

**Ulcerøs kolitt**

**Infliximab- behandling og Kolektomi**

**5.ÅRSOPPGAVE STADIUM IV**

**Profesjonsstudiet i medisin ved UIT**

**STUDENT: HALMAT TAWFIK , kull 08**

**HOVED-VEILEDER: TRINE OLSEN, ass.lege og PhD**

**BI-VEILEDER: JON FLORHOLMEN, professor ved  
Gastromed.UNN**

**TROMSØ 30.MAI.2013**

# Innhold

<b>Sammendrag</b> .....	2
<b>1.0 Introduksjon</b> .....	3
1.1 Ulcerøs Kolitt	
1.2 Infliximab	
<b>2.0 Metoder</b> .....	5
2.1 Deskriptiv studie	
2.2 Klinisk gradering	
2.3 Statistisk analyse	
<b>3.0 Resultater</b> .....	6
<b>4.0 Diskusjon</b> .....	7
<b>5.0 Konklusjon</b> .....	8
<b>Kilder</b> .....	14-15
<b>Vedlegg</b> .....	9-13

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Infliximab, er et anti-TNF-alfa medikament som ble godkjent for behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt I mai-2005 I Norge. Ved Gastromed UNN har man tilbudt behandling med Infliximab fra 2005 til pasienter med moderat til alvorlig Ulcerøs kolitt som ikke responderte på tradisjonelle medikamenter som 5-ASA, steroider og (Imurel) Azathioprine. Gastromed UNN har derfor nå lang erfaring med bruk av Infliximab til denne pasientgruppen. Til tross for at Infliximab er et medikament med god dokumentert effekt ved moderat til alvorlig ulcerøs kolitt er det kjent at en ikke ubetydelig andel av IBD pasienter, det vil si 20-30 % av pasientene med CD og 30-40% med ulcerøs kolitt responderer ikke på Infliximab. Behandlingssvikt ved bruk av Infliximab er derfor et ikke ubetydelig problem .

Målet med denne studien var å finne ut om det er variabler som kan predikere hvilke pasienter som ender ut med kolektomi pga behandlingssvikt.

**Metode:** En deskriptiv studie hvor man tar utgangspunkt i journal-arkiv og søker på diagnose-koder og prosedyrekoder for å selektere ut korrekt pasientgruppe. Alle pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt ( UCDAI 6-12) som har vært behandlet med Infliximab ved Gastromedisin UNN i perioden fra 2002-2011 er inkluderte i studien. Vi tok utgangspunkt i medisinske parametre og cytokin-analyser som UCDAI, TNF-alfa mRNA nivå ,endoskopisk score, calprotektin , alder og kjønn for å analysere om det var signifikante forskjeller mellom de som kolektomeres (29) mot de resterende (103).

## Resultater:

Det var totalt 132 pasienter som ble behandlet med Infliximab i denne perioden og av de var det 29 pasienter som ble kolektomert. 82,2 % av de som ble kolektomert var menn . Kolektomipasientene hadde en kortere remisjonstid i snitt (2,55 mnd) etter første induksjonskur enn gruppen som ikke ble kolektomert (15,64 mnd). 39,9% av de som ikke fikk tilleggsbehandling med Imurel ble kolektomert, derimot var det kun 16,2% av de som fikk Imurel som fikk behov for kolektomi. UCDAI-score-median hos kolektomi-gruppen etter induksjonskur I og II var henholdsvis (6) og (5). Tilsvarende median for vår majoritetsgruppe var (1) og (1). For øvrig ses et markant høyere calprotectin-nivå etter induksjonskur I og II hos kolektomigruppen.

## Konklusjon:

Det å være mann med høy UCDAI-score og høy Calprotectin etter Infliximab-induksjonskur er signifikante prediktorer for kolektomi ved ulcerøs kolitt . Pasientene som hadde manglende repons for Infliximab og kort remisjonstid etter induksjonskur 1 har også økt risiko for kolektomi. UC pasienter som mottar tilleggsbehandling med Imurel ser ut til å ha redusert risiko for kolektomi .

## 1.0 Introduksjon

Hensikten med denne oppgaven var å gå gjennom alle data vedrørende pasienter med ulcerøs kolitt som hadde fått behandling med Infliximab og finne mulige prediktorer mtp kolektomi.

Men først skal vi få et innblikk i selve sykdommen ulcerøs kolitt, legemidlet Infliximab og dens virkningsmekanismer.

### 1.1 Ulcerøs Kolitt ( UC)

Ulcerøs kolitt er en inflammatorisk tarm sykdom som affiserer slimhinnen i tykktarmen. Symptomene presenterer seg som rektal blødning, diare, krampelignende smerter i forbindelse med avføring og abdominal smerte<sup>(1)</sup>.

Målet med behandlingen av Ulcerøs Kolitt (UC) er induksjon og opprettholdelse av remisjon, forbedret livskvalitet, og forebygging av sykdoms- og behandlingsrelaterte komplikasjoner<sup>(1)</sup>.

