



AntiTNF-behandling ved Ulcerøs colitt og Crohns sykdom

D29132

Utgave:
2.03Gjelder fra:
02.05.2018

Side 1 av 8

Hensikt og omfang

Sikre at pasienter som skal til antiTNF-behandling behandles forskriftsmessig

Ansvar/målgruppe

Leger og sykepleiere

Handling

Nedenfor er gjengitt retningslinjer for gjennomføring av antiTNF behandling utarbeidet av Norsk Gastroenterologisk Forenings interessegruppe for IBD. Under Indikasjon er de nasjonale retningslinjene satt inn.

Behandling

Retningslinjer for gjennomføring av TNF-a hemmer behandling ved inflammatoriske tarmsykdommer.

Biologiske medikamenter er de siste årene tatt stadig mer i bruk ved behandling av pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD) som er refraktær til konvensjonell behandling med 5-aminosalisylsyreforbindelser (5-ASA preparater), kortikosteroider og immunhemmende medikamenter (azathioprin og metotreksat). Foreløpig er to slike medikamenter godkjent for behandling av IBD i Norge, infliximab (Remicade®) og adalimumab (Humira®), som begge virker ved å hemme tumornekrosefaktor-a (TNFa). Vi har ennå ikke full oversikt over mulige langtidsbivirkninger av biologiske medikamenter. Det er derfor meget viktig med god oppfølging av pasienter som får slik behandling. Indikasjon og vurdering av behandlingseffekt må vurderes nøye.

Det har hittil vært vanlig å kontinuere immunhemmende medikament etter oppstart av TNFa- hemmer. Dette for å unngå antistoffdannelse (vanligst ved hybrid-fremstilte medikamenter med ikke-humane bestanddeler). Behandling med to eller flere immunhemmende medikamenter gir økt risiko for infeksjoner [1,2,3] og mulig malignitetsutvikling [4,5,6].

Ved langtidsbehandling er det viktig med en felles strategi for monitorering av effekt og bivirkninger. Hos en del pasienter er det aktuelt med dobbel immunsuppresjon (kortikosteroider, immunhemmende medikamenter og biologisk behandling) for en periode, men monoterapi bør tilstrebes og trippel immunsuppresjon bør unngås. Vi har i det følgende forsøkt å sammenfatte ulike forhold som bør tas hensyn til før, under og etter behandling med biologiske medikamenter.

Indikasjon for oppstart av biologisk behandling

Se «Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNFa-hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi» (IS-1474 Sosial- og Helsedirektoratet)

Faglige retningslinjer for bruk av TNF-ahemmere ved inflammatoriske tarmsykdommer i Norge

Anbefalingene nedenfor er å anse som overordnede og veiledende for de aktuelle fagmiljøer og baserer seg på dagens kunnskapsgrunnlag for de registrerte legemidlene. Det tas sikte på en årlig revisjon av anbefalingene. De nasjonale anbefalingene er basert på internasjonalt anerkjente prinsipper for behandling av pasienter med fordøyelsesykdommer. Hver enkelt avdeling anbefales i tillegg å lage egne behandlingsprosedyrer da anbefalingene ikke er detaljerte eller uttømmende. For utfyllende råd om planlegging, gjennomføring og oppfølging av behandlingen, se NGF's «Retningslinjer for gjennomføring av TNF alfa hemmerbehandling ved inflammatoriske tarmsykdommer» : <http://www.legeforeningen.no/id/10615>

(Nedenforstående kapitellinndeling bygger på strukturen til den Nasjonale retningslinjen)

4.1 Forskrivende instanser

Biologiske legemidler kan forskrives av spesialister i gastroenterologi. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller ikke-kommersielt privat sykehus med minst to spesialister i gastroenterologi. Vedtak om forskrivning skal baseres på skriftlig dokumentasjon av pasientens sykehistorie, tidligere gjennomgått behandling og aktuell tilstand. Slik dokumentasjon skal også utarbeides for pasienter ved avdelinger som selv kan godkjenne forskrivning. Pasienten trenger ikke selv møte til undersøkelse ved den godkjennende avdeling, hvis denne er en annen enn den som behandler pasienten. Svar fra sykehuset som behandler søknaden skal gies senest innen to uker, med kopi av vedtaket til pasienten. All korrespondanse skal dokumenteres i journalen.

