

# Antitumornekrosefaktor- $\alpha$ -behandling af patienter med aktiv colitis ulcerosa

1. reservelæge Mark A. Ainsworth & overlæge Jørn Brynskov

Herlev Hospital, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling C

Colitis ulcerosa er en veldefineret kronisk inflammatorisk tarmsygdom, for hvilken majoriteten af patienterne kan behandles med en kombination af peroralt og lokalt virkende mesalazinpræparater. Skønsmæssigt en tredjedel af patienterne har dog behov for systemisk steroidbehandling, og blandt dem vil knap en tredjedel være kolektomeret inden for et år [1]. I to nyligt publicerede, placebokontrollerede studier har man imidlertid klart påvist, at det monoklonale, humanmurine tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -antistof infliximab ikke alene er effektivt ved Crohns sygdom, men også ved moderat til svær aktiv ulcerøs kolitis [2]. Formålet med denne statusartikel er at sammenfatte den nyeste viden om behandling af colitis ulcerosa med biologiske lægemidler og forsøge at placere den i de gængse behandlingsalgoritmer.

## Konventionel behandling af svær ulcerøs kolitis

Patienter med svært aktiv ulcerøs kolitis, defineret ud fra *Trulove & Witts* klassiske kriterier (Tabel 1) [3], vil i praksis have ekstensiv kolitis (medinddragende højre fleksur) eller regelret pankolitis og bør indlægges akut til højdosis steroidbehandling, sædvanligvis prednisolon 1 mg/kg/dag per os. Parenteral administration (f.eks. intravenøs injektion med hydrocortison 100 mg  $\times$  4) er normalt kun indiceret, hvis patienten ikke kan indtage peroral medicin. Allerede i den akutte fase kan der suppleres med peroral (2,4-4,0 g/dag) og rektal (1-2 g/dag) mesalazin. Såfremt patienten er ernæringsmæssigt truet, gives der parenteral ernæring, men rutinemæssig parenteral ernæring er uden effekt på grundsygdommen og bør derfor ikke anvendes. Det samme gælder som hovedregel for antibiotisk behandling, herunder behandling med ciprofloxacin [4]. Patienten bør i samarbejde med en kirurgisk gastroenterolog observeres tæt med daglig eller hyppigere reevaluering af tilstanden. Ved manglende effekt af den ovenfor anførte behandling må yderligere medicinsk behandling (se nedenfor) eller kolektomi overvejes.

## Ciclosporin

Ciclosporin er et immunsupprimerende lægemiddel, der primært anvendes inden for organtransplantationsområdet. I en lille placebokontrolleret klinisk undersøgelse har man påvist, at kontinuerlig intravenøs infusion af ciclosporin i høj dosis (4 mg/kg/dag) har en hurtigt indsættende effekt hos

patienter, som har svært aktiv colitis ulcerosa og ikke har responderet på steroidbehandling. Selv om kolektomi kan undgås i den akutte fase hos ca. tre fjerdedel af patienterne, er langtidsresultaterne mindre gunstige. Nyere data fra Oxford, hvor man har stor erfaring med denne behandling, har vist, at 90% af patienterne oplever recidiv inden for tre år, og efter syv år vil ca. 60% være blevet kolektomeret. Ciclosporin gives ofte i kombination med steroid og azathioprin og er behæftet med en forøget risiko for opportunistiske infektioner, hvortil kommer påvirkning af nyrefunktionen og andre bivirkninger [5].