Medikamentell behandling for UC har tradisjonelt vært 5-aminosalisylsyre (5ASA), kortikosterioder, immunsuppressive agenter og ikke minst TNF- $\alpha$ -blokkere (Infliximab)<sup>(1)</sup>.

TNF- $\alpha$ -blokkere er indisert ved moderat eller alvorlig UC der adekvat medisinsk behandling med 5-ASA, steroider og/eller immunmodulerende behandling ( Azatioprin eller metotreksat) har gitt utilstrekkelig effekt eller alvorlige bivirkninger <sup>(2)</sup>.

Tidligere, altså før Infliximab kom i 1998, ble pasienter med akutt og alvorlig UC som ikke responderte på kortikosteroid behandling kolektomert, noe som for øvrig ga en redusert mortalitetsrate fra 30% til 1-2%. Likevel er kolektomi ikke så attraktiv for mange pasienter, grunnet mulige operasjonskomplikasjoner, risiko for redusert fertilitet, dårligere livskvalitet og økt psykososial byrde<sup>(3)</sup>.

Derfor har jakten på å finne andre typer medikamenter som et alternativ for kolektomi hos steroid-refraktære pasienter vært stor de siste 15 årene. Flere medikamenter har blitt prøvd og brukt som behandling mot UC eller generell inflammatoriske tarm sykdommer, bl. a cyclosporine og Infliximab. Cyclosporine gir alvorlige bivirkninger, i motsetning til Infliximab med få påviste ikke-ønskelige effekter<sup>(3)</sup>.

### Etiologi og patogenese

Ulcerøs kolitt er en sykdom av ukjent etiologi. Det som er av betydning er en kombinasjon av miljøfaktorer, genetiske predisposisjoner og immun responser mot lumenale antigener. Eksempel på miljøfaktorer kan være røyking og bruk av NSAIDs, men det er i helhet fortsatt uklart hvilke miljøfaktorer som kan ha betydning<sup>(4)</sup>.

Patoimmunologisk ser det ut til at pasienter med UC har et defektivt mucosal immunsystem som overreagerer på lumenale antigener, for eksempel når bakterier kommer i kontakt med skadet epitel i tarmen<sup>(5)</sup>. Bakteriens ligand-molekyler reagerer med Toll-like-reseptorer uttrykt på epiteloverflaten. Dette blir presentert for dendritiske celler som igjen aktiverer naive T-celler (Th0) til effektor T-celler (Th1 (IL-12, INF gamma), Th2 (IL-5) og Th17 (IL17))<sup>(5)</sup>. Denne responsen vil dominere over

responsen fra regulatoriske T-celler (T-reg), dermed skapes det en ubalanse i immunsystemet med inflammasjon som konsekvens<sup>(5)</sup>.

De proinflammatoriske cytokiner som blir frigjort av disse aktiverte T-celle stimulerer makrofager til å skille ut Tumor Necrosis factor  $\alpha$  (**TNF- $\alpha$** ), IL-1 og IL-6 i store mengder<sup>(5)</sup>.

Rollen av **TNF- $\alpha$**  og T-celle profil i patogenesen av aktiv ulcerøs kolitt er noe kontroversiell. UC har vært regnet som en atypisk Th2-dreven sykdom som blir påvirket av flere cytokiner enn bare **TNF- $\alpha$** . Likevel har det blitt demonstrert en økt **TNF- $\alpha$  mRNA gene-expression** nivå i inflammert colorectal mucosa i UC målt vha real-time PCR<sup>(6)</sup>. Funnet er bekreftet med immunohistokjemisk undersøkelse. Videre har man funnet relasjon mellom **TNF- $\alpha$**  -nivå og endoskopisk inflammasjons score. Andre grupper har også klart å påvise økt **TNF- $\alpha$** -nivå i colorektal slimhinnen samt i avføring<sup>(6)</sup>.

## 1.2 Infliximab

Det som styrker funnene i studiene overfor er den betydelige kliniske effekten av medikamentet Infliximab, som er et anti- **TNF- $\alpha$** -antistoff brukt ved moderat og alvorlig ulcerøs kolitt.

Mekanismen for hvordan Infliximab virker er ikke fullstendig forstått. Infliximab bindes i hvert fall med høy affinitet til både løselig og membran-bundne **TNF- $\alpha$** -reseptorer. Medikamentet virker muligens antagonistisk ved å blokkere membran **TNF- $\alpha$**  -interaksjon, og agonistisk ved å initiere reverserende signaler, noe som fører til apoptose, celleaktivering eller cytokinsuppresjon<sup>(7)</sup>.

Medikamentet gis vanligvis som en induksjonsterapi (0, 2, 6 uker). Hvis pasienten ikke går i remisjon, får man da vedlikeholds/maintenance terapi hver 8 uke i minst 12 måneder. Oppnår man remisjon etter denne vedlikeholdsterapien, seponerer man Infliximab. Hvis tilbakefall oppstår innen tre måneder etter oppnådd remisjon, må pasienten gjennomgå et års vedlikeholdsterapi på nytt. Hvis tilbakefall inntreffer tre måneder etter oppnådd remisjon, kan man gi infliximab ved behov og eventuelt starte ny induksjonsterapi. Kolektomi vurderes når Infliximab responsen ikke er tilfredstillende.

