblandad. Vid medelsvårt skov har patienten 4–6 blodtillblandade tarmtömningar/dygn men inte någon påtaglig påverkan på blodparametrar. Lätta allmänsymtom kan förekomma. Patienter med svåra skov kännetecknas av > 6 blodiga diarréer/dygn, anemi, hypoalbuminemi samt något eller flera tecken som allmänpåverkan, lätt till måttlig feber, takykardi, dehydrering och elektrolyttrubbningar.

Det vanligaste förloppet är att sjukdomen går i akuta skov med perioder av besvärsfrihet (remission), men i cirka 15 % av fallen förlöper koliten kontinuerligt.

Både vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom är extraintestinala manifestationer vanliga. Förekomsten av sådana symtom bör aktivt efterfrågas vid första besöket och stärker misstanken om IBD. Symtomen härrör från leder (artralgi, artrit, sakroiliit, pelvospondylit), hud (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum), ögon (irit, uveit, episklerit) och lever/gallvägar (primär skleroserande kolangit). Extraintestinala symtom är vanligast hos patienter med utbredd kolit och under ökad aktivitet i grundsjukdomen.

Levernsjukdomen primär skleroserande kolangit (PSC) drabbar ungefär 5 % av ulcerös kolitpatienter och ofta är koliten ganska stillsam i dessa fall. Se kapitlet Leversjukdomar, avsnittet Primär skleroserande kolangit.

Anemi är ett vanligt och ofta förbiset problem vid inflammatorisk tarmsjukdom. Prevalensen uppskattas till 6–30 %. Järnbristanemi är den vanligaste formen och kan vara betingad av en absolut järnbrist eller uttryck för en funktionell järnbrist, se vidare kapitlet Anemier, avsnittet Järnbristanemi. En absolut järnbrist orsakas vanligen av blodförluster i tarmen eftersom slemhinnan ofta är lättblödande men kan även uppkomma på grund av försämrat upptag av järn i tarmen, antingen på grund av malabsorption eller som en konsekvens av tidigare tunntarmsresektion. Den funktionella järnbristen utvecklas som vid andra inflammatoriska tillstånd via effekten av det regulatoriska hormonet hepcidin. Se även kapitlet Anemier, avsnittet Sekundär anemi och funktionell järnbrist (FID).

Andra orsaker till anemi är brist på vitamin B<sub>12</sub> eller folsyra, speciellt hos patienter med Crohns sjukdom som genomgått tunntarmsresektion, se vidare kapitlet Anemier, avsnittet Andra orsaker till brist på B<sub>12</sub>/folat. Även läkemedelsinducerad anemi förekommer och bör beaktas som tänkbar orsak, exempelvis till följd av tiopurinbehandling som kan ha en benmärgshämmande effekt (3).

### Terapirekommendation 1. Behandlingsstege vid ulcerös kolit

Skov grad	Symtom	Behandling
<b>Milt</b>	< 4 avföringar/dygn Obetydligt blod Inga allmänsymtom	Insättning av eller doshöjning av ett sedan tidigare insatt 5-ASA-preparat med eller utan samtidig rektal 5-ASA
<b>Medelsvårt</b>	4–6 avföringar/dygn Blodtillblandade Lätta allmänsymtom	Prednisolon 30–40 mg/dygn eller budesonid MMX 9 mg/dygn
<b>Svårt</b>	> 6 avföringar/dygn Blodtillblandade Påverkan på laboratorievärden Feber Takykardi	Inneliggande vård Betametason 4 mg 2 gånger/dygn intravenöst, alternativt prednisolon (Precortalon aquosum) 50–75 mg/dygn intravenöst Total parenteral nutrition  Vid bristande behandlings svar: infliximab, eventuellt ciklosporin 2 mg/kg kroppsvikt

### Diagnostik och differentialdiagnostik

Allmänläkaren identifierar ofta nydebuterade patienter med IBD, då de flesta initialt söker i primärvården. Framför allt vid debut av kolit med blodiga diarréer är det väsentligt med snabb diagnos. En sen diagnos är förenad med ökad risk för kolektomi! Blodiga diarréer bör föranleda en akut remiss eller akut telefonkonsultation med gastroenterolog.

Rektoskopi ska utföras vid första besöket för att påskynda diagnosen och för att utesluta främst cancer rekti. Fynd av svullen, rodnad slemhinna med sår, petekiala blödningar, slemhinnor som blöder vid kontakt med rektoskopet eller spontant blod i lumen inger klar misstanke om IBD. Anamnestic faktorer som hereditet för IBD och/eller rökstopp nyligen stärker den

na misstanke ytterligare. I regel gör specialisten koloskopi eller åtminstone sigmoidoskopi på alla nydebuterade koliter. Det är den bästa metoden att utvärdera inflammationens intensitet och utbredning, och därmed beslutsunderlag för fortsatt terapi. Även svåra koliter kan koloskoperas försiktigt utan ökad risk. Datortomografi buk, helst med intravenös kontrast, bör utföras vid misstanke om svårt skov. Den ger information om förekomst av tarmdilatation, ett tecken på mer fulminant kolit, samt även en uppfattning om inflammationens utbredning. Kontrasttillägget ger en uppfattning om perfusionen av tarmväggens lager och därmed bland annat om ischemisk kolit ska misstänkas samt om ulcerös kolit håller på att utvecklas till så kallad toxisk megakolon. Observera att unga människor kan vara relativt opåverkade trots svår kolit.

Laboratorieprover kan ge en viss vägledning, men kan vara falskt normala. Ett Hb inom normalområdet taget under dehydrering kan maskera en anemi. Albuminvärdet kan av samma anledning också vara falskt normalt. CRP är oftast förhöjt vid svårt skov men kan också vara normalt! I sådana situationer får parametrar som takykardi i vila, ömhet vid bukpalpation och subfebrilitet stort värde i den kliniska handläggningen. En känslig markör är det neutrofila leukocytproteinet kalprotektin, som inte bryts ner i tarmkanalen. Mängden i feces ger därför ett mått på inflammatorisk aktivitet. Bestämning av kalprotektin i feces är ett användbart test för att skilja mellan inflammatorisk tarmsjukdom och icke-inflammatoriska tarmbesvär (IBS) förutsatt att andra orsaker, som mag-tarminfektioner, uteslutits. Testet skulle kunna minska andelen patienter som behöver genomgå koloskopi. Sensitiviteten är högre hos barn än hos vuxna, 99 % mot 93 % vid ett tröskelvärde på 50 mikrog/g. Omvänt är specificiteten högre hos vuxna, 94 %, jämfört med 74 % hos barn. F-kalprotektin är vid akuta koliter kraftigt förhöjt (övre referensvärde x 20–100) oavsett genes (4).

Det är viktigt att differentialdiagnostisera mot infektiösa koliter/enteriter. Allmänt kan sägas att ett mer abrupt insjuknande med hög feber och andra associerade mag-tarmsymtom som illamående och kräkningar talar för infektiös genes.

Symtomen vid *Campylobacter*-enterit liknar akut ulcerös kolit med blodiga diarréer, men insjuknandet är enligt regeln mer akut och magknip/tenesmer mer uttalade. Likaså kan infektion med enterohemorragiska *E. coli* (EHEC) ge en liknande bild. *Clostridium difficile*-diarré ska också uteslutas. Vid debut av kolitsymtom ska därför alltid allmän fecesodling, och analys av *Clostridium difficile*-cytotoxin B ingå. Om insjuknandet har föregåtts av utlandsvistelse i tropiskt land bör man också utesluta amöba- och shigella-dysenteri. Man ska också komma ihåg att en bakteriell enterit, t ex *Salmonella* eller *Campylobacter*, kan utlösa en ulcerös kolit och därför inte nöja sig med att det rör sig om en infektiös kolit om det kliniska förloppet avviker.