Dersom en pasient har to diagnoser som er godkjent indikasjon for biologisk behandling, skal eventuell forskrivning gjøres av spesialist innenfor det fagområdet som dekker hovedindikasjonen. Ved forskrivning utenfor godkjent indikasjon skal godkjennende instans være relevant universitetsklinikk.

4.2 Anbefalingen dreier seg om følgende legemidler

4.2.1 Adalimumab (Humira)

med godkjent indikasjon: Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

4.2.2 Infliksimab (Remicade)

med godkjente indikasjoner: Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

4.2.3 Valg av legemiddel

Det er ingen dokumentert forskjell på effekt mellom de to godkjente legemidlene. Indikasjon, pasientens ønske og reisevei til sykehus er forhold som vil være avgjørende for valg av legemiddel. Anbefalinger om preparatvalg følger også de anbefalinger som gis av legemiddelinnkjøpsamarbeidet (LIS).

4.3 Indikasjon for behandling med TNF-a hemmer

4.3.1 Crohns sykdom[1]

4.3.1.1 Luminal sykdom

- i. Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet til tross for optimal behandling med kortikosteroider og/eller immunhemmende medikamenter (metotreksat, azathioprin, 6-MP).
- ii. Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet hos pasienter som av ulike årsaker ikke kan få behandling med immunhemmende medikamenter (azathioprin, 6-MP, metotreksat) og kortikosteroider.
- iii. Steroidavhengig sykdom.

4.3.1.2 Fistulerende sykdom

- i. Symptomatisk fistulerende sykdom som ikke har respondert tilfredsstillende på antibiotika og immunhemmende medikamenter. Kirurgisk behandling må samtidig vurderes.

4.3.2 Ulcerøs kolitt[2]

Når pasienten ikke kan eller vil opereres:

- i. Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet uavhengig av utbredning til tross for optimal dosering med 5-ASA og/eller immunhemmende medikamenter (azathioprin, 6-MP).
- ii. Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet hos pasienter som av ulike årsaker ikke kan få behandling med immunhemmende medikamenter (azathioprin, 6-MP) og kortikosteroider
- iii. Steroidavhengig sykdom.

4.3.3 Alvorlig eller fulminant inflammatorisk tarmsykdom

Har ikke respondert på behandling med iv steroider der behandlings-alternativet er Cyclosporin A eller kirurgi.

4.3.4 Krav til sykdomsaktivitet ved indikasjon

Crohns sykdom: Pasienten må ha symptomer og funn som er forenlig med moderat til alvorlig sykdomsaktivitet. Vanligvis innebærer dette hyppige, løse avføringer (>4), magesmerter som påvirker daglige gjøremål, og generell sykdomsfølelse med redusert allmenntilstand; eventuelt forekomst av ekstraintestinale manifestasjoner (hud, øyne, ledd) og infiltrat i abdomen (tilsvarer Crohn's disease activity index (CDAI) \geq 220 poeng eller Harvey-Bradshaw index (HBI) \geq 7 poeng).

Ulcerøs kolitt: Med moderat til alvorlig sykdomsaktivitet forstås hyppige, løse avføringer (>4) med daglig synlig blod og/eller puss og i varierende grad systemsymptomer (feber, takykardi, vekttap, anemi).

Ved begge sykdommer bør det i tillegg foreligge objektive tegn på inflammasjon (endoskopifunn, magnetisk resonans tomografi (MR), kalprotektin i feces og/ eller CRP).

4.3.5 Krav til evt. ko-medikasjon ved bruk av biologiske legemidler

Det er ingen krav til ko-medikasjon ved bruk av TNF-a hemmer.