Hvor effektivt Infliximab virker, er et sentralt tema i denne oppgaven. Randomiserte dobbeltblind multisenter placebo-kontrollert ACT1 og ACT2 forsøk har vist en klinisk remisjon i løpet av 8 uker på 38.8- 33.9% versus 14.9-5,7% i placebogruppen<sup>(8)</sup>. Det er blitt påvist at etter behandling med Infliximab ble mucosal-**TNF- $\alpha$**  mRNA redusert til et nivå som var (likt) friske kontroller og at høyt nivå av mucosal-**TNF- $\alpha$**  mRNA på forhånd var en dårlig forutsetning for Infliximab-responsen<sup>(8)</sup>. Det har blitt gjort noen ukontrollerte studier som viser at infliximab kan redusere antall kolektomi-inngrep i et korttids perspektiv<sup>(8)</sup>, og en kontrollert studie viste at infliximab var en redningsbehandling for pasienter som var kvalifisert for kolektomi under de første tre månedene<sup>(8)</sup>.

Infliximab er et potent medikament som kan gi seriøse bivirkninger hos enkelte pasienter og er i tillegg et kostbart medikament. Det er vesentlig både for pasienten og helse-budsjettet å behandle de pasientene som vil ha best nytte av medikamentet men samtidig unngå overbehandling av de som ikke trenger det. Mye er fortsatt ikke avklart

mtp hvilke subgrupper av IBD-pasientene som vil ha best nytte av behandlingen og hvilke pasienter man kan forvente får tidlig tilbakefall og dermed indikasjon for forlenget behandlingstid.

Forskningsgruppen ved Gastromedisin UNN har i tidligere publikasjoner vist at cytokiner som TNF-alfa og IL-17 mRNA i tykktarmslimhinne kan predikere hvilke pasienter som har effekt av Influximab og hvilke som får tidlig relapse etter remisjon<sup>(9)</sup>. I denne studien vil vi se nærmere på pasienter med UC som ikke har gått i remisjon etter infliximab-behandling og som endte ut med kolektomi. Vi ønsker å finne om det er noen karakteristika og kliniske kjennetegn for kolektomi-gruppen som skiller seg fra resten av pasientgruppen med UC.

## 2.0 Metode

### 2.1 Deskriptiv Studie

I denne deskriptive studien(2002-2011) har vi samlet data fra journaler av 132 pasienter med moderat til alvorlig UC. Pasientene er skrevet inn og har fått behandling ved universitetssykehuset i Nord-Norge. Alle pasientene har fått behandling med Influximab i perioden 2002-2011.

Det er brukt infliximab-behandlingskode (WBG00) for å hente riktig pasientpopulasjon fra elektroniske journaler.

Pasientgruppen består av 86 menn og 46 kvinner. Gjennomsnittsalder for hele gruppen ved studiets baseline er 38,7 år. Av 132 pasienter er 68 ikke-røyker, mens 20 er nåværende røyker, 36 er tidligere røyker og 8 mangler data.

Det var 29 av disse 132 pasienter med moderat til alvorlig UC som ble kolektomert per 2011.

Pasientene er ført inn i statistikkprogrammet SPSS. Via dette programmet gjennomfører vi deskriptiv analyse ( f.eks Kji-kvadrat og T-tester) for å få en oversikt over gruppen og se om det foreligger signifikante forskjeller i noen parametere for gruppen som kolektomeres (29 pas.) i forhold til de resterende (103).

### 2.2 Klinisk gradering/alvorlighetsgrad og noen definisjoner på behandlingsrespons

I forbindelse med gradering av sykdomsaktivitet og evaluering av behandlingsrespons for UC-pasienter bruker man et klinisk scoringssystem, kalt for UCDAI , *ulcerative colitis activity index*. Scoringen er basert på et 12-poengssystem med utgangspunkt i fire komponenter for sykdomsaktivitet. Herved; *avføringsfrekvens, rektal blødning, mucosal utseende/status ved sigmoidoskopi og klinikerens generelle vurdering*. Hver av disse komponentene tildeles et tall fra 0-3, der 3 viser høyest sykdomsaktivitet<sup>(10)</sup>.

Inflammasjonen i colonslimhinne ble gradert under endoskopi (0-3), noe som er grunnlaget for UCDAI endoskopisk subscore.

Remisjon ble definert som en reduksjon i UCDAI-score til  $< 3$ , sammen med endoskopisk subscore 0 eller 1. Delvis/partiell klinisk respons for terapi ble definert som en reduksjon i UCDAI i minst 3 poeng sammenliknet med UCDAI før start av behandling.