Hos äldre patienter, i detta fall från 40–50 års ålder, får man överväga kolorektal cancer och ischemi som differentialdiagnostiska alternativ. Se Faktaruta 1 för differentialdiagnostiska alternativ vid blodig diarré.

### Behandling

Vid akuta skov av ulcerös kolit är det framför allt två faktorer som avgör valet av behandling, intensiteten i symtomen och utbredningen i kolon, se Terapirekommendationer – Behandlingsstege vid ulcerös kolit.

En kolit som sträcker sig upp till och med colon sigmoideum kan ofta klara sig med lokal behandling medan en större utbredning kräver systemisk behandling. Allmänläkare kan omhänderta distala ulcerösa koliter och proktiter som vederbörligen har utretts med koloskopi och provexcisioner, men vid täta recidiv bör gastroenterolog konsulteras. Det bör betonas att utbredningen inte behöver vara statisk över tiden och ett utblivet svar på behandling kan tyda på att sjukdomen ändrat utbredning.

Mer utbredda koliter bör skötas av eller i samråd med gastroenterolog, då patienterna bör genomgå regelbundna koloskopier. Se Tabell 3 för en sammanfattning av evidensen för olika läkemedels effekt.

### Milt skov

Vid mildt skov kan det räcka med insättning av eller doshöjning av ett redan insatt 5-ASA-preparat. Det finns flera preparat att välja mellan. De är effektmässigt likvärdiga. I sulfasalazin är 5-ASA länkat till en sulfapyridinmolekyl, som spjälkas av när substansen når kolon. Samma princip gäller för spjälkningen av olsalazin och balsalazid. I olsalazin är två 5-ASA-molekyler länkade med en azobrygga och i balsalazid är 5-ASA-molekylen kopplad till en inert bärarmolekyl.

Det finns också beredningar som innehåller rent 5-ASA (mesalazin), där läkemedlet efter intag antingen frisätts kontinuerligt från en matrixpolymer (Pentasa) eller först i terminala ileum/kolon genom att tabletten är omgiven av en pH-känslig film-dragering (Asacol) eller genom kombinationen av dessa två frisättningsmekanismer (Mezavant, Salofalk). Alla tre börjar frisätta 5-ASA på tunntarmsnivå, framför allt Pentasa. Vid behandling av akuta kolitsymtom med de sulfafria 5-ASA-preparaten, har man funnit ett dos-responsförhållande med bäst effekt i dosintervallet 3–5 g 5-ASA (5).

Efter att sjukdomen gått i remission har inte höga 5-ASA-doser visat sig ha bättre effekt. Man bör därför sänka 5-ASA-dosen gradvis till standarddos när patienten blivit symtomfri. Terapin styrs sedan med ledning av patientens symtom och biomarkörer, där kalprotektin är den mest känsliga. Även vid klinisk och endoskopisk remission kan kalprotektinvärdet dock vara kvarstående förhöjt, vilket är korrelerat till mikroskopisk inflammation och en ökad risk för framtida skov. En patient som lärt sig känna igen symtomen på ett recidiv kan instrueras att i första hand själv öka 5-ASA-dosen till 2–3 gånger standardunderhållsdosen av respektive läkemedel, se Tabell 1. I annat fall bör patienten få instruktioner att kontakta specialist enligt råd i Tabell 2.

Tabell 1. Översikt av 5-ASA-preparat för behandling av IBD<sup>a</sup>

Substans	Preparat	Indikationer	Dosering	
			Akut skov	Underhållsterapi
<b>Perorala beredningar</b>				
<b>Sulfa-salazin</b>	Salazopyrin tabletter och Salazopyrin EN enterotabletter	Ulcerös kolit och Mb Crohn	2 g x 3–4	1 g x 2
<b>Mesalazin</b>	Pentasa depottabletter Pentasa Sachet depotgranulat	Ulcerös kolit	1 g x 3–4 2 g x 2	0,5–1 g x 2 2 g x 1
	Asacol enterotabletter	Ulcerös kolit	0,8 g x 3–4	1,6–3,2 g x 1 0,4–0,8 g x 2
	Salofalk enterodepotgranulat	Ulcerös kolit	1,5–3 g x 1	1,5 g x 1 500 mg x 3
	Mezavant enterodepottablett	Ulcerös kolit	2,4–4,8 g x 1	2,4 g x 1
<b>Olsalazin</b>	Dipentum kapslar och tabletter	Ulcerös kolit	1 g x 2–3	0,5 g x 2
<b>Balsalazid</b>	Colazid kapslar	Ulcerös kolit	2,25 g x 3	1,5 g x 2
<b>Rektala beredningar</b>				
<b>Sulfa-salazin</b>	Salazopyrin suppositorier	Ulcerös proktit	0,5–1 g x 1–2	– <sup>b</sup>
<b>Mesalazin</b>	Asacol suppositorier	Ulcerös proktit	0,5 g x 1–3	– <sup>b</sup>
	Mesasal suppositorier	Ulcerös proktit	0,5 g x 1–3	– <sup>b</sup>
	Salofalk suppositorier	Ulcerös proktit	1 g x 1	– <sup>b</sup>
	Pentasa suppositorier	Ulcerös proktit	1 g x 1	– <sup>b</sup>
	Asacol rektalsuspension	Distal ulcerös kolit	1 g till natten	
	Pentasa rektalsuspension	Distal ulcerös kolit	1 g till natten	
	Salofalk rektalsuspension	Distal ulcerös kolit	4 g till natten	
	Salofalk rektalskum	Distal ulcerös kolit	1 g till natten	

a. Information om aktuella generika och parallellimporterade förpackningar kan fås via apotek.

b. 5-ASA-suppositorier kan användas i remissionsbevarande syfte i dosen 1 suppositorium varannan till var tredje dag.

**Tabell 2. Symtom som hos patienter med känd IBD<sup>a</sup> bör föranleda kontakt med specialist**

<b>Ulcerös kolit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarré med eller utan blod som varar mer än 3–4 dagar</li> <li>• Diarré med eller utan blod som varar mer än 3–4 dagar, trots höjning av 5-ASA-dosen (om patienten är instruerad att själv som första åtgärd höja denna)</li> <li>• Tidigare om svåra symtom (vattentunn, blodig diarré många gånger om dagen, buksmärtor, allmän sjukdomskänsla eller feber)</li> </ul>
<b>Crohns sjukdom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Om besvären akut eller successivt förvärras (diarré och buksmärtor)</li> <li>• Symtom som ändrat karaktär eller feber. Smärta, sår eller en öm svullnad vid ändtarmen.</li> <li>• Kraftigt utspänd buk, buksmärtor, kräkningar och avföringsstopp (kan röra sig om början till ileus, vilket kräver akut behandling)</li> <li>• Kraftig blödning från tarmen (ovanligt vid Crohns sjukdom)</li> </ul>
<b>Generellt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symtom som patienten inte känner igen. Kan vara läkemedelsbiverkning eller malignitet.</li> </ul>
<b>Allvarliga symtom vid IBD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feber</li> <li>• Snabb puls</li> <li>• Allmän sjukdomskänsla</li> <li>• Stor eller snabb blodförlust</li> <li>• Dehydreringssymtom</li> <li>• Takypné</li> <li>• Sepsistecken</li> </ul>

a. OBS – Detta är generella rekommendationer och det finns en stor variation beroende på lokal tradition och patientutbildning.

