

Kirurgi for colitis ulcerosa og Crohns sygdom i æraen for moderne medicinsk behandling

John Nicholls¹, Neil J. Mortensen² & Anders Tøttrup³

STATUSARTIKEL

1) St. Mark's Hospital, London, England
 2) Oxford Radcliffe Hospitals, Oxford, Colorectal Surgery, University of Oxford, and Green Templeton College, Oxford, England, og
 3) Kirurgisk Afdeling P, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus

Behandlingen af inflammatorisk tarmsygdom, colitis ulcerosa og mb. Crohn, foregår i dag i et tæt samarbejde mellem medicinske og kirurgiske specialister. I mange år var binyrebarkhormoner og 5-acetylsalicylsyre (ASA)-præparater de eneste medicinske behandlingsmuligheder, men i de senere år er anvendelse af biologiske lægemidler (primært anti-tumornekrosefaktor (TNF) α -præparater som f.eks. infliximab og adalimumab) samt immunsupprimerende stoffer øget dramatisk (**Figur 1**). Kirurgisk behandling udgør fortsat et vigtigt element ved behandlingen af begge sygdomme, og der ligger en væsentlig tværfaglig udfordring i at skræddersy den optimale behandling til den enkelte patient.

COLITIS ULCEROSA

I begyndelsen af 1990'erne blev først ciclosporin og senere biologiske lægemidler introduceret til behandling af colitis ulcerosa. Disse stoffer er mest blevet anvendt til patienter med akut svær colitis, som udgør 5-10% af alle nye forekomster. Det er en alvorlig tilstand med en lille, men væsentlig mortalitet, primært relateret til komorbiditet og alder [1].

Ved akut svær colitis er den initiale behandling medicinsk, men det er vigtigt, at en kirurg er involveret fra start. Risikofaktorer for kirurgi omfatter vedvarende defæktationsfrekvens på otte afføringer pr. døgn, et C-reaktivt protein-niveau på 45 mg/l, en sænkning på 75 mm og et albuminniveau på under 30 g/l på tredje indlæggelsesdag på trods af højdosissteroidbehandling [2]. Det er på dette tidspunkt, at beslutningen mellem kirurgi og medicinsk *rescue-therapy* (ciclosporin eller anti-TNF α -præparat) skal tages, idet den risiko, der er forbundet med akut ki-

rurgi, stiger med antallet af indlæggelsesdage på medicinsk afdeling [3]. Ciclosporin medfører remission hos 60-80% af patienterne, men recidivraten inden for et år er høj (også 60-80%) [4, 5]. Ciclosporins uønskede effekt er hypertension, hovedpine og nyrepåvirkning, og brugen af det er behæftet med en mortalitet på omkring 3% [6]. Disse faktorer kombineret med den øgede brug af biologiske lægemidler har betydet et fald i brugen af ciclosporin. Infliximab er blevet testet i ACT 1- og ACT 2-studierne [7] med en responsrate på 60-70% hos patienter med steroidresistent sygdom. Til sammenligning var responsraten kun omkring 30% ved brug af placebo. I et prospektivt, kontrolleret, randomiseret studie fandt man, at kirurgi var nødvendig hos syv af 24 patienter, der blev behandlet med infliximab, og hos 14 af 24 i placebogruppen [8]. En efterfølgende followup af disse patienter viste, at remissionen var vedvarende [9].

Det er således sandsynligt, at biologiske lægemidler vil blive anvendt i stigende omfang ved akut, ikkeinfektøs colitis, og det er muligt, at det vil gøre kirurgi unødvendig i nogle tilfælde. På nuværende tidspunkt er den intermediære effekt af biologiske lægemidler ikke kendt, og disse stoffer er ikke uden potentielt alvorlige bivirkninger. Således vil kirurgi fortsætte med at have en vigtig og i visse tilfælde livreddende plads i behandlingen.