4.4 Aktuelle kontraindikasjoner ved behandling

Pasienten må ikke ha klare kontraindikasjoner i henhold til internasjonalt anerkjent litteratur ved behandlingsstart, og skal kontrolleres regelmessig under pågående behandling med tanke på forekomst av behandlingsrelaterte komplikasjoner. De vesentligste kontraindikasjoner er:

4.4.1 Infeksjoner[3,4]

Før oppstart av behandling må det utelukkes at pasienten har aktiv eller latent kronisk infeksjon. (Se retningslinjer fra European Crohns and Colitis Organisation <https://www.ecco-ibd.eu/documents/ECCOconsensusOI.pdf>). Alle pasienter skal undersøkes for tuberkulose ved hjelp av grundig anamnese supplert med røntgen toraks og Mantoux test etter anbefaling fra Folkehelseinstituttet (<http://www.fhi.no/dav/cd5c26cc6d.pdf>). Behandling med kjemoterapi /antibiotika bør følge anbefalinger fra spesialist i lunge- og/ eller infeksjonssykdommer.

4.4.2 Malignitet[5,6,7,8]

Det er foreløpig uavklart om behandling med TNF-a hemmere gir økt risiko for kreftsykdom. Ved konstatert malign sykdom hos pasient som er aktuell for biologisk behandling med TNF-a hemmer, skal pasienten være ferdig behandlet og residivfri før behandlingsstart. Unntak kan gjøres hvis man etter nøye diskusjon med pasient og onkolog finner at risiko ved slik behandling likevel er av underordnet betydning sammenlignet med eventuelle fordeler av behandlingen. Dersom tvil om kreftsykdommen er radikalt behandlet og ved kreftformer med kjent høy risiko for residiv, er det også nødvendig å rådføre seg med onkolog før oppstart av behandling med TNF-a hemmer. Basalcellecarcinom er ikke kontraindikasjon.

4.4.3 Demyeliniserende sykdom[8,9,10]

Behandling med TNF-a hemmer er kontraindisert ved diagnostisert multipel sklerose. Det er ikke holdepunkter i litteraturen for å si noe sikkert om behandling med TNF-a hemmere kan forårsake demyeliniserende sykdom, men det er rapportert enkelte tilfeller der en konkluderer med en mulig sammenheng. Inntil flere studier foreligger, anbefales det å avslutte behandlingen dersom slik sykdom skulle utvikle seg.

4.4.4 Tidligere alvorlig reaksjon[9]

Tidligere alvorlig reaksjon på behandling med samme TNF-a hemmer som sikker anafylaktisk reaksjon, stridor og hypotensjon.

4.4.5 Hjertesvikt[14,15]

Behandling med TNF-a hemmer bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent hjertesvikt. Risiko må vurderes individuelt. Pasienter med kjent hjertesvikt skal kontrolleres spesielt nøye ved eventuell doseøkning.

4.5 Svangerskap[9,11,12,13]

Før planlagt svangerskap må det gjøres en vurdering mhp. å stoppe behandling med TNF-a hemmer. På bakgrunn av aktuell sykdomsaktivitet, tidligere sykdomsforløp, komplikasjoner og prognostiske faktorer kan det være tilrådelig å fortsette med TNF-a hemmer under første 2 trimester eller evt i hele svangerskapet om nødvendig.

4.6 Oppfølging av pasienter under behandling

Alle pasienter skal under behandling med TNF-a hemmere skal kontrolleres regelmessig av spesialist og sykdomsforløpet skal dokumenteres i journalen. Det skal løpende vurderes om behandlingsresponsen er adekvat og om behandlingssintensiteten (dose og intervall) skal justeres. Første evaluering av behandlingseffekt bør skje senest etter 3 måneder. Dokumentasjon av sykdomsforløp bør skje i et medisinsk kvalitetsregister der dette er tilgjengelig. Ved behandling av barn kan oppfølging skje i samarbeid mellom universitetssykehus og andre sykehusavdelinger i gastroenterologi og/eller pediatri. Ved behandling av ikke godkjent indikasjon bør pasienten i tillegg til registrering i standardisert protokoll, registreres i et kvalitetsregister.