### 2.3 Statistisk Analyse

All statistikk er laget via programmet SPSS 19. Vi har valgt Independent Samples T-test for numeriske variabler, kji-kvadrat for kategoriske variabler og Non-parametric independent samples for UCDAI-score.

## 3. Resultater

132 pasienter med moderat til alvorlig UC har vært hovedmateriale for dette studiet. Av disse har 29 (22%) pasienter endt opp med kolektomi. Demografisk og klinisk data for hele pasientgruppen er presentert i tabell I.

I tabell II ser man etter kliniske og demografiske forskjeller mellom de kolektomerte mot resten av pasientgruppen. Kolektomigruppen domineres av menn (82,8 %). 8 av kolektomikandidatene er nåværende røyker. Videre ser vi at kolektomi-pasientene har et median på 3,6 år når det gjelder sykdsomsvarighet, mens resten har et median på 2,75 år.

Når det gjelder behandlingsrepons (Infliximab) etter induksjonskur 1, ser vi at majoriteten går i remisjon (85/124) (68,5 %). Det er 11 (8,9%) pasienter av totalt 124 som fikk induksjonskur 1 og som ikke responderte på behandlingen. 8 av non-responderne endte opp med kolektomi. Etter induksjonskur 2 ses endoskopisk remisjon hos 49,1 % (27/55) av pasientene. Dette er klart en lavere remisjonsandel sammenliknet med resultater etter induksjonskur 1, noe som igjen indikerer dårligere prognose. Det var ellers 7 av 55 pasienter som ikke hadde respons etter andre induksjonskur. 6 av disse 7 ble kolektomert.

74 pasienter fikk tilleggbehandling med Imurel. Kun 12 (16,2%) av disse fikk behov for kolektomi. 39,9 % av de som ikke fikk Imurel måtte kolektomeres.

Kolektomipasientenes remisjonstid varte 2,55 mnd i snitt, i motsetning til vår andre gruppe som hadde et remisjonstid i snitt på 15,64 mnd.

Tabell III viser cytokin-verdier. Resultatene viser blant annet tilnærmet lik høy UCDAI-score-median før første induksjonskur (11,5) for kolektomigruppen i forhold til resten (11,0). Etter første induksjonskur fremkommer det en tydelig forskjell i UCDAI for våre to pasientgrupper med UCDAI score 6 og 1 henholdsvis.

Vi ser ellers store forskjeller på gjennomsnittlig TNF-alfa mRNA-nivå etter andre induksjonskur (57987) mot (21968). For øvrige parametre se på tabell III.

Grafisk fremstilling for nivå av TNF-alfa, Calprotectin og CRP før og etter induksjonskurene for våre to pasientgrupper, vises i henholdsvis figur 1, 2 og 3.

## 4.0 Diskusjon

Studien vår viser at det er flere assosiasjoner og mulige prediktorer for hvem av ulcerøs-kolitt-pasientene som blir kolektomert. Det er signifikant flere menn (82,8%) enn kvinner (17,2%) som blir kolektomert. Altså det å være menn i seg selv viser til å være en risikofaktor for kolektomi. Resultatet støttes av andre studier vi har funnet<sup>(11)</sup><sup>(12)</sup>. Røyking derimot kommer ikke ut som en signifikant faktor. Men det er utgangspunktet få nåværende røykere i denne studien slik at det trenges større og grundigere studier for å få en troverdig konklusjon.

Kolektomipasientene hadde hatt sykdommen ulcerøs kolitt i 3,6 år i median i motsetning til vår majoritetsgruppe med en median på 2,75 år. Alikevel blir ikke dette forholdet signifikant. Det som derimot vises til å være signifikant er remisjonstiden etter at man har fått den første induksjonskur. Kolektomipasientene hadde kortere remisjonstid ( 2,55 mnd) i snitt sammenlignet med resten av gruppen med snitt på 15,64 mnd. Dette kan blant annet forklares med kolektomi pasientenes manglende respons for medikamentet infliximab, og at disse pasientene får en tidlig tibalkefall/relaps av ulcerøs kolitt.

Behandlingsresponsen for induksjonskurene er kategorisert i *nonresponder*, *responder*, *klinisk remisjon* og *endoskopisk remisjon*. Her ser vi en klar tendens med at de fleste pasienter under *non-responder*-kategorien allerede etter første induksjonskur med Infliximab ender ut med kolektomi. Totalt 8 av 11 pasienter etter første induksjonskur og 6 av 7 etter andre induksjonskur. Pasienter som oppnår endoskopisk remisjon etter første induksjonskur har i tråd med funn overfor, lav risiko for kolektomi senere (9 av 85 etter induksjonskur 1 og 5 av 27 etter induksjonskur 2). Videre ser vi at tilleggsbehandling med Imurel ser ut til å bidra signifikant for å unngå kolektomi. Dette samsvarer med funn i flere andre studier<sup>(13)</sup><sup>(14)</sup><sup>(15)</sup>.