## Infliximab

Modsat resultaterne ved Crohns sygdom har resultaterne af de første prospektive, blindede, placebokontrollerede studier af effekten af infliximab ved moderat til svær steroidrefraktær ulcerøs kolitis ikke været entydigt positive. Det første lille kontrollerede studie (11 patienter) [6] fra 2001 tydede på en effekt af infliximab, mens to efterfølgende, lidt større studier (43 og 45 patienter) viste henholdsvis ingen effekt [7] og en klar statistisk signifikant effekt [8]. Forskellen i de to sidstnævnte studiers resultater kan skyldes forskelle i studiepopulationerne, men også forskellige primære behandlingsmål (*endpoints*). Det er bemærkelsesværdigt, at i studiet, der viste en effekt [8], var denne kun til stede i de moderat til svære tilfælde (0% kolektomerede i infliximabgruppen mod 62,5% kolektomerede i placebogruppen), mens effekten ved de fulminante tilfælde ikke var statistisk signifikant (kolektomirater på henholdsvis 47% og 69%). For nylig er resultaterne af yderligere to prospektive, randomiserede, placebokontrollerede studier af infliximabs effekt ved moderat til svær ulcerøs kolitis blevet offentliggjort [2]. Disse studier (ACT1 og ACT2), som fraset forskel i varighed (ACT1: 54 uger, ACT2: 28 uger)

Tabel 1. *Trulove & Witts* kriterier for vurdering af sygdomsaktivitet ved colitis ulcerosa<sup>a</sup>.

	Mild aktivitet	Svær aktivitet
Antal afføringer i døgnet . . . . .	≤ 5	> 5
Hæmatochezi . . . . .	Mindre mængder	Store mængder
Temperatur . . . . .	< 37,5 °C	≥ 37,5 °C
Puls . . . . .	< 90/min	≥ 90/min
Sænkingsreaktion . . . . .	< 30 mm/t	≥ 30 mm/t
Hæmoglobin . . . . .	> 10 g/dl (> 6,2 mmol/l)	≤ 10 g/dl (≤ 6,2 mmol/l)

Patienter med færre end alle seks af de ovennævnte kriterier for svær aktivitet har moderat aktivitet.

a) I praksis suppleres der ofte med måling af C-reaktivt protein og albumin.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

## Faktaboks

Antitumornekrosefaktor- $\alpha$ -behandling med infliximab er virksomt ved aktiv colitis ulcerosa

Behandlingen kan overvejes hos patienter, der har aktiv sygdom, er i god almentilstand og ikke har responderet på standardbehandling

Svært syge patienter bør fortsat tilbydes kolektomi ved svigt af konventionel højdosis steroidbehandling

samt minimale forskelle i inklusionskriterier havde samme design og omfattede hver 364 patienter med moderat til svær ulcerøs kolitis på trods af behandling med steroid (alene eller i kombination med azathioprin/6-mercaptopurin og/eller 5-aminosalicylater). Kun ca. en tredjedel af de inkluderede patienter var dog egentlig steroidrefraktære (bedømt ud fra manglende respons på minimum 40 mg prednisolon givet peroralt i to uger eller intravenøst i minimum en uge). Infliximab (5 mg/kg eller 10 mg/kg givet intravenøst uge 0, 2 og 6 og herefter hver ottende uge) gav signifikant højere remissions- og responsrater (**Tabel 2**) end placebo. Efter otte ugers behandling var responsraten blandt de infliximabbehandlede på 60-70% og på 30-40% i placebogruppen. Remissionsraterne var 28-39% og 6-16% for henholdsvis infliximab- og placebo-gruppen. Efter 52 ugers behandling var respons- og remissionsraterne faldet til henholdsvis ca. 45% og ca. 34% i infliximabgruppen, mens de tilsvarende rater i placebogruppen var henholdsvis 20% og 17%. Forskellen mellem placebo og begge doser infliximab var statistisk signifikant otte, 30 og 54 (kun ACT1) uger efter initiering af behandlingen. Effekten af infliximab var sammenlignelig (og signifikant) i såvel gruppen af steroidrefraktære patienter som i gruppen af nonsteroidrefraktære patienter. Der sås ingen betydende forskel mel-

lem de to doser infliximab. Det mere klinisk relevante mål, nemlig vedvarende klinisk respons fastholdt ved alle målepunkter, blev opnået af 40-50% af de patienter, der blev behandlet med infliximab, sammenlignet med 15-20% i placebogruppen. De tilsvarende tal for vedvarende remission var mindre overbevisende: 15-25% for infliximab mod 2-8% for placebo.

