

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

og i det hele taget at få undersøgt hvilken behandling, der er den mest hensigtsmæssige til remissionsbevarelse efter svær eksacerbation. Opfølgningsperioderne bør i sådanne undersøgelser være så lange, at de muliggør en vurdering af langtidseffekterne af eksempelvis operationsrater og hospitalisering såvel som alvorlige bivirkninger/sikkerhedsprofiler.

Korrespondance: *Ole Haagen Nielsen*, Gastroenheden, Medicinsk Sektion, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: ohn@dadlnet.dk

Antaget: 19. juni 2008

Interessekonflikter: *Ole Haagen Nielsen* er *principal investigator* for Chemocentryx Inc.

Litteratur

1. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627-40.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
3. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH et al. Incidence and prevalence of

Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-1987: A sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:609-14.

4. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-79.
5. Behm BW, Bickstone SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006893.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
7. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.
8. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003574.
9. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006;295:2275-85.
10. Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C et al. Treatment with biologic therapies and the risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:78-91.

Behandling af fistulerende pouchitis med tumornekrosefaktor- α -hæmmer (infliximab)

Reservelæge Synne Semb & overlæge Inge Nordgaard-Lassen

Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Medicinsk Sektion

Resume

Medicinsk refraktær colitis ulcerosa (UC) behandles oftest med proktokolektomi og anlæggelse af en ileopouch-analanastomose (IPAA). Op mod 50% af disse patienter udvikler efterfølgende pouchitis, en uspecifik inflammation i det ileale reservoir, der i sjældne tilfælde ledsages af fisteldannelse. Fistelsygdom er associeret med betydelig morbiditet, er vanskelig at behandle, recidiverer ofte og er en hyppig årsag til nedlæggelse af pouchen. Vi beretter om tre patienter med UC, der udviklede fistler efter IPAA, og som alle havde effekt af behandling med tumornekrosefaktor- α -hæmmeren infliximab.

Den kirurgiske standardbehandling ved colitis ulcerosa (UC) omfatter proktokolektomi med anlæggelse af ileopouch-analanastomose (IPAA). Op mod 50% udvikler efterfølgende pouchitis [1, 2], der er en uspecifik inflammation i slimhinden i pouchen, som kan ledsages af fisteldannelse [1, 3]. Fistelsygdom er associeret med betydelig morbiditet, er vanskelig at behandle, recidiverer ofte og er hyppig årsag til nedlæggelse af pouchen [2, 4].

Infliximab (IFX) er et monoklonalt antistof, der binder og neutraliserer tumornekrosefaktor (TNF)- α , som menes at spille en central rolle i patogenesen ved inflammatorisk tarm sygdom. IFX har veldokumenteret effekt ved såvel inflamma-

torisk som fistulerende Crohn's sygdom (CD), og en tilsvarende effekt ved fistelsygdom af anden genese anses for mulig. Hypotesen danner grundlag for de tre nedenstående behandlingsforsøg med IFX hos patienter med IPAA og fistler.

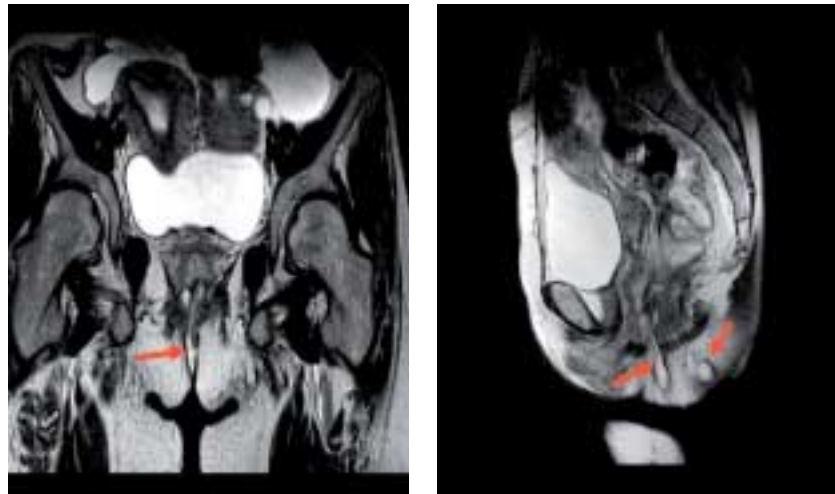
Sygehistorier

I. En 52-årig kvinde med UC blev kolektomeret i 2002, og i 2005 proktotomeret med anlæggelse af IPAA. Herefter udviklede hun et komplekst pouchvaginalt fistelsystem (se **Figur 1**). Operationspræparatet blev revurderet, og diagnosen UC sikret. Primær behandling med Setonsutur og langvarig ciprofloxacinur var uden tilfredsstillende effekt, og patienten udviklede samtidigt enteropatisk artropati. IFX-behandlingen påbegyndtes i 2006, hvilket havde en umiddelbar og god effekt på de anogenitale samt specielt på de ekstraintestinale gener, som forsvandt fuldstændigt. Herefter påbegyndtes også azathioprinbehandling. Patienten modtager stadig IFX med otte ugers interval. Fistlerne persisterer, men nu uden sekretion eller øvrige gener.