Sulfasalazin ger, på grund av sulfadelen, mer biverkningar än övriga preparat. Det finns en dosberoende intolerans (trötthet, huvudvärk, dyspepsi) och allergiska reaktioner (i första hand hudutslag, i sällsynta fall agranulocytos eller hepatit) som drabbar 10–20 % av patienterna. För att undvika magbesvär används magsaftresistent dragerade tabletter (Salazopyrin EN). Patienter med samtidiga ledbesvär är ofta hjälpta av sulfasalazin till skillnad från de sulfafria 5-ASA-preparaten.

Till skillnad från sulfasalazin som ska trappas upp gradvis är fördelen med senare 5-ASA-preparat att de kan ges i standarddos direkt vid insättning och att dosen lätt kan justeras uppåt vid ökad sjukdomsaktivitet. Enda undantaget är olsalazin som bör sättas med gradvis ökande dos och ges efter måltid för att undvika problem med lös avföring. Fungerar inte denna dosökning bör man gå över till perorala glukokortikoider, se Medelsvårt skov.

### Medelsvårt skov

Peroralt prednisolon är förstahandsvalet med en startdos på 30–40 mg/dygn, vilket ofta har en snabbt insättande effekt. Om inte, bör man överväga slutenvård och behandlingsstrategin som för svårt skov (se avsnittet Svårt skov). Nedtrappning sker beroende på kliniskt svar, vanligtvis över 8 veckor med 5 mg/vecka. Ett alternativ till prednisolon är behandling med budesonid MMX (9 mg/dag över 8 veckor), som frisätts lokalt längs hela kolon och ger mindre systembiverkningar än prednisolon. Detta bör reserveras för de patienter som av biverkningsskäl inte bör behandlas med oralt prednisolon.

Prednisolonbehandling, som innebär en betydande risk för systemiska kortisonbiverkningar bör vid upprepade kurer på kort tid föranleda insättande av immunmodulerande behandling, i första hand ett tiopurinpreparat som azatioprin. Vid svikt eller intolerans för detta bör biologisk behandling med TNF-hämmare (se avsnittet Svårt skov) eller, vid kontraindikationer, integrinhämmare bli nästa steg. Om detta är otillräckligt är kirurgi i form av subtotal kolektomi ett beprövat alternativ.

### Svårt skov

Patienter med svårt skov bör vårdas inlaggande. Kirurgkontakt tas samtidigt för att informera om patienten och etablera kontakt, så att alla är beredda på eventuell akut kolektomi. Glukokortikoider ges i hög dos intravenöst (till exempel betametason 8 mg/dag eller motsvarande) för att säkerställa maximal biotillgänglighet och effekt. 5-ASA-klysma rektalt har visat sig vara värdefullt som komplement vid svår utbredd kolit. Vätskeförluster och elektrolytstörningar korrigeras och blodtransfusioner ges om nödvändigt. Med parenteral nutrition minskar patientens lösa avföringar, vilket gör det lättare de första dagarna att bedöma om patienten svarar på behandlingen. Tarminflammationen och utgången av ett svårt skov påverkas inte av den parenterala nutritionen, men däremot reduceras den generella katabolismen och komplikationsriskerna vid en eventuell operation.

Patienten följs med daglig kontroll av bukstatus, temperatur, puls, blodtryck, akutfasreaktanter (till exempel CRP), hemoglobin och albuminvärde. Om inte patienten förbättras på 3–6 dagar kan man överväga att ge antikroppar mot TNF-alfa i form av infliximab intravenöst i dosen 5 mg/kg kroppsvikt, vilket minskar risken för kolektomi (6). En beredskap måste också finnas för akut kolektomi om patienten inte svarar på denna behandling.

### Proktit och distal kolit

Förutom symtomintensiteten är utbredningen den viktigaste faktorn för val av behandling. Vid akut proktit (utbredning enbart i rektum) är 5-ASA-suppositorier förstahandsbehandling.

Om utbredningen är större, eller vid bristande svar på suppositoriebehandlingen, ges rektalsuspension eller rektalskum med 5-ASA. Behandlingen ges 1–2 gånger/dag i 4–8 veckor (7). Rektal 5-ASA-behandling är överlägsen peroralt 5-ASA vid distal kolit, och en kombination av peroral och rektal 5-ASA-terapi är sannolikt effektivare än användning av enbart en beredningsform (8). Något dos-responsförhållande vid rektal 5-ASA-terapi har inte kunnat konstateras. Den optimala dosen är 1 g dagligen.

Rektala glukokortikoider kan också användas men är inte lika effektiva som rektala 5-ASA-preparat. En del patienter får en svidande känsla i ändtarmen av rektala 5-ASA beredningar och föredrar därför glukokortikoider. Suppositorier med prednisolon (Prednisolon APL, 10 och 20 mg) kan provas vid proktit som inte svarat på 5-ASA-suppositorier. Rektalsuspensioner finns i form av prednisolon (endast extempore) och budesonid (7). Den senare ger mindre risk för systempåverkan. Skum, som är lättare att behålla i tarmen för patienten, finns i form av hydrokortison och budesonid rektalskum. Vid terapiresistent distal kolit kan man kombinera ett rektalt 5-ASA-preparat med ett rektalt glukokortikoidpreparat (det ena ges på morgonen, det andra på kvällen). Det bör poängteras att rektalsuspension/skum är betydligt dyrare än suppositoriebehandling.

Lokalbehandling med arsenik (Acetarsol APL, suppositorier 250 mg 1–2 gånger/dag) är ett tredjehandsalternativ. Preparatets toxicitet gör att det bör handhas av specialist.

### Refraktär ulcerös kolit

I fall av steroidberoende ulcerös kolit, kan immunmodulerande behandling med azatioprin eller dess aktiva metabolit 6-merkaptopurin (6-MP) prövas, se avsnittet om Crohns sjukdom (9). Vid intolerans mot azatioprin/6-MP eller vid bristande svar bör man överväga biologisk behandling. Infliximab, adalimumab och golimumab är alla anti-TNF-preparat som visat sig ha effekt vid bristande svar på tiopurinbehandling (10, 11, 12).

Infliximab var den första TNF-alfa-hämmaren på marknaden och ges som intravenös infusion. Patentet för originalpreparatet har löpt ut vilket öppnat för biosimilaren CT-P13, vilket har medfört ett prisfall. En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som liknar ett redan godkänt biologiskt läkemedel (referensläkemedlet), men som inte är exakt identiskt. Läkemedelsverkets bedömning baserat på nuvarande vetenskapliga underlag är att biologiska läkemedel inte är utbytbara på apotek. Adalimumab och golimumab ges subkutant och har fördelen att patienten kan administrera läkemedlen själv.

Integrinhämmaren vedolizumab är ett tarmselektivt biologiskt läkemedel, som verkar genom att selektivt begränsa förmågan hos vita blodkroppar att infiltrera tarmvävnaden. Detta kan användas hos patienter som inte svarar på konventionell behandling med tiopuriner och eller hos patienter som inte svarar eller tappat svaret på anti-TNF preparat (13).

### Kostråd, farmakologiska råd och psykiska faktorer

Det är viktigt att NSAID-preparat undviks eftersom de kan utlösa skov både vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Patienter med ulcerös kolit bör äta en allsidigt sammansatt kost, även i samband med skov. Specifik kost, till exempel vegetarisk kost, har inte visat sig påverka sjukdomen. En liten grupp patienter blir dock bättre av att undvika mjölkprodukter, något som man kan prova vid recidivbenägen kolit. Substitution med vitaminer/mineraler bör övervägas vid svår kolit. Järnsubstitution sker i princip på samma sätt som vid Crohns sjukdom och är beskriven i avsnittet Övrig medicinsk behandling och nutritionsaspekter.

