

Crohns sykdom. En prospektiv studie av effekt ved
individuell behandling med Infliximab og betydning av
livsstil for sykdomsaktivitet



5. årsoppgave i Stadium IV
Medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Fredrik Isachsen, kull 2000

Veileder: Professor Jon Florholmen

Tromsø, 15.09.2005

Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	3
1. Innledning	4
1.1 Introduksjon	4
1.2 Hensikt med studien	6
2. Metode	7
2.1 Pasientgruppe 1.....	7
2.1.1 Inklusjonskriterier	7
2.1.2 Kontraindikasjoner.....	7
2.1.3 Deltagere	8
2.1.4 Prosedyre for Infliximab behandling	8
2.1.5 Vurdering av respons	8
2.1.6 Oppfølging.....	9
2.2 Pasientgruppe 2.....	9
2.3 Databehandling og statistiske analyser	10
3. Resultater	10
3.1 Pasientgruppe 1.....	10
3.1.1 Pasienter med kronisk aktiv luminal sykdom	10
3.1.2 Pasienter med fistel sykdom	11
3.1.3 Bivirkninger ved behandling med Infliximab	11
3.2 Pasientgruppe 2.....	12
3.2.1 Sykdomsaktivitet og kontakt med helsevesenet.....	12
3.2.2 Stress og sykdomsaktivitet.....	12
3.2.3 Røyking og sykdomsaktivitet.	13
3.2.4 Behandlingseffekt av Infliximab	13
4. Diskusjon	13
4.1 Pasientgruppe 1.....	13
4.2 Pasientgruppe 2.....	14
4.3 Konklusjon.....	15
Referanser.....	16
Appendiks 1: Tabeller	17
Appendiks 2: Spørreskjema for pasienter med Crohns sykdom.....	20
Appendiks 3: Crohns Disease Activity Index	24

Sammendrag

Målet med denne studien var å kartlegge effekten av individuell behandling med Infliximab (Remicade) ved Morbus Crohn. Det ble sett på effekt ved luminal sykdom og ved fistel sykdom. Ved individuell behandling fikk pasientene Infliximab inntil ønsket effekt. Dette ble så sammenlignet med studier der pasientene fikk en standard dose Infliximab uavhengig av effekt. Man gikk retrospektivt gjennom pasientjournaler til 61 Morbus Crohn pasienter behandlet med Infliximab (pasientgruppe 1). I tillegg hadde man som mål å kunne kartlegge hvilke faktorer som påvirker Crohns sykdom. Dette ble gjort ved hjelp av et spørreskjema som 24 pasienter innlagt ved UNN fylte ut (pasientgruppe 2).

Resultater for individuell behandling med Infliximab viser bedre effekt enn enkeltdose behandling. 56.3 % av pasientene med luminal sykdom gikk i remisjon ved individuell behandling mot 48 % av de som fikk enkeltdose. 87.6 % av pasienter med fistel sykdom fikk full eller delvis lukking av sin fistel mot 68 % av pasienter med enkeltdose behandling. Det ble sett bedre effekt av Infliximab ved kombinasjonsbehandling med cytostatika, 59.4 % av pasientene behandlet samtidig med cytostatika gikk i remisjon, mot 45.5% av de som kun fikk Infliximab. Røyking reduserte behandlingseffekt av Infliximab og førte til at pasientene fikk raskere residiv. Det ble sett få alvorlige bivirkninger ved Infliximab-behandling. Infeksjoner var vanligste bivirkning og ble sett hos 10.3 %.