Ingen av cytokin-verdiene i tabell 3 før den første induksjonskuren kommer ut som signifikante mulige prediktorer i denne studien. Dette indikerer at vi ikke kan forutsi hvilke pasienter som får behov for kolektomi basert på disse parameterne, før man har prøvd behandling. Men etter at pasientene har fått første induksjonskur, finner vi signifikante forskjeller i noen cytokinverdier mellom våre to pasientgrupper. Basert på disse målingene kan vi da predikere hvem er i risikogruppen for kolektomi.

Vår statistisk analyse av cytokin-og calprotectin-data viser følgende signifikante prediktorer for kolektomi; ((Calprotectin etter induksjonskur 1 og 2), ( TNFa etter induksjonskur2),(UCDAI-score etter induksjonskur 1 og 2),(Endoskopisk subscore etter induksjonskur 1 og 2)). Disse parameterne er med andre ord signifikant høyere hos kolektomigruppen. Vi ser for øvrig tendens til noe høyere CRP i snitt (25,3) hos kolektomigruppen før første induksjonskur, men dette blir ikke signifikant i studien vår. Lav CRP har vist å være en signifikant prediktor for å unngå kolektomi i et dansk studie<sup>(3)</sup>.

Resultatene bør dog tolkes med forsiktighet ettersom studien har begrenset antall pasienter i subkategoriene.



Konklusjon: Det å være mann med høy UCDAI-score , høy Calprotectin etter første induksjonskur og høy TNF-alfa-verdi målt i tykktarm slimhinnen er signifikante prediktorer for økt risiko for kolektomi senere i forløpet hos pasient med UC som behandles med Infliximab . Kort remisjonstid etter første induksjonskur med Infliximab øker også risikoen for kolektomi i forløpet. Bruk av Imurel som tilleggsmedisasjon ser derimot ut til å forebygge mot kolektomi hos UC pasienter som behandles med infliximab.

Tabell I. Demografisk og klinisk karakteristika for hele pasientgruppen.

Kliniske parametere	N	Minimum	Maximum	Mean
Alder ved baseline	132	14	71	38,74
Tid med sykdom før IFX i mnd?	132	.1	360.0	65,01
Oppfølgingstid i mnd	124	.5	98.7	33.944
Calprotectin before, Ind1	80	88	2502	1785.35
CRP before, Ind1	128	0	197	21.73
TNFa before, Ind1	78	3339	217481	35831.50
UCDAI before Ind1	130	5	12	10.38
Endo.subscore before Ind1	130	1	3	2.63
Ind1 UCDAI after	114	0	12	2.78
Ind1 endo.subscore after	114	0	3	1.02
Ind1 calprotectin after	82	0	2501	312.87
Ind1 TNFa after	66	1472	146000	23025.68
Ind2 UCDAI before	55	3	12	9.73
Ind2 endo.subscore before	55	1	3	2.55
Ind2 CRP before	54	0	162	6.69
Ind2 calprotectin before	36	1	2501	1171.28
Ind2 TNFa before	28	7685	146807	44035.29
Ind2 UCDAI after	46	0	12	2.80
Ind2 endo.subscore after	45	0	3	1.18
Ind2 calprotectin after	37	0	2160	330.84
Ind2 TNFa after	22	5900	151510	33428.86
Valid N (listwise)	3			

Forkortelser: IFX = Infliximab ; mnd = måned ; Ind = Induksjonskur ; endo = endoskopisk; Ind1= første induksjonskur; ind2=andre induksjonskur; TNFa = Tumor necrosis factor alpha; UCDAI = Ulcerative Colitis Disease Activity Index.

Tabell II. Demografiske og kliniske karakteristika , kolektomi-pasienter versus ikke-kolektomerte pasienter.