Bulkmedel kan vara gynnsamma om det finns ett inslag av funktionella symtom. Proktitpatienter kan ibland ha proximal obstipation. Patienter med ulcerös kolit bör undvika att ta lopepamid, kodein och opioider, framför allt vid aktivt skov då de kan precipitera en kolondilatation.

Psykiska faktorer som stress och depressivitet med ångest kan öka recidivbenägenheten. Man bör också vara observant på att en vanlig biverkan till både SSRI-läkemedel och 5-HT-hämmare är just diarré.

### Uppföljning, omprövning och avslutande av läkemedelsbehandling

Efter läkning av en akut kolit recidiverar 8 av 10 patienter inom ett år utan förebyggande behandling. Med 5-ASA-behandling reduceras denna andel till 3 av 10. Underhållsbehandling med sulfasalazin eller 5-ASA-preparat bör erbjudas alla patienter, åtminstone efter ett andra skov, och är i princip att betrakta som livslång. Till skillnad från vid akuta skov finns det inget dos-responsförhållande när det gäller den förebyggande effekten vid underhållsbehandling av patienter i remission, varför standarddoserna för respektive preparat rekommenderas, se Tabell

1 (14). Bristande följsamhet till behandling är en viktig faktor för ökad recidivbenägenhet. Färre antal tabletter och doseringstillfällen kan öka följsamheten (15). Dosering en gång per dygn är sannolikt lika effektiv som dosering flera gånger per dygn när det gäller att förhindra recidiv (16).

Data talar för att 5-ASA reducerar uppkomst av cancer, vilket är ytterligare ett motiv för att patienter med extensiv kolit ska ha kontinuerlig behandling (17). 5-ASA i klysmat- eller suppositorieform givet varannan till var tredje dag vid distal kolit/proktit fungerar även som remissionsbevarande behandling (18).

## Crohns sjukdom

### Symtom

Till skillnad från ulcerös kolit kan Crohns sjukdom drabba hela mag-tarmkanalen. Inflammationen är mer djupgripande i tarmväggen, vilket ger förutsättningar för komplikationer i form av stenoser, fistlar och abscesser. Av dessa skäl varierar symptomen vid Crohn mer än vid ulcerös kolit. Endoskopiskt varierar bilden från lindriga fall med minimala aftösa sår till svårare fall med djupa sår. Den vanligaste lokalen är distala ileum, med eller utan cekalt engagemang. Crohn enbart i kolon har dock blivit vanligare och förekommer numera hos nära hälften av patienterna som nyinsjuknar.

Vid sjukdom i kolon är symtombilden mer lik den vid ulcerös kolit med lösa frekventa diarréer, men blodtillblandningen är inte lika prominent. Inflammation i tunntarmen karaktäriseras av en grötaktig diarré, buksmärter och viktnedgång. Perioder av hög feber eller subfebrilitet hör också till. I andra fall förträngs tunntarmen gradvis utan nämnvärda symtom. Så småningom uppstår en symtomgivande förträngning med postprandiella smärter och/eller upprepade akuta obstruktionsattacker. Trötthet och anorexi är vanliga symtom. Extraintestinala symtom förekommer, framför allt artralgi/artrit som ibland kan vara det dominerande besväret för patienten. I status kan man ibland vid ileocekal engagemang känna en ömmande, palpabel resistens i höger fossa.

Fistlar är typiskt för Crohns sjukdom och kan vara invalidiserande för patienten. Vanligast är de perianala med sekretion av pus och eventuellt abscessbildning med feber. Abscess kan ofta vara debütsymtomet vid Crohn, från en i övrigt symtomfattig fistel. Den uppstår nästan alltid proximalt om en stenos eller en stenoserad sfinkter.

Sjukdomen går oftast i skov, men en mindre grupp har mer eller mindre kontinuerliga besvär. I Tabell 2 finns en sammanställning över symtom som bör föranleda en patient med känd Crohns sjukdom att kontakta sin behandlande läkare eller specialist.

### Diagnostik och differentialdiagnostik

Diagnosen ställs med hjälp av klinisk bild, endoskopiska/radiologiska fynd samt histologi. Crohns sjukdom kan likna irritable bowel syndrome, celiaki, laktosintolerans och giardiasis. SR och CRP kan ge vägledning men behöver inte vara förhöjda. Ett normalt F-kalprotektin under pågående symtom talar starkt emot Crohns sjukdom. Måttligt förhöjda värden (2–3 gånger övre normalvärdet) ses vid tunntarmsengagemang, vid kolonengagemang kan de vara betydligt högre, se avsnittet Diagnostik och differentialdiagnostik för ulcerös kolit. CT- eller MR-enterografi i första hand, alternativt tunntarmsröntgen med dubbelkontrast, bör utföras vid misstanke, liksom koloskopi med ileumintubation. Kapselendoskopi är en känsligare metod för att upptäcka tunntarmslesioner än radiologiska metoder, men nackdelen är en sämre specificitet. En normal radiologisk undersökning av tunntarmen respektive koloskopi och ett förhöjt kalprotektinvärde motiverar kapselendoskopi.

En akut perianalabscess kan vara debütsymtomet på Crohns sjukdom och den uppstår när en icke eller lindrigt symtomgivande fistel inte dräneras. Den kan brista och tömma sig spontant eller kräva incision. Patienter med recidiverande perianalabscesser eller med förekomst av fistlar bör utredas med tanke på Crohn. En nyupptäckt fistel kan allmänläkare behandla med tablett metronidazol 400 mg 2 gånger/dag i avvaktan på utredningsresultat eller remiss till specialist. En perianalabscess bör dräneras kirurgiskt omgående, varvid även provexcision kan tas för PAD.

### Behandling

Behandlingen av Crohns sjukdom i akut fas är ganska snarlik den vid ulcerös kolit. Man kan indela skov av Crohns sjukdom i milda, måttliga och svåra även om symtombilden är mer komplex än vid ulcerös kolit, se Terapirekommendationer – Behandling vid Crohns sjukdom. För en optimal handläggning av en patient behövs en avvägning mellan medicinsk och kirurgisk behandling och inte sällan krävs en kombination för att nå det bästa resultatet. Se Tabell 3 för en sammanfattning av evidensen för olika läkemedels effekt.

**Terapirekommendation 2. Behandling vid Crohns sjukdom**

Skov grad	Behandling
Milt	Ingen behandling  Sulfasalazin 1–2 g 2 gånger/dag (vid lindrig colonsjukdom).  Budesonid 9 mg dagligen (vid ileocekal engagemang), alternativt prednisolon 30–40 mg dagligen.
Måttligt till svårt	Prednisolon 30–60 mg/dag alternativt budesonid 9 mg/dag (vid ileocekal engagemang).  Vid svårt skov överväg samma terapi som vid svårt skov av ulcerös kolit (se Terapirekommendationerna för ulcerös kolit – svårt skov).
Recidiverande/ refraktär sjukdom	Azatioprin 2–2,5 mg/kg kroppsvikt/6-merkaptopurin 1–1,5 mg/kg kroppsvikt om TPMT är normalt (se text för dosering) eller metotrexat (25 mg/vecka subkutant eller intramuskulärt).  Om otillräcklig effekt, tillägg eller byte till anti-TNF preparat (infliximab, adalimumab), integrinhämmare (vedolizumab) eller interleukin 12/23-hämmare (ustekinumab). Kirurgi bör också övervägas (vid begränsad utbredning).