4.7 Avslutning av behandling

Behandlingen bør avsluttes etter 3 måneder dersom pasienten ikke har oppnådd tilsiktet behandlingsrespons. Ved usikkerhet rundt kontinuering versus seponering av biologiske legemidler bør indikasjonen for videre behandling diskuteres i et større fagmiljø.

Helsedirektoratet: Nasjonale faglige retningslinje for bruk av TNF-a hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. Revidert utgave februar 2010.

www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00283/IS-1478_283809a.pdf.

Utredning/screening før oppstart av biologisk behandling

[Vedlagte oppstartsskjema](#) er ment som et hjelpemiddel ved oppstart av biologisk behandling. I tillegg til å fylle ut dette skjemaet bør det gjøres et fyldig oppstartsnotat i pasientjournalen med opplysninger av betydning fra pasientens tidligere og aktuelle sykehistorie.

A. Klinik: Anamnese og organspesifikk utredning

1. Gastrointestinal traktus: God IBD anamnese er viktig. Noter debut tidspunkt, sykdommens utbredelse, om pasienten har fistulerende sykdom, ekstraintestinale manifestasjoner, annen tarmsykdom, IBD relatert kirurgi eller annen buk kirurgi. Tidligere medikamentell IBD behandling: Hvilke medikamenter, og i hvilket tidsrom, tidligere forsøkt behandlet med et annet biologisk medikament (hvilket, når, og hvorfor seponert). Koloskopi bør gjøres rutinemessig før oppstart av behandling hos alle pasienter med kjent eller mistenkt kolon affeksjon. Resultatet av bildediagnostiske undersøkelser for IBD bør anføres.

2. Hjerne/lunger: Latent tuberkulose (TBC) må utelukkes med målrettet anamnese, rtg toraks, Mantoux-test eller Quantiferon (spesielt aktuelt ved pos Mantoux-test etter BCG vaksine).

Se retningslinjer fra Folkehelseinstituttet: <http://www.fhi.no/dav/cd5c26cc6d.pdf>, samt vedlagte utdrag derfra (TBC sjekkliste, Vedlegg 5). Ved hjertesvikt må TNFa-hemmere brukes med forsiktighet[1,2].

3. Infeksjoner, immuniseringsstatus og vaksiner [3,4]:

Anamnese og klinisk undersøkelse

Tidligere alvorlige infeksjoner bør kartlegges. Generell organstatus med vekt på systemiske og lokale tegn på infeksjoner.

Vaksinasjon

Immunstatus for varicella, hepatitt B og HIV bør undersøkes. Følgende vaksiner anbefales under pågående biologisk behandling: Årlig influensa-vaksine, pneumokokk-vaksine hvert 5 år, hepatitt B vaksine, I tillegg bør man vurdere å gi «boosterdose» av tetanus/difteri/polio-vaksine før behandlingsstart med TNFa-hemmer. Ved reise til land med endemiske sykdommer bør man rådføre seg med infeksjonsmedisiner. Levende vaksiner (varicella, MMR, oral polio, tyfoid feber, gul feber) skal ikke gis under behandling med TNFa-hemmer.

4. Andre sykdommer: Tidligere og aktuelle sykdommer må vurderes med tanke på kontraindikasjon mot, eller komplikasjon til TNFa-hemmer behandling. Eksempel: Tidligere malign sykdom og multippel sklerose.

B. Kartlegging ved behandlingsstart

Mål på sykdomsaktivitet

- Kalprotektin i avføring
- Harvey Bradshaw Index (HBI) for Crohn-pasienter
- SUCDAI for ulcerøs kolitt-pasienter

Blodprøver, obligatoriske og *eventuelle [3]

- Hb, hvite m diff, trombocytter, MCV, hematokrit, CRP, evt SR

| | | |
|-----------------|---|-----------------------|
| Utgave: 2.03 | AntiTNF-behandling ved Ulcerøs colitt og Crohns sykdom | D29132 Side 7 av 8 |
|-----------------|---|-----------------------|

- Bil, Alb, ASAT, ALAT, GT, ALP, kreat, ferritin
- HBsAg, HBV-as, HIV-as, VZV-as
- * HCV, *CMV, *EBV

Andre prøver

- Fecesprøver til dyrkning/antigentest for clostridium difficile, patogene tarmbakterier og *virus, *histoplasma og *parasitter.
- Ved kolitt: Biopsier med henblikk på CMV og clostridium difficile.
- Cervix-utstryk til cytologi for dysplasiscreening.