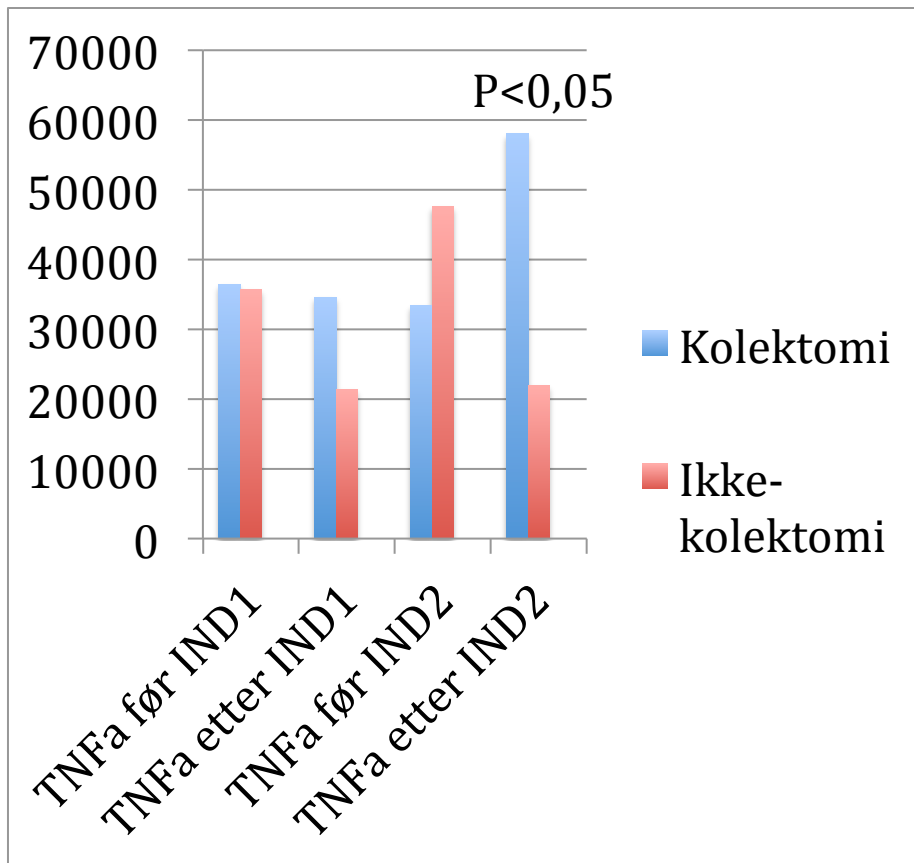
Pasientgruppen	Total	Kolektomi	Ikke-kolektomi	P-verdi
Antall pasienter	132	29	103	N.A
Kjønn	132			0.024*
Mann (No (%))	86 (65,2)	24 (82,8)	62 (60,2)	
Kvinne (No (%))	46 (34,8)	5 (17,2)	41 (39,8)	
Nåv.røyker(No(%))	20	8 (27,6)	12 (11,7)	0.055
Tid m/sykd ((No)median)	132	29 (3,6 år)	103 (2,75 år)	0.815
Ind1 tid remisjon (mean)	132	29(2,55 mnd)	103(15,64 mnd)	0.000*
IndI resultat?	124	28	96	0.000*
Non-resp.(No(%))	11 (8,9)	8 (28,6)	3 (3,1)	
Resp. (No(%))	14 (11,3)	8 (28,6)	6 (6,2)	
Cl-remiss.(No(%))	14 (11,3)	3 (10,7)	11 (11,5)	
Remiss.(END)(No(%))	85 (68,5)	9 (32,1)	76 (79,2)	
IndII resultat?	55	15	40	0,003*
Non-resp(No(%))	7 (12,7)	6 (40,0)	1 (2,5)	
Resp. (No(%))	12 (21,8)	3 (20)	9 (22,5)	
Cl-remiss.(No(%))	9 (16,4)	1 (6,7)	8 (20,0)	
Remiss.(END)(No(%))	27 (49,1)	5 (33,3)	22 (55,0)	
Imurelbehandling				0,048*
Ja (No(%))	74	12 (16,2)	62 (83,8)	
Nei (No(%))	55	17 (39,9)	38 (60,1)	

Forkortelser: \* = Signifikant ; END = (bekreftet med) Endoskopi ; Ind = Induksjonskur ; N.A = Not applicable ; Resp = Responder ; Remiss = Remission; Cl = Klinisk; Nåv = Nåværende ; TidI = Tidligere.

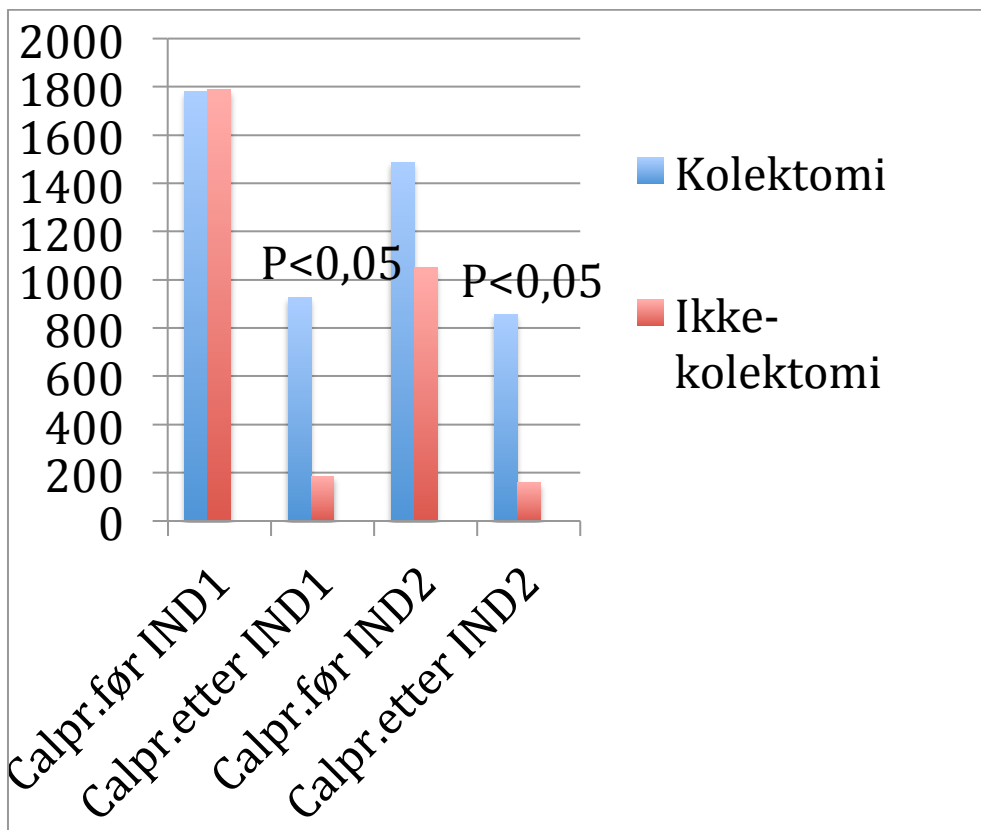
Tabell III. Klinisk score og cytokin-verdier.