**Tabell 3. Behandling av ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Sammanfattning av det vetenskapliga underlaget för olika läkemedels effekt (25, 26, 27)**

	Ulcerös kolit		Crohns sjukdom	
	Akut behandling	Remissionsbevarande behandling	Akut behandling	Remissionsbevarande behandling
<b>5-ASA</b>				
Peroralt 5-ASA jämfört med placebo	+A	+A	A	A <sup>b</sup>
Sulfasalazin jämfört med placebo	+A	+A	+B	D
Sulfasalazin jämfört med övriga 5-ASA	A	A	D	D
Kombinationen peroralt och rektalt 5-ASA jämfört med enbart peroralt 5-ASA	+A	+B	D	D
Rektalt 5-ASA jämfört med placebo vid distal UC	+A	+A	–	–
Rektalt 5-ASA jämfört med rektal steroidterapi vid distal UC	+A	D	–	–
Rektalt 5-ASA jämfört med peroralt 5-ASA vid distal UC	A	B	–	–
<b>Steroider och immunmodulerande medel</b>				
Budesonid jämfört med placebo	+C	D	+A	A
Budesonid MMX	+A	D	D	D
Prednisolon jämfört med placebo	+B	D	+A	B
Azatioprin/6-MP jämfört med placebo	B	+B	A	+A
Metotrexat jämfört med placebo	C	C	+B	+B
Infliximab <sup>c</sup> jämfört med placebo	+A	+A	+A	+A
Adalimumab jämfört med placebo	+A	+A	+A	+A
Golimumab jämfört med placebo	+A <sup>d</sup>	+A <sup>d</sup>	D	D
Vedolizumab jämfört med placebo	+A <sup>d</sup>	+A <sup>d</sup>	+B <sup>d</sup>	+A <sup>d</sup>
Ustekinumab jämfört med placebo	D	D	+A	+A <sup>d</sup>

a. Evidensgradering enligt följande:

- A) Stark evidens – överensstämmande fynd i flera randomiserade studier av hög kvalitet.  
 B) Måttlig evidens – överensstämmande fynd i en randomiserad, kontrollerad studie av hög kvalitet och en eller flera randomiserade, kontrollerade studier av låg kvalitet eller överensstämmande fynd i flera studier av låg kvalitet.  
 C) Begränsad evidens – grundat på en randomiserad, kontrollerad studie (hög eller låg kvalitet) eller motsägande fynd i flera studier.  
 D) Ingen evidens – inga randomiserade, kontrollerade studier eller andra typer av studier av tillfredsställande kvalitet.

Bokstav utan prefix anger ingen effektskillnad. "A" anger således att det finns stark evidens för att preparatet inte har bättre effekt än det jämförda preparatet/placebo. +A betyder att preparatet är effektivare än det jämförda/placebo. -A betyder att det jämförda preparatet är bättre.

b. Gäller efter både medicinskt och kirurgiskt inducerad remission.

c. Evidensgraderingen gäller enbart för originalprodukten eftersom motsvarande vetenskapliga information saknas för biosimilarerna (CT-P13).

d. Underlaget utgörs av en, men stor omfattande, studie på: golimumab (>700 patienter), vedolizumab (>1 000 patienter) och ustekinumab (>400 patienter).

### Milt skov

Vid mycket lindrigt skov kan man göra bedömningen att avstå från behandling. Alternativet är att behandla med kortikosteroider. Sulfasalazin är det enda 5-ASA-preparatet som i Sverige är godkänt för behandling av Crohns sjukdom. Preparatet har måttlig effekt vid lätt till måttlig kronisk inflammation i kolon och kan utgöra ett tredje alternativ vid mild Crohnskolit (19). 5-ASA har i övrigt inte någon klart definierad roll vid akutbehandling av Mb Crohn.

Antibiotika har inte visat sig ha någon remissionsinducerande effekt men fungerar symtomatiskt och kan användas framför allt vid perianal sjukdom, bakteriell överväxt och tecken på septiska komplikationer. Metronidazol kan användas i dosen 400 mg 2 gånger/dygn (20). Preparatets användning begränsas av diffusa intestinala intoleranssymtom, metallsmak i munnen samt perifer polyneuropati som dock är reversibel vid dossänkning eller utsättning. Som alternativ fungerar ciprofloxacin i dosen 500 mg 2 gånger/dygn. Detta preparat har inte lika mycket toleransproblem. De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala, så som illamående och diarré.

### Måttligt till svårt skov – glukokortikoider

Glukokortikoider är den mest kostnadseffektiva behandlingen vid akuta skov. Mellan 60 och 80% av patienterna uppnår remission eller betydande förbättring vid behandling med prednisolon peroralt. Vid måttligt svåra skov är startdosen 30–60 mg/dag. Svar brukar ses inom ett par dagar till någon vecka, varefter dosen kan trappas ner. Ett alternativ är budesonid, en substans med mindre systembiverkningar. En startdos på 9 mg peroralt/dag av budesonid är likvärdig med prednisolon 40 mg/dag vid mild till måttlig ileokolisk Crohn (21).

Vid svåra skov som kräver inläggning rekommenderas betametason, 8 mg/dag intravenöst. Tillika övervägs anti-TNF-behandling, tarmvila och total parenteral nutrition. Patienten bör i övrigt handläggas som vid ett svårt skov av ulcerös kolit.

### Recidiverande/refraktär Crohn

Cirka en tredjedel av Crohnpatienterna svarar bristfälligt eller inte alls på glukokortikoider. Återfall är också mycket vanliga (cirka 70 % inom 1 år). Därför bör immunmodulerande terapi övervägas tidigt. Azatioprin, som är det mest använda preparatet i Sverige, och 6-merkaptopurin (6-MP), har en steroidsparande effekt och viss effekt vid fistulerande sjukdom (22). Dosupptrappning av azatioprin kan ske med 25–50 mg/vecka med kontroll av Hb, LPK och TPK, leverstatus och amylas 1 gång/vecka. Därefter kan kontrollintervallet glesas ut till varannan till var tredje månad. Man måste räkna med att effekten av insatt azatioprin dröjer mellan 1 och 3 månader. Måldos för azatioprin är 2–2,5 mg/kg kroppsvikt, för 6-MP 1–1,5 mg/kg kroppsvikt. Se även Faktaruta 2 (Terapeutisk läkemedelsmonitorering).

Mellan 15 och 20 % av patienterna måste avbryta behandlingen. De vanligaste biverkningarna är ospecifika buksmärtor, illamående, myalgi/artralgi samt feber. Pankreatit förekommer (ibland enbart biokemisk) och pancytopeni kan komma efter lång tid. Vid intolerans mot azatioprin kan 6-MP prövas. Se vidare i Faktaruta 2.

Metotrexat (25 mg/vecka) subkutant eller intramuskulärt är ett annat alternativ för steroidberoende patienter, men har mindre dokumentation och begänsas av biverkningar (23).

Vid refraktära fall av Crohns sjukdom, vid mer extensiv utbredning (som talar emot kirurgi) och fistulerande sjukdom har goda resultat uppnåtts med TNF-alfa-hämmarna infliximab och adalimumab, se avsnittet Refraktär ulcerös kolit. Man räknar med att två tredjedelar av behandlade patienter svarar på behandlingen varav hälften uppnår komplett symtomatisk remission. Effekten av TNF-alfa-hämmaren kan potentieras av samtidig tiopurin- eller metotrexat-terapi.