Hos patienter med colitis ulcerosa var behandling med infliximab generelt ikke associeret med flere bivirkninger end placebo. Dog var hyppigheden af infektioner (herunder et tilfælde af tuberkulose og et tilfælde med dødeligt forløbende histoplasma pneumoni), systemisk lupus erythematosuslignende sygdom og neurologiske lidelser højere blandt de infliximabbehandlede patienter end i placebogruppen.

## Diskussion

Med tilgængeligheden af en ny medicinsk behandlingsmulighed ved svær aktiv colitis ulcerosa er man nødt til at tage stilling til, hvorledes denne skal indplaceres i forhold til de øvrige medicinske og kirurgiske behandlingsmuligheder. I den forbindelse er det således værd at understrege vigtigheden af at undgå forsinkelse af en i sidste ende uundgåelig kirurgisk intervention med deraf følgende øget morbiditet og mortalitet. Netop erkendelsen af betydningen af tidlig kirurgisk intervention ved utilstrækkelig effekt af medicinsk behandling var således en af de væsentligste faktorer, der for mere end 30 år siden førte til en meget betydelig reduktion af den ellers høje mortalitet (25-35%) ved svær ulcerøs kolitis [3, 9]. Som en grov regel kan man forvente, at 85% af patienterne med svær aktiv colitis ulcerosa vil få behov for kolektomi [10], såfremt de efter tre døgn steroidbehandling fortsat ikke har åbenbare tegn på effekt (fortsat mere end otte afføringer pr. dag og/eller C-reaktivt protein > 45 mg/l). Hvis yderligere medicinsk behandling i form af ciclosporin eller infliximab skal iværksættes, bør det efter vores vurdering allerede overvejes på dette tidspunkt. Ciclosporin er en behandlingsmulighed, men som

Tabel 2. De vigtigste resultater fra ACT1- og ACT2-studierne.

	ACT1-studiet			ACT2-studiet		
	placebo %	infliximab 5 mg/kg %	infliximab 10 mg/kg %	placebo %	infliximab 5 mg/kg %	infliximab 10 mg/kg %
<i>Klinisk respons</i>						
Uge 8 . . . . .	37,2	69,4 <sup>a</sup>	61,5 <sup>a</sup>	29,3	64,5 <sup>a</sup>	69,2 <sup>a</sup>
Uge 30 . . . . .	29,8	52,1 <sup>a</sup>	50,8 <sup>a</sup>	26,0	47,1 <sup>a</sup>	60,0 <sup>a</sup>
Uge 54 . . . . .	19,8	45,5 <sup>a</sup>	44,3 <sup>a</sup>	–	–	–
<i>Klinisk remission</i>						
Uge 8 . . . . .	14,9	38,8 <sup>a</sup>	32,0 <sup>a</sup>	5,7	33,9 <sup>a</sup>	27,5 <sup>a</sup>
Uge 30 . . . . .	15,7	33,9 <sup>a</sup>	36,9 <sup>a</sup>	10,6	25,6 <sup>a</sup>	35,8 <sup>a</sup>
Uge 54 . . . . .	16,5	34,7 <sup>a</sup>	34,4 <sup>a</sup>	–	–	–
Vedvarende klinisk respons . . . . .	14,0	38,8 <sup>a</sup>	36,9 <sup>a</sup>	15,4	41,3 <sup>a</sup>	53,3 <sup>a</sup>
Vedvarende klinisk remission . . . . .	6,6	19,8 <sup>a</sup>	20,5 <sup>a</sup>	2,4	14,9 <sup>a</sup>	22,5 <sup>a</sup>

a) Statistisk signifikant forskellig fra placebo.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