Pasientgruppen	Kolektomi	Ikke-kolektomi	P-verdi
Antall pasienter (No(%))	29 (22%)	103 (78%)	
Alder ved baseline (Mean)	43,0	37,5	
Calprotectin** før IND1 (No(Mean))	16 (1780,0)	64 (1786,7)	0.978
Calprotectin etter IND1 (No(Mean))	14 (928,4)	68 (186,1)	0.000*
Calprotectin før IND2 (No(Mean))	10 (1486,9)	26 (1049,9)	0.208
Calprotectin etter IND2	8 (858,1)	29 (158,4)	0.007*
TNFa før IND1 (No(Mean))	18 (34731)	65 (35706)	0.924
TNFa etter IND1 (No(Mean))	8 (34592)	58 (21430)	0.153
TNFa før IND2 (No(Mean))	7 (33443)	21 (47566)	0.370
TNFa etter IND2 (No(Mean))	7 (57987)	15 (21968)	0.037*
UCDAI før IND1(Median(range))	11,5 (6-12)	11,0 (6-12)	0.064
UCDAI etter IND1(Median(range))	6,0 (0-12)	1,0 (0-12)	0.000*
UCDAI før IND2(Median(range))	10,5 (6-12)	10,0 (6-12)	0.724
UCDAI etter IND2(Median(range))	5,0 (0-12)	1,0 (0-12)	0.001*
Endo.subscore			
Før IND1 (Median(range))	3,0 (0-3)	3,0 (0-3)	0.204
Etter IND1 (Median(range))	2,0 (0-3)	1,0 (0-3)	0.000*
Før IND2 (Median(range))	3,0 (0-3)	3,0 (0-3)	0.203
Etter IND2 (Median(range))	2,0 (0-3)	1,0 (0-3)	0.001*
CRP			
Før IND1 (No(mean))	27 (25,3)	101 (20,8)	0.530
Før IND2 (No(mean))	12 (5,8)	42 (6,9)	0.882

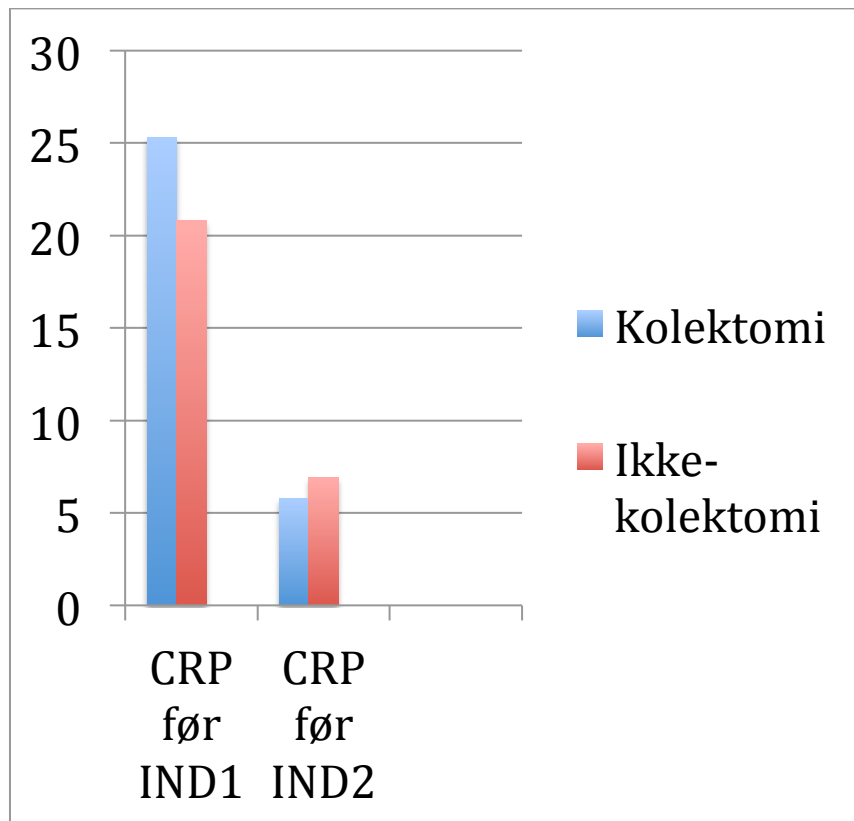
Forkortelser: \*\*Range ( 20 – 2500); \*= signifikant, p-verdi<0.05; IND = Induksjonskur; Endo = Endoskopisk; TNFa = Tumor necrosis factor alpha; UCDAI = Ulcerative Colitis Disease Activity Index.