Pasientene som fylte ut spørreskjema hadde mye plager fra sin sykdom og hadde mye kontakt med helsevesenet. Pasientene er også mer i kontakt med spesialisthelsetjenesten enn fastlegen. Pasientene som røykt og stresset mye var mer plaget av sin sykdom

1. Innledning

1.1 Introduksjon

Crohns sykdom er en kronisk inflammatorisk tarmsykdom som kan ramme hele fordøyelseskanalen fra munn til anus. Insidensen har vært økende de siste tiårene (1, Oxford Internal medicine), og i Norge ligger den på 5-6 pr 100 000 (2, Moum 1996). Sykdommen debuterer ofte i ung alder (15-25 år), men det er også en sen insidenstopp (60-80 år) (3, Harrison). Kvinner rammes noe oftere enn menn (3, Harrison).

Crohns sykdom manifesterer seg i klinikken som en luminal sykdom og fistel sykdom. I tillegg kan pasientene ha ekstraintestinale manifestasjoner. De vanligste symptomene er magesmerter, diaré, vekttap og nedsatt allmenntilstand. Som følge av at sykdommen ofte rammer terminale ileum debuterer magesmertene oftest i høyre fossa iliaca. Crohns sykdom hos barn kan føre til veksthemming. Sykdommen kan også ramme organer utenfor tarmsystemet. De vanligste ekstraintestinale symptomene er perifere artritter, erythema nodosum i hud og uveitter i øynene (4, Pathophysiology of disease). I sjeldne tilfeller kan leveren rammes i form av inflammasjon og primær skleroserende cholangitt. Pasientene er også utsatt for nyresten og gallesten. Pasientene har i varierende grad et intermitterende sykdomsforløp med perioder med remisjoner og tilbakefall. Det er betydelig variasjon i alvorlighetsgrad, fra milde plager til svært alvorlige tilfeller med hyppige komplikasjoner og betydelig redusert livskvalitet.

Histopatologisk preges inflammasjonen av kronisk granulomatøs betennelse som angriper hele tarmveggen. Man ser i mange tilfeller kjempeceller med multiple kjerner i tillegg til lymfocytter og makrofager i inflammasjonsområder. Lesjonene sitter ofte flekkvis i tarmslimhinnen, og ses makroskopisk som "skip lesions". Som følge av at hele tarmveggen angripes kan det dannes fistler fra tarm til tarm, men også til andre organer som hud, vagina og urinblære. Intraabdominale abcesser og perianale fistler er vanlige komplikasjoner. Ved alvorlig inflammasjon kan det dannes strikturer i tarmen slik at det kan utvikles mekanisk ileus. Enkelte sykdomsforløp ender med at man kirurgisk må fjerne deler av tarmen, og i noen tilfeller anlegge stomi. Gjentatte inngrep kompliserer behandlingen av sykdommen ytterligere, og det er derfor ønskelig å gjøre minst mulig kirurgi.

Etiologien til Crohns sykdom er multifaktoriell, og man har ikke funnet noen utløsende årsak. Genetikk er av betydning, da man ser en opphoping av sykdommen i familier. Risiko for å utvikle sykdommen er omlag 10 % dersom en forelder er rammet og omlag 50 % dersom begge foreldre har sykdommen. Hos monozygote tvillinger er begge

rammet i 67 % av tilfellene (3, Harrison). Dette indikerer at det ikke bare er genetikk som influerer.

Miljøfaktorer spiller en rolle, og røyking dobler sannsynligheten for å få Crohns sykdom (3, Harrison). Det er ikke funnet noen klar sammenheng mellom kosthold og risiko for å utvikle Crohns sykdom eller for residiv hos individer som har Crohns sykdom. Mange med Crohns sykdom har ulike former for matintoleranse.

Det har vært forsket mye på om enkelte infeksjoner kan være en utløsende årsak for Crohns sykdom. Meslingevirus og mycobacterium paratuberculosis har vært mistenkt, men man har foreløpig ikke funnet noe bevis for dette (3, Harrison). Det er utviklet hypoteser om at eksogene faktorer som bakterier eller matvarer kan bidra til utvikling av et feilregulert immunsystem i tarmslimhinnen (5, Immunology GI tractus). Dette kan videre føre til en uhensiktsmessig immunreaksjon