Kolektomi og ileostomi med bevarelse af rektalstumpen er det primære kirurgiske behandlingsvalg. Operationen tåles godt af patienterne og er effektiv, når det drejer sig om at genetablere et godt helbred. Dette omfatter også normal vækst hos børn og unge. Patienterne kan ophøre med al medicin (med undtagelse af eventuel lokalbehandling af rectumstumpen) og vænne sig til at have en ileostomi. Der bør gå mindst fire måneder, før yderligere kirurgi overvejes, og dette kan planlægges efter patientens ønsker. Mulighederne omfatter fjernelse af rectum og anus (prokterectomi), fjernelse af rectum med bevarelse af anus og ileoanal anastomose (*pouch*) og bevarelse af rectum og anus med ileorektal anastomose (IRA). I Danmark får over 80% af patienterne anlagt *pouch*, og mindre end 10% får en IRA.



FAKTABOKS

Colitis ulcerosa

Svær colitis ulcerosa er en potentielt farlig tilstand. Førstevalgsbehandlingen er højdosissteroid. Stomifrihed kan opnås ved *pouch*-operation.

Mb. Crohn

Immunsupprimerende medicin og biologiske lægemidler er effektive ved mb. Crohn.

> 50% af alle patienter med mb. Crohn bliver tarmopereret. Den væsentligste recidivprofylakse er rygestop.

ELEKTIV KIRURGI

Såvel den akutte som den elektive kirurgi kan i dag

udføres laparoskopisk. Fordelene er kortere rekonvalescens, bedre kosmetisk resultat og mindre risiko for senere hernie- og ileusudvikling. Der er tre indikationer for elektiv kirurgi: manglende effekt af medicinsk behandling, vækstretdering hos børn og udvikling af neoplasi. Den første kategori er den mest almindelige og omfatter patienter med refraktær kronisk sygdom, steroidafhængighed, intolerans for den medicinske behandling, recidiverende eksacerbationer, dårlig funktion med systemisk sygdom og ekstraintestinale manifestationer. Vedvarende steroidbehandling kan resultere i osteoporose, og overvågning af knogledensiteten er afgørende hos disse patienter. Valg af kirurgi vil også afhænge af risikoen for tidlige og sene postoperative komplikationer, inklusive fjernelse af en evt. *pouch*, og livskvaliteten relateret til langtidsfunktionen af en sådan. Endoskopisk og histologisk overvågning er rutine hos patienter med risiko for dysplasi/cancerudvikling og omfatter patienter, som har haft ekstensiv sygdom i mere end ti år.

CROHNS SYGDOM

Populationsbaserede studier viser, at Crohns sygdom afficerer tyndtarmen alene hos omkring 30%, colon alene hos 30% og både tyndtarm og colon hos 30%; kun 10% af patienterne har sygdommen andre steder [10]. Perianal sygdom kan eksistere uden anden sygdomslokalisering, men findes oftest, når mb. Crohn afficerer colon. Gennem de seneste ti år har immunmodulerende behandling med steroider, thiopuriner og biologiske lægemidler kombineret med præcise radiologiske undersøgelser haft væsentlig betydning for håndteringen af specielt perianal sygdom.

RADIOLOGISKE UNDERSØGELSER

Computertomografi og magnetisk resonans (MR)-skanning er meget præcise ved kompliceret Crohns sygdom, specielt ved diagnostik af fistler, absceser og flegmonøs inflammation. MR-skanning har en præcision på 76-100% ved analfistler, og kan desuden give mere information [11].