II. En 40-årig kvinde, der var proktokolektomeret med anlæggelse af IPAA i 1993/1994 pga. steroidrefraktær UC, udviklede i 1995 en fistel fra pouch til perineum og vagina. Operationspræparatet blev revurderet, og diagnosen UC opretholdt. Samme år excideredes fistlen (hvilket medførte sfinkterlæsion), og der blev anlagt aflastende ileostomi. Efter fistelrecidiv i 1996 forsøgte en ny fistelexcision samt sfinkterrekonstruktion, som gav nogen symptomkontrol, og ileostomien blev til-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Figur 1. Magnetisk resonans-skanning af perineum inden behandlingsstart (patient 1). Komplexst fistel-system med to kutane åbninger og forbindelse til pouchlumen.



bagelagt i 1997. Et efterfølgende kompliceret forløb med pouchvaginal fistel forsøgte behandlet med flere antibiotikakure samt Setonsutur ved infektion/abscesdannelser. IFX-behandling påbegyndtes i 2006 og reducerede fistelsekretionen, men patienten fravalgte efter tre infusioner IFX-behandling pga. graviditetsønske (har endnu ikke opnået graviditet).

III. En 27-årig kvinde proktokolektomeredes med anlæggelse af IPAA i 1996 pga. steroidafhængig UC. Hun udviklede i 2005 antibiotikarefraktær pouchitis samt perianal fistulering med et forgrenet fistelsystem. Der var ingen tegn til CD hverken ved revurdering af operationspræparatet eller ved biopsi fra pouch og afferent ileumben. IFX-behandling påbegyndtes i 2006 og medførte fistellukning. Effekten var dog ikke vedvarende, og behandlingen blev seponeret efter 13 infusioner.

Diskussion

Metronidazol og ciprofloxacin har i mindre studier vist sig effektive til behandling af pouchitis, men op mod 10% responderer ikke på behandlingen [1, 2] og udvikler en kronisk inflammatorisk tilstand, som hos 3,3-16% resulterer i fisteldannelse [3]. Behandlingen heraf er med ringe evidens, og tilstanden vil selv ved individuelt tilpasset kirurgisk behandling ofte recidivere og medføre nedlæggelse af pouchen [2, 3].

Der er i litteraturen enkelte meddelelser vedrørende anvendelse af IFX. I et studie af 26 patienter med IPAA, der postoperativt fik diagnosticeret CD pga. udvikling af komplekse fistler og/eller prepouch-ileitis, havde 85% effekt af induktionsbehandling med IFX. Efter en median followup på 21,5 (spændvidde: 3-44) måneder havde 67% stadig en funktionel pouch [5]. Hos syv patienter med fistulerende kronisk pouchitis (CD var udelukket), som blev behandlet med IFX samt azathioprin, havde alle syv symptomreduktion allerede efter første infusion. Hos fem af de syv lukkede fistlerne fuldstændigt efter induktionsbehandling [3].

Alle de tre patienter, der blev behandlet på Hvidovre Hospital, havde effekt af IFX, i form af reduceret/ophørt fistelsekretion. Disse resultater svarer til erfaringer fra litteraturen. Baggrunden for IFX's virkning ved fistelsygdom er uklar. TNF- α kan via stimulering af den proinflammatoriske kaskade promovere fisteldannelse, og persistierende inflammation kan forhindre fistelopheling. Mens akut antibiotikafølsom pouchitis sandsynligvis har en infektiøs ætiologi, ligner den kroniske antibiotikarefraktære type grundmorbus (UC), både hvad angår klinisk præsentation og immunologiske abnormaliteter [2, 3]. Dersom kronisk pouchitis (\pm fistler) skyldes en reaktivering af de immunologiske mekanismer, der forårsager UC, har TNF- α -hæmmere muligvis en plads i behandlingen af tilstanden og kan udgøre et alternativ til fjernelse af pouch. Yderligere studier er nødvendige for at afklare fisteldannelsens patogenese og TNF- α -hæmmers plads i behandlingen af fistulerende pouchitis.

Korrespondance: Synne Semb, Gastroenheden, Medicinsk Sektion, afsnit 439, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: synnesemb@hotmail.com

Antaget: 17. juni 2008

Interessekonflikter: Forfatterne har fået forskningsstøtte fra Abbott & Schering-Plough.

Taksigelse: Forfatterne vil gerne takke overlæge Per Åkesson, MR-afdelingen, Hvidovre Hospital, for det billeddiagnostiske bidrag.

Litteratur

1. Biancone L, Michetti P, Travis S et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohn's Colitis* 2008;2:63-92.
2. Shen B, Lashner BA. Pouchitis: a spectrum of diseases. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:404-11.
3. Viscido A, Habib FI, Kohn A et al. Infliximab in refractory pouchitis complicated by fistulae following ileo-anal pouch for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1263-71.
4. Lolohea S, Lynch AC, Robertson GB et al. Ileal pouch-anal anastomosis-vaginal fistula: a review. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1802-10.
5. Colombel JF, Ricart E, Loftus EV et al. Management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2239-44.