Figur1 : Viser TNFa nivå for våre to pasientgrupper. Y-aksen viser TNFa-verdier som er målt via TNFa-mRNA i colonbiopsi før og etter ind 1 og ind 2. X-aksen viser hvor i behandlingsforløpet vi er. Det viser seg at det er signifikant ( $p < 0,05$ ) høyere TNFa nivå etter IND2 hos gruppen som kolektomeres.



Figur 2: Calprotectin-nivå fremstilt på Y-aksen er målt i avføring før og etter IND1 og IND2. X-aksen viser hvor i behandlingsforløpet vi er. Det er signifikant høyere calprotectin ( $P < 0,05$ ) hos kolektomigruppen etter IND1 og etter IND2.



Figur 3: CRP-nivå målt før induksjonskur 1 og induksjonskur 2, er vist på Y-aksen. X-aksen angir behandlingsforløpet. Det er ingen signifikante forskjeller for våre to pasientgrupper.

## Kilder:

---

1 Gies N, Kroeker KI, Wong K, Fedorak RN, Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort, Epub 25 may 2010

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2010.04380.x/abstract;jsessionid=A224AE4175B788793C52636F9FC0A5F4.d01t04>

2 Nasjonal faglig retningslinje for bruk av TNF- $\alpha$  hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. IS-1474. Oslo: Sosial- og helsedepartementet, 2007.

<http://legehandboka.no/mage-tarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceroskolitt-2331.html>

3 Mortensen C, Caspersen S, Christensen NL, Svenningsen L, Thorsgaard N, Christensen LA, Bendtsen F, Treatment of acute ulcerative colitis with infliximab, a retrospective study from three Danish hospitals, Epub 13 October 2010.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873994610001650>

4 Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2002; 347: 417-29

<http://legehandboka.no/mage-tarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceroskolitt-2331.html>

5 Kumar Parveen, Clarks Michael, *Clinical medicine, seventh edition*, 2009, Elsevier. KUMAR AND CLARKS, CLINICAL MEDICINE, SEVENTH EDITION, 287.

6 Olsen T, Goll R, Cui G, Christiansen I, Florholmen J, TNF-alpha gene expression in colorectal mucosa as a predictor of remission after induction therapy with infliximab in ulcerative colitis, 14 March 2009.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466609000441>

7 Olsen T, Cui G, Goll R, Husebekk A, Florholmen J, Infliximab therapy decreases the levels of TNF-alpha and IFN-gamma mRNA in colonic mucosa of ulcerative colitis, 2009, Vol. 44, No. 6, Pages 727-735.

<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/00365520902803507>

8 Florholmen J, Øverland G, Olsen T, Rismo R, Cui G, Christiansen I, Paulsen EJ, Goll R. Short and long term clinical outcome of infliximab in fulminant ulcerative colitis., volume 2011 (2011), Article ID 156407, 7 pages, doi:10.1155/2011/156407

- 
- 9 Rismo R, Olsen T, Cui G, Paulssen EJ, Christiansen I, Johnsen K, Florholmen J, Goll R, Normalization of mucosal cytokine gene expression levels predicts long-term remission after discontinuation of anti-TNF therapy in Crohn's disease, *Scand J Gastroenterol*. Mar 2013.
- 10 Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, Martin T, Sparr J, Prokipchuk E, Borgen L, 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1894-8. Epub 1987/06/01
- 11 Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN, The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis, *Am J Gastroenterol*. 2012;107(8):1228-1235
- 12 Rubin DT, Accortt NA, Pasquale MK, Ullman TA, Predictors of Colectomy in Patients with Ulcerative Colitis: *Gastroenterology*. May 2009, Volume 136, Issue 5, Pages A-354
- 13 Bamba S, Andoh A, Imaeda H, Ban H, Kobori A, Mochizuki Y, Shioya M, Nishimura T, Inatomi O, Sasaki M, Saitoh Y, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Prognostic factors for colectomy in refractory ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors: *Division of Gastroenterology*; 2012 Jul;4(1):99-104. Epub 2012 Apr 11.
- 14 Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S, Molodecky N, Rezaie A, Moran GW, Proulx MC, Hubbard J, MacLean A, Buie D, Panaccione R, Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: a population-based time trend study; *Am J Gastroenterol*. 2012 Dec;107(12):1879-87. doi: 10.1038/ajg.2012.333. Epub 2012 Nov 20.
- 15 Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp M, Papp J, Lakatos PL, Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis; *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jul;22(7):872-9. doi: 10.1097/MEG.0b013e32833036d9