Oppstart av biologisk behandling

Pasienten må informeres grundig om medikamentets virkningsmekanisme, bivirkninger og antatt varighet av behandling.

Oppfølging – generelle prinsipper

Den første tiden etter oppstart av TNFa-hemmer behandling skal pasienten følges, med evaluering av behandlingseffekt og eventuelle bivirkninger. Innen 3 måneder bør det vurderes om pasienten skal fortsette med vedlikeholdsbehandling. Denne vurderingen baseres på:

- Pasientens subjektive opplevelse av effekt
- Kliniske og biokjemiske variabler
 - aktivitetsindeks / klinisk vurdering
 - kalprotektin i avføring
 - blodprøver
 - endoskopi
 - ultralyd, MR, CT og/eller kapselendoskopi
- Bivirkninger

Kontroller

Ved vedlikeholdsbehandling skal pasienten følges videre med kontroller på en spesialistpoliklinikk hver 3. måned.

1. Evaluering av behandlingseffekt

Bruk evt standardisert oppfølgings skjema (eksempel: Vedlegg 2)

Det skal ved hver kontroll tas stilling til om TNFa-hemmer dosen skal endres, og om behandlingen skal fortsette eller avsluttes. Ved utilfredsstillende effekt av TNFa-hemmer:

- Tilleggsbehandling med immunhemmende medikament eller kortikosteroider
- Øke dosen eller korte intervallet mellom dosene
- Skifte til et annet biologisk medikament
- Vurdere kirurgi

2. Vurdering med tanke på bivirkninger

- Infusjons- og injeksjonsrelaterte bivirkninger

- Infeksjoner [3,4]
 - Pasienter på trippel immunsuppresjon bør få pneumocystis profylakse
 - Varicella immunoglobulin og/eller antiviral behandling ved mistanke om smitte
 - Tarmpatogene mikrober
- Ved nevrologiske symptomer: Demyeliniserende sykdom og progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) må overveies[5]. Henvis nevrolog, vurder MR caput og spinalvæske-JCV-PCR
- Leveraffeksjon, leddplager, hudutslett og lungesyntomer
- Malignitetssuspekterte symptomer og funn (hyppigst lymfom og hudkreft) [6,7,8]

3. Vurdering av behandlingsvarighet

Vedlikeholdsbehandling

Spesielt aktuelt ved uttalt inflammasjon og dype ulcerasjoner, komplisert sykdom med fistler, strikturer og perianal affeksjon, utbredt tynntarmsaffeksjon, tidlig sykdomsdebut og steroidavhengighet.

Avslutte behandlingen

Aktuelt hos pasienter i langvarig remisjon. Pasientens eget ønske må også tillegges betydning. Remisjon bør dokumenteres med endoskopisk tilheling av slimhinnen. Ved isolert tynntarmsaffeksjon er det tilstrekkelig med normal kalprotektinverdi i avføringen, ev. supplere med bildediagnostikk. TNFa-hemmer behandling avsluttes ved umiddelbar seponering av medikamentet (trolig større risiko for antistoffdannelse ved gradvis forlengelse av doseringsintervallene). Videre tett oppfølging av pasienten med tanke på IBD residiv.

Oppsummering

Ved TNFa-hemmer behandling hos IBD pasienter er målet å påvirke det naturlige forløpet av tarmsykdommen på en gunstig måte og forhindre komplikasjoner. Immunhemmende behandling bør reduseres til færrest mulig medikamenter i laveste effektive dose (16). Pasienter som får TNFa-hemmer eller annen behandling som hemmer immunforsvaret har ofte beskjedne og atypiske symptomer ved infeksjoner og malignitet.

Relevante lenker

[SI/17.09-08](#)

[Inflammatorisk tarmsykdom - biologisk behandling, oppstartskjema](#)