PERIANAL CROHNS SYGDOM

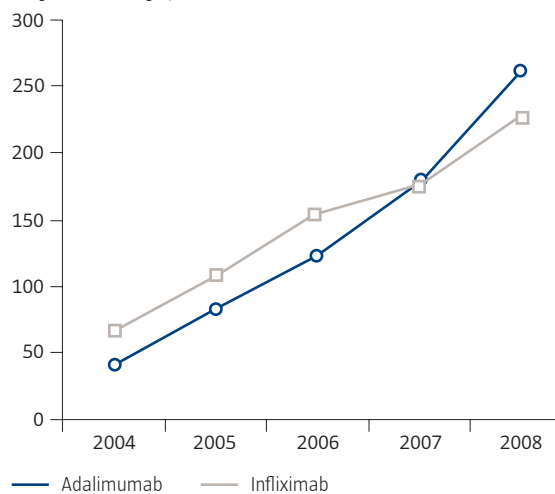
Ved symptomatiske simple fistler anbefales det at lægge en løs seton eller undtagelsesvist udføre fistel-spaltning. Antibiotika kan gives i tillæg [12]. Ved komplekse fistler bør man anvende antibiotika og/eller azathioprin som førstevalgsbehandling i kombination med kirurgisk behandling.

Infliximab var det første stof, for hvilket en effekt kunne påvises i et randomiseret, kontrolleret studie af lukning af perianale fistler og for vedligeholdelse af dette respons i mere end et år uden øget risiko for abscesdannelse [13]. Setonanlægning anbefales

FIGUR 1

Udgifter til biologiske lægemidler i Danmark. Figuren viser udgifterne til anti-tumornekrosefaktor α -præparaterne adalimumab og infliximab fra 2004 til 2008. Indikationerne for anvendelse af disse præparater er: inflammatorisk tarmsygdom, reumatoid arthritis, psoriasis og mb. Bekhterev. Kilde: Lif.

Årlige omkostninger, mio. kr.



efterfulgt af tre infliximabinfusioner, idet man fjerner setontrådene efter anden eller tredje infusion afhængigt af responset. På trods af klinisk heling kan fistelgangene fortsat være til stede. Ved vedvarende symptomatisk sygdom kan man overveje at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med infliximab eller anlægge en aflastende stomi. De væsentligste kontraindikationer til anvendelse af infliximab er abscessdannelse, udsættelse for tuberkulose, malignitet og hjertesygdomme.

Når sygdommen er i ro, kan forskellige kirurgiske teknikker som *advancement flaps* og *fistel-plugs* tages i anvendelse. Rectumeksstirpation er sidste udvej. Der findes ingen sikre data for forbedret heling efter forbehandling med infliximab, men i svære tilfælde er det vanskeligt ikke at behandle. Et ikkehelende perinealt sår kan også respondere på biologisk behandling.

REKTOVAGINALE FISTLER

Der er ingen studier over effekten af medicinsk behandling for ikkeperianal fistulerende Crohns sygdom bortset fra subgrupperne i Accent 2-studiet. For de 25 patienter (ud af 282) med rektovaginale fistler i Accent 2-studiet var infliximab kun moderat effektiv (45% lukning efter 14 uger). Hvis patienten har en symptomatisk fistel, er kirurgi sædvanligvis nødvendig.

ANOREKTAL CANCER

Anekdotiske rapporter om analcancer som komplikation til svær Crohns sygdom er almindelige, men risikoen er svær at kvantificere [14]. Adenokarcinomer

kan opstå i en fistelgang, og planocellulær cancer kan komplicere kronisk perianal sygdom. Det er en faktor, man skal tage med i overvejelserne ved behandlingen af kronisk perianal inflammation, specielt når immunsuppression og biologiske lægemidler har været anvendt i en årrække.

KOMPLIKATIONER OG KIRURGI

Med den tiltagende anvendelse af immunsuppressiv behandling har der været bekymring angående betydningen af disse behandlinger på den perioperative morbiditet. Heldigvis er der ikke evidens for, at der opstår problemer ved kirurgi efter infliximabbehandling, og azathioprin giver heller ikke problemer. Anvendelse af mere end 20 mg prednisolon dagligt gennem mere end seks uger har formentlig betydning, og steroiddosis bør således reduceres før kirurgi, hvis det er muligt [10].