Integrinhämmaren vedolizumab har, liksom vid ulcerös kolit, även visat sig ha effekt på patienter med Crohn som inte svarar på eller inte tål konventionell behandling med tiopuriner, och på patienter som inte svarar på eller har tappat svaret på anti-TNF-behandling.

Ustekinumab är det senaste tillskottet bland de biologiska läkemedlen. Det är en monoklonal antikropp mot interleukin 12 och 23 som visat sig effektivt för att inducera och bibehålla remission hos patienter som inte svarar på, tappar svaret på eller inte tål konventionell behandling med tiopuriner eller anti-TNF (24). Liksom för vedolizumab tycks effekten vara bättre för de patienter som inte fått anti-TNF, något som sannolikt förklaras av att det är en mindre sjuk grupp. Som alternativ eller vid bristande effekt av medicinsk behandling bör kirurgisk behandling övervägas, se Kirurgiska synpunkter vid IBD.

Vid användning av steroider, azatioprin/6-MP eller biologiska preparat får man räkna med en ökad infektionsrisk. Vid kombination av två eller flera av dessa medel ökar infektionsrisken mycket påtagligt. Hög ålder är ytterligare en riskfaktor att ta hänsyn till. Det är viktigt inför start av anti-TNF-behandling att utesluta latent tuberkulos. Se även kapitlet Tuberkulos, avsnittet Klinik, respektive kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Typ A-biverkningar.

Biologisk behandling, om än kostsam, har fått stor betydelse, framför allt för patienter med extensiv svårbehandlad Crohn, med eller utan fistulerande sjukdom, där konventionell medicinsk eller kirurgisk terapi inte fungerar eller är möjlig. Immunmodulerande behandling för patienter med IBD bör skötas vid eller i samråd med enheter med särskilt intresse och erfarenhet av denna typ av terapi. Se Tabell 3 för evidensgradering av olika terapier.

## Faktaruta 2. Terapeutisk läkemedelsmonitorering

### Tiopuriner

Med mätning av polymorfism i TPMT-genen innan azatioprin-/6-MP-behandling påbörjas kan man optimera dosen. Drygt 9 % av befolkningen är heterozygota och bör ha halverad dos. Homozygoti för TPMT-genen förekommer hos 1/300 och medför risk för allvarliga biverkningar av tiopurinbehandling. Koncentrationsmätning av läkemedelsmetaboliter har visat sig vara ett värdefullt sätt att optimera behandlingssvaret, framför allt vid otillräckligt eller förlorat svar. Man kan mäta tioguaninmetaboliter (TGN), vilka är mer kopplade till effekten, och merkaptopurinmetaboliter (MMP). Låga värden på TGN kan tala för en bristande följsamhet hos patienten eller för underdosering. Drygt en av sju individer har så kallad skev metabolism, vilket innebär en shuntning från TGN till MMP-metaboliter med ökad risk för biverkningar. Dosökning leder inte till adekvat ökning av TGN-metaboliterna. Denna shuntning kan reverseras med hjälp av allopurinol (100 mg), som interfererar i tiopurinmetabolismen och shuntar tillbaka mot TGN-metaboliter. Tiopurindosen måste samtidigt sänkas till 1/3–1/4 av den ursprungliga dosen annars är risken för toxicitet mycket stor. I avsaknad av information om metabolitnivåer kan man ha god nytta av erythrocyternas medelcellvolym (MCV) som surrogatmarkör för effektiv dosering. Ett värde på 95–100 är eftersträvt, samtidigt som LPK inte får sjunka under den nedre normalgränsen.

### Anti-TNF-preparat

Monitorering av anti-TNF-nivåer har visat sig vara vägledande vid förlust eller avsaknad av terapieffekt men den allmänna nyttan har inte bevisats i studier. Vid en kraftig inflammation kan läkemedelsnivåerna sjunka snabbt. Låga nivåer talar för att man ska höja dosen. Adekvata till höga nivåer talar för att man ska byta behandlingsprincip vid utebliven klinisk effekt. Utveckling av antikroppar mot läkemedlet (ADA; anti drug antibodies) är förenat med bristande effekt och risk för infusionsbiverkningar. Tillägg av tiopuriner eller metotrexat har visat sig kunna reducera antikropps bildning och höja läkemedelsnivåerna men det kan också tala för att man ska byta till ett läkemedel med en annan verkningsmekanism.

## Övrig medicinsk behandling och nutritionsaspekter

Diarré kan ses efter kirurgisk resektion av terminala ileum, till följd av att kolon exponeras för gallsyror. Gallsaltsbindande preparat som kolestyramin eller kolestipol har god effekt. I andra hand kan man använda loperamid och i svårare fall kodein. En annan konsekvens av ileumresektion eller en inflammerad terminal ileum är att vitamin B<sub>12</sub>-upptaget kan vara nedsatt. För att säkerställa att patienten tillgodogör sig administrerat B<sub>12</sub> ges det företrädesvis parenteralt.

Anemi och järnbrist kan vara delvis inflammationsbetingat men blödning från mag-tarmkanalen är också vanligt. Intolerans mot peroralt järn förekommer ofta och denna form bör i första hand reserveras för patienter som inte uppvisar tecken på inflammation (normalt CRP) och med endast lindrig anemi. Intravenöst järn är oftast att föredra och tolereras väl av patienten. Flera preparat finns tillgängliga för intravenös järntillförsel. Se kapitlet Anemier, avsnitten Parenteral järnbehandling och Sekundär anemi och funktionell järnbrist (FID) samt Terapi-rekommendationer – Behandling av järnbristanemi.

Vid längre tunntarmsresektioner och vid ileostomi med stora vätskeförluster, kan mineraler som kalium och magnesium behöva tillföras. Patienter som genomgått omfattande ileumresektion bör också ordineras fettreducerad kost (40 g/dag) med tillskott av fettlösliga vitaminer.

Malnutrition vid Crohns sjukdom är ofta multifaktoriell. Nedsett födointag pga anorexi, buksmärtor till följd av stenoser, malabsorption pga inflammerat/resecerat tarmavsnitt och förluster via diarréer och blödningar utgör de viktigaste faktorerna. Ofta blir därför extra enteral närings- och vitamintillförsel ett nödvändigt komplement till den medicinska och kirurgiska behandlingen och ska planeras i samråd med dietist med särskild erfarenhet av IBD. En förteckning över livsmedel för särskilda näringsändamål finns tillgänglig via Apoteket Farmaci.

Vid stenosproblem ska svårigerade födoämnen (till exempel svamp och sparris) och trådiga frukter (exempelvis apelsin och grapefrukt) undvikas.

Rökning är den enskilt viktigaste riskfaktorn för komplikationer vid Crohns sjukdom och det kan därför inte nog betonas hur viktigt det är att få en patient att sluta röka.