følge af de ovenfor beskrevne ulemper har behandlingen kun fundet begrænset anvendelse. På Herlev Hospital har vi således den politik, at vi informerer patienterne om muligheden, men at vi generelt ikke anbefaler den [5]. I stedet kan infliximab forsøges. Evidensen for dette er som ovenfor anført primært ACT1- og ACT2-studierne samt *Järnerot et al's* studie. Alle tre studier viste en gavnlig effekt af infliximab, men det er i øvrigt vanskeligt direkte at sammenligne resultaterne, idet der med hensyn til studiepopulation og effektmål var afgørende forskelle mellem på den ene side *Järnerot et al's* studie (kolektomirater hos meget svært syge) og på den anden side ACT1- og ACT2-studierne (sygdomsaktivitet hos moderat til svært syge). Med dette forbehold er det værd at bemærke, at selv om ACT1- og ACT2-studierne viste, at infliximab også havde en effekt hos egentlig steroidrefraktære patienter, viste *Järnerot et al's* noget mindre studie [8] til gengæld ingen signifikant effekt på kolektomihyppigheden hos undergruppen af de sværest syge patienter (desværre er der for ACT1- og ACT2-studierne hverken offentliggjort tilsvarende subgruppeanalyser eller kolektomirater). Man må derfor konkludere, at infliximabs effekt ved de sværeste tilfælde af aktiv colitis ulcerosa på nuværende tidspunkt ikke er tilstrækkelig dokumenteret.

Dette forhold kombineret med risikoen for progression af grundsygdommen og udvikling af alvorlige komplikationer som følge heraf må føre til tilbageholdenhed med anvendelse af infliximab hos patienter med meget svær aktiv sygdom og påvirket almentilstand. I sådanne tilfælde bør kirurgi stadig være førstevalg ved svigt af steroidbehandling. For de mindre medtagne patienter er infliximab derimod en relevant mulighed ved svigt af steroidbehandling. I givet fald bør immun-suppression med azathioprin påbegyndes samtidig. Dels har azathioprin en recidivprofylaktisk effekt (om end effekten ikke er så veldokumenteret som ved Crohns sygdom), dels formodes immunsuppression at reducere risikoen for udvikling af antistoffer mod infliximab.

Det er endnu uklart, hvor længe infliximabbehandling i givet fald skal fortsættes. I ACT1- og ACT2-studierne blev infliximab givet i uge 0, 2 og 6 og derefter som vedligeholdelsesbehandling hver ottende uge i op til 54 uger. Denne strategi var bedre end konventionel behandling, men induktionsbehandling uden vedligeholdelsesbehandling blev ikke sammenlignet med induktionsbehandling med vedligeholdelsesbehandling. Det er således ikke dokumenteret, om alle patienter reelt har behov for vedligeholdelsesbehandling, eller om nogle klarer sig lige så godt med færre infusioner. I den forbindelse er det værd at bemærke, at muligheden for med infliximab at fastholde patienten i remission kun var relativt beskedent, idet kun ca. hver 4.-5. patient, der fik infliximab som vedligeholdelsesbehandling, vedvarende forblev i klinisk remission.

Det må konkluderes, at infliximab er en relevant behandlingsmulighed ved aktiv colitis ulcerosa, der ikke har respon-

deret på standard medicinsk behandling, men indtil videre kan det ikke anbefales til de sværeste tilfælde, hvor kirurgi fortsat oftest vil være nødvendig. Varigheden af behandlingen er ukendt, men en vis beskedent recidivprofylaktisk effekt kan opnås ved behandling hver ottende uge.

Korrespondance: Mark A. Ainsworth, Strandtoften 16, DK-4040 Jyllinge.  
E-mail: mark.ainsworth@dadlnet.dk

Antaget: 26. juni 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
2. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
3. Present D. Management of acute severe colitis. I: Allan RN, Keighley MRB, Alexander-Williams J et al, red. *Inflammatory Bowel Disease*. 3. ed. New York: Churchill Livingstone, 1997:565-70.
4. Mantzaris GJ, Archavlis E, Christoforidis P et al. A prospective randomized controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:454-6.
5. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a longterm experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79-84.
6. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83-8.
7. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003;52:998-1002.
8. 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.
9. Goligher JC, Hoffman DC, de Dombal FT. Surgical treatment of severe attacks of ulcerative colitis, with special reference to the advantages of early operation. *BMJ* 1970;4:703-6.
10. Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.