PROFYLAKSE MOD RECIDIVERENDE SYGDOM EFTER KIRURGI

De væsentligste risikofaktorer for recidiv efter kirurgi er fistulerende sygdom og fortsat rygning, som fordobler risikoen for recidiv. Efter tarmresektion kan medicinsk behandling anvendes for at forhindre recidiv. Recidivprofylaktisk effekt af 5-ASA-præparater er beskeden. Der har været en tendens til øget brug af azathioprin, men data er ikke alt for overbevisende. Biologisk behandling kan anvendes profylaktisk til højrisikopatienter.

Det er vigtigt at undgå unødvendigt tab af tarm, eftersom der kan være behov for yderligere resektioner ved senere opblussen. Det er dog vigtigt ikke at blive for konservativ, hvis der er indikation for kirurgi. Lav livskvalitet ved aktiv sygdom forbedres til normal score, når man opnår remission, hvad enten det er med kirurgisk eller medicinsk behandling. Hvis medicinsk behandling ikke medfører remission, eller der er uacceptable bivirkninger i forbindelse med behandlingen, er det i de fleste tilfælde bedst at tilbyde patienten operation.

RISIKOEN FOR OPERATION OG REOPERATION

I et populationsbaseret studie, der omfattede 210 patienter med Crohns sygdom med en gennemsnitlig sygdomsvarighed på 11 år, havde 56% behov for kirurgi. Reoperationsraten var 25% efter ti år og 56% efter 20 år [15]. På et tertiært henvisningscenter var erfaringen, at hos 192 patienter med Crohns sygdom havde 74% behov for kirurgi med en median opfølgningstid på 13 år. Risikoen for kirurgi varierede i forhold til sygdomslokaliseringen og var 65% hos patienter med tyndtarmsinvolvement, 58% hos patienter med sygdom i colon eller anorektal sygdom og 91%

hos patienter med ileokolisk sygdom [16]. Halvdelen af de patienter, som har gennemgået en operation, vil få behov for reoperation efter ti år. Recidiv ses hos de fleste på samme sted som tidligere sygdom, men kan opstå et nyt sted [17]. For patienter, der behandles kirurgisk, er den kumulative risiko for permanent stomi efter 20 år 14%, og risikoen for en midlertidig stomi er 40% [18].

Behandlingen af patienter med inflammatorisk tarmsygdom kræver således et velfungerende multidisciplinært samarbejde.

KORRESPONDANCE: Anders Tøttrup, Kirurgisk Afdeling P, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, 8000 Aarhus C. E-mail: anders.tottrup@dadlnet.dk

ANTAGET: 27. januar 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Nicholls RJ, Clark DN, Kelso L et al. Nationwide linkage analysis in Scotland implicates age as the critical overall determinant of mortality in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1310-21.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.
- Kaplan G, McCarthy EP, Ayanian JZ et al. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;134:680-7.
- Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79-84.
- Lichtiger S. Treatment of choice for acute severe steroid-refractory ulcerative colitis is cyclosporine. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:141-2.
- Arts J, D'Haens G, Zeegers M et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73-8.
- Wilhelm SM, McKenney KA, Rivait KN et al. A review of infliximab use in ulcerative colitis. *Clin Ther* 2008;30:223-30.
- Järnerot 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.
- Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis – 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:984-9.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(suppl 1):i1-15.
- Haggett PJ, Moore NR, Shearman JD et al. Pelvic and perineal complications of Crohn's disease: assessment using magnetic resonance imaging. *Gut* 1995;36:407-10.
- Caprilli R, Gassull MA, Escher JC et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55(suppl 1):i36-i58.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
- Sjodahl RL, Myrelid P, Soderholm JD. Anal and rectal cancer in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2003;5:490-5.
- Shivananda S, Hordijk ML, Pena AS et al. Crohn's disease: risk of recurrence and reoperation in a defined population. *Gut* 1989;30:990-5.
- Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985;88:1818-25.
- Fichera A, Lovadina S, Rubin M et al. Patterns and operative treatment of recurrent Crohn's disease: a prospective longitudinal study. *Surgery* 2006;140:649-54.
- Post S, Herfarth C, Schumacher H et al. Experience with ileostomy and colectomy in Crohn's disease. *Br J Surg* 1995;82:1629-33.