## Uppföljning, omprövning och avslutande av läkemedelsbehandling

Recidivbenägen sjukdom kan ibland kontrolleras genom långtidsterapi med konventionella steroider i låg dos (till exempel prednisolon 5–10 mg/dag). Krävs en högre dos, måste en annan strategi tillämpas, oftast tillägg av azatioprin/6-MP i första hand. Budesonid har mer vetenskapligt stöd än prednisolon och är godkänt för långtidsbehandling vid ileokolisk Crohn (6 mg/dag). Efter resektion för terminal ileit är recidivrisk inte lägre, men tiden i remission är längre och risken för steroidrelaterade, systemiska biverkningar som osteoporos är mindre än för prednisolon. 5-ASA-preparaten har endast ringa eller ingen säkerställd remissionsbevarande effekt. Däremot har azatioprin och 6-MP visat sig kunna bibehålla remission hos upp till två tredjedelar av behandlade Crohn-patienter även efter flera års uppföljning. Preparaten används för patienter med upprepade recidiv (särskilt de som redan genomgått en eller flera resektioner) och för patienter med kroniskt aktiv, extensiv sjukdom

där kirurgisk intervention inte är aktuell. Behandlingen bör pågå i minst 5 år – troligen längre. Långtidsdata indikerar låg risk för biverkningar för tiopuriner, men det finns en viss ökad risk för sällsynta men svåra biverkningar. Hos individer som inte utvecklats immunitet mot CMV och EB finns en ökad risk för allvarigare förlopp vid primär infektion. Tiopurinterapi är också associerad med en ökad risk för lymfom, men i absoluta tal är risken låg och ska vägas mot vinsterna med behandlingen. Denna överrisk försvinner när behandlingen stoppas. Regelbunden kontroll av bland annat blodstatus är nödvändig.

Anti-TNF-behandling i syfte att förebygga recidiv bör övervägas hos svårbehandlade patienter där inte annan immunsuppression varit tillräcklig, eller vid intolerans för sådan, samt vid fistelsjukdom där antibiotika och kirurgiska dränageåtgärder varit otillräckliga.

### Mikroskopiska koliter

Mikroskopiska koliter är ett samlingsbegrepp för kollagen och lymfocytär kolit. Från att ha varit en exklusiv diagnos är nu mikroskopisk kolit i de senaste prevalensundersökningarna väl så vanlig som Crohns sjukdom. Etiologin är okänd men ett liknande men betydligt ovanligare tillstånd kan utlösas av läkemedel. Denna iatrogena mikroskopiska kolit har beskrivits för preparat mot depression (sertralin, duloxetin) och NSAID-preparat men även för lansoprazol (ej klasseffekt för protonpumpshämmare), ranitidin, simvastatin, tiklopidin och karbamazepin. Sjukdomarna drabbar företrädesvis medelålders kvinnor. Rökning utgör en riskfaktor, särskilt hos dem som insjuknar i yngre ålder.

Symtomen är vattentunna diarréer utan buksmärter. Andra autoimmuna fenomen såsom tyreoidit och ledbesvär av artralgi-typ förekommer. Diagnosen har inte varit allmänt känd och därför har många fall gått odiagnostiserade i åratal (ofta med normal kolonröntgen!). Vid koloskopi, som är en förstahandsundersökning vid diarré efter att annan genes (framförallt infektioner, parasiter och läkemedelsbiverkan) uteslutits, ses oftast inget avvikande. Multipla biopsier, särskilt från högerkollon, ger diagnosen. Observera att biopsier från rektum ofta är normala. Vid kollagen kolit föreligger en förtjockning av kollagenskiktet under ytepitelet kombinerat med en kronisk inflammation. Vid lymfocytär kolit är andelen intraepiteliala lymfocyter förhöjd, men kollagenskiktet är normalt.

Budesonid, 6–9 mg/dag, är den substans som visat sig mest effektiv. Långtidsbehandling med successivt minskad dos tycks vara effektiv för att bibehålla klinisk remission. Kolestyramin och loperamid kan användas för symptomatisk behandling.

## Inflammatoriska tarmsjukdomar hos barn och ungdomar

Förekomsten av IBD hos barn är låg före skolåldern. Däremot är insjuknande under tonåren inte ovanligt. Sjukdomsbilden hos barn och ungdomar liknar den hos vuxna men kompliceras ofta av tillväxtrubbning och/eller försenad pubertet. Förutom detta innebär det ofta ett stort psykosocialt trauma att som tonåring insjukna i en kronisk tarmsjukdom, vilket särskilt kan behöva beaktas. I utredningen av misstänkt IBD hos barn ingår kalprotektin i feces, som är ett enkelt och noninvasivt test. Under pågående besvär utesluter ett normalt kalprotektinvärde med hög sannolikhet IBD. Vid misstanke om IBD ska endoskopiska undersökningar (gastro- och koloskopi) göras i narkos (28). Även tunntarmen bör utredas, i första hand med MR-enterografi för att undvika strålning. Glukokortikoider, som i sig kan påverka tillväxten, används men med försiktighet för att inducera remission – trappas snabbt ut. Immunmodulerande och biologisk behandling används som hos vuxna. Tidigt insatt i sjukdomens förlopp har effekten visat sig vara särskilt påtaglig.

En viktig skillnad i behandlingen mellan barn och vuxna är att så kallad exklusiv enteral nutrition är förstahandsvalet vid behandling av Crohns sjukdom. Under en period om 2 månader äter barnet ingen annan mat än sondnäring vilket effektivt inducerar remission och behandlingen har många fördelar jämfört med glukokortikoider (29). Även om man väljer att behandla på annat sätt än med exklusiv enteral nutrition är det viktigt att nutritionen optimeras för att värna om tillväxten, helst genom ett nära samarbete med dietist. Vid tendens till steroidberoende, återkommande skov eller vid sjukdom som på annat sätt är komplicerad används både immunmodulerande läkemedel som 6-MP/azatioprin och biologisk behandling med infliximab eller adalimumab.

Barn med inflammatorisk tarmsjukdom ska skötas av barn-gastroenterolog eller specialintresserad barnläkare. Se även Barnläkarföreningens vårdprogram för inflammatorisk tarmsjukdom för barn och ungdomar.

### Graviditet/amning och IBD

Eftersom IBD ofta drabbar personer i fertil ålder blir frågan om fertilitet och graviditet ofta aktuell. Grundregeln kan sägas vara att kvinnor så långt som är möjligt bör planera graviditeten i samråd med ansvarig gastroenterolog och helst även gynekolog, så att de är i stabil sjukdomsfas och optimalt medicinerade. Observera att orala antikonceptiva (p-piller) kan resorberas dåligt på grund av diarréer och försämrat upptag över inflammerad mukosa. Kvinnliga IBD-patienter har tidigare misstänkts ha minskad fertilitet men mycket tyder på att dessa observationer betingats av sekundära fenomen, till exempel dåligt reglerad sjukdom och mekaniska effekter av operationer i lilla bäckenet, och inte av IBD-sjukdomen i sig.

Sjukdomsaktivitet vid såväl ulcerös kolit som Crohns sjukdom under graviditeten kan innebära risker för både mamman och fostret. Detta måste vägas mot de risker för fostret som läkemedelsbehandling kan medföra. Som generell regel bör redan insatt underhållsbehandling bibehållas för att undvika nya skov. Sulfasalazin betraktas som ett säkert preparat ur fostersynpunkt, men orsakar oligospermi hos män (reversibel vid utsättning). Folsyra är viktigt för neuralrörets utveckling varför substitution med åtminstone 2 mg/dag rekommenderas vid sulfasalazinterapi. Se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Riskbedömning för fostret. Även om erfarenheterna av andra 5-ASA-preparat än sulfasalazin är begränsade, bör grundregeln vara att behålla respektive 5-ASA-preparat. Doser upp till 3 g/dag har visat sig helt säkra. Konventionella doser av glukokortikoider vid fall av akuta skov betraktas också som säkra. Behandling med metronidazol samt azatioprin och 6-MP bör fortsätta under graviditet om indikationen är stark. Tillgängliga data om anti-TNF-terapi indikerar inte någon ökad risk under graviditet. Studier på senare immunmognad eller malignitet hos barn saknas dock. Transporten av anti-TNF över placenta ökar markant efter vecka 26 varför man om möjligt bör undvika behandling efter denna vecka. Detta måste dock vägas mot risken för skov.

Begränsade data finns om amning men dessa talar för att 5-ASA, azatioprin/6-MP och anti-TNF går att använda. Metotrexat är teratogent och kontraindicerat vid graviditet och amning (1).

### **Kirurgiska synpunkter vid IBD**

Akut subtotal kolektomi (rektum lämnas kvar) med ileostomi vid ulcerös kolit är påkallad vid akut svår kolit som inte svarar på medicinsk behandling. Kolektomi är också ett alternativ vid mer kroniskt långdragen kolit som inte svarar på behandling med immunmodulerande och/eller anti-TNF-terapi. Patienter med extensiv/total ulcerös kolit har efter 8–10 års sjukdomsduration en signifikant ökad risk för att utveckla kolorektal cancer och ska därför övervakas genom regelbundna koloskopiundersökningar med multipel biopsitagning. Vid fynd av dysplasi ska cancerprofylaktisk kolektomi övervägas. Efter kolektomi kan man i många fall göra restorativ kirurgi med en reservoar av tunntarm i lilla bäckenet alternativt en ileorektal anastomos.

Vid Crohns sjukdom riktas kirurgiska åtgärder framför allt mot komplikationer till sjukdomen (perforation, fibrotiska stenoser, abscesser, fistlar etc) och numera tillämpas en maximalt konservativ tarmsparande kirurgisk strategi på grund av hög recidivbenägenhet efter resektion. Vid stenoserande Crohn-förändringar görs korta resektioner av drabbade tarmavsnitt eller,

i utvalda fall, strikturplastik. Risken att utveckla "kort-tarm-syndrom" är idag mycket liten. En begränsad ileal eller ileokolisk resektion är ett gott behandlingsalternativ vid begränsad sjukdomslokalisering. Recidivrisken är cirka 70 % redan efter 10 år.

### **Ileostomi och kolostomi**

Kolostomi eller ileostomi kan bli följden efter kirurgi för IBD. Vid båda stomityperna saknas möjlighet att kontrollera avföring och gasavgång. Vid ileostomi är avföringens konsistens halvfast till tunn och tarmen tömmer sig okontrollerat under hela dygnet. En ileostomi kan också anläggas temporärt (så kallad loop-ileostomi). Temporär ileostomi anläggs till exempel för att skydda en nykonstruerad bäckenreservoar.

Komplikationer kan förekomma vid tarmstomier. Vid uttalade problem ska patienten remitteras till stomiterapeut eller kirurg. De vanligaste komplikationerna utgörs av hudirritation eller sår (se hudvård nedan), förträngning eller prolaps av stomin, bräck vid sidan om stomin (parastomalt hernia) och fistlar invid stomin (Crohn bör övervägas om diagnosen inte tidigare ställts). Stomiflöde (stora tunnflytande tömningar) kan förekomma främst vid ileostomi, men kan även ses vid kolostomi.

Normalt dygnsflöde i en ileostomi är cirka 500–1 000 ml. Onormalt stora tunnflytande tömningar kan ge allvarliga elektrolyttrubbningar och dehydrering. Stoppande kost och eventuellt läkemedel (till exempel loperamid) samt tillförsel av vätska, extra salt och kalium rekommenderas. Uttalad törst och minskade urinvolym är tydliga tecken på dehydrering med åtföljande elektrolyttrubbning och ska föranleda akut sjukhusvård.

### **Hudförändringar och behandlingsråd**

Lindrig erytematös/erosiv hudförändring, det vill säga enstaka röda prickar eller små sår, penslas med metylrosanilin lösning 0,1 % (APL-produkt). Hudskyddsplatta bör övervägas om sådan inte redan används. Vid en uttalad erytematös/erosiv hudförändring, det vill säga sårig och eventuellt vätskande hudskada, kan behandlingen kompletteras med hydrokortisonbutyrat lösning 0,1 %, som stryks på den skadade huden.

Pseudoverrukösa/vårtliknande bildningar kan förekomma på huden närmast stomin eller på tarmen. Bildningarna är ofarliga men bör etskas bort med lapispenna, lämpligen 1 gång/vecka, samt penslas med metylrosanilin lösning 0,1 %. Huden täcks med hudskyddsplatta. Vid uttalade hudförändringar bör hudläkare konsulteras.

För närmare information om stomihjälpmiddel hänvisas till kontakt med apotek. För rådgivning till stomiopererade med speciella frågor eller problem kan hänvisning göras till stomiterapeut (finns vid de flesta stora sjukhus) eller särskilt utbildad distriktsköterska.

Ordinationen ska ske på särskild blankett, så kallat Hjälpmedelskort.

### Referenser

- Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2012;(23)2.
- Nationella riktlinjer. Läkemedelsbehandling vid Crohns sjukdom. Svensk gastroenterologisk förening, 2012.
- Halvarsson, J. Inflammatorisk tarmsjukdom ger ofta anemi och järnbrist. Läkartidningen. 2015;112:DA6M
- SBU kommenterar. Bestämning av kalprotektin i feces kan skilja mellan inflammatorisk tarmsjukdom och icke-inflammatoriska tarmbesvär. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
- Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2): CD000543.
- Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.
- Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1628-36.
- Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1867-71.
- Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992;305:20-2.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;53:2462-76.
- Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'VqHaens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780-7.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146:85-95.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013;369: 699-710.
- Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2): CD000544.
- Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med*. 2003;114:39-43.
- Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, Kane SV, and Moayyedi P. Once-daily dosing vs. conventional dosing schedule of mesalamine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:2070-7.
- Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: A systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1345 –53.
- Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: A randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut*. 1998;42:195-9.
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:847-69.
- Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut*. 1991;32:1071-5.
- Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994;331:842-5.
- Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD000067.
- Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1): CD003459.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al, Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease *N Engl J Med* 2016; 375:1946-1960
- Gomollon F, Dignass A, Annesse V, 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 3-25.
- Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1): CD004115.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 1: 769-784.
- IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the

- Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:1–7.
29. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:839–49.

### **För vidare läsning**

- a. Halfvarson J. Ulcerös kolit. Medicinska mag- och tarmsjukdomar. I: Nyhlin H, red. Studentlitteratur; 2008. s 371–82. ISBN 9789144017112.
- b. Lindgren S, Löfberg R. Inflammatorisk tarmsjukdom. I: Hultcrantz R, Bergquist A, Lindgren S, Simrén M, Stål P, Suhr OB, red. Gastroenterologi och hepatologi. 1:a uppl. Liber; 2011. s 261–314. ISBN 9789147093861.
- c. Brinkberg Lapidus A. Crohns sjukdom. Medicinska mag- och tarmsjukdomar. I: Nyhlin H, red. Studentlitteratur; 2008. s 359–70. ISBN 9789144017112.
- d. Tysk C. Mikroskopisk kolit. I: Hultcrantz R, Bergquist A, Lindgren S, Simrén M, Stål P, Suhr OB, red. Gastroenterologi och hepatologi. 1:a uppl. Liber; 2011. s 315–22. ISBN 9789147093861.
- e. Bohr J. Mikroskopisk kolit. Medicinska mag- och tarmsjukdomar. I: Nyhlin H, red. Studentlitteratur; 2008. s 351–8. ISBN 9789144017112.
- f. Halfvarson J, Nyhlin N. Inflammatoriska tarmsjukdomar. I: Gastroenterologi och hepatologi, Lindberg G, Nyhlin H, red. Studentlitteratur; 2016. s 117-122 ISBN 9789144093406

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2018-03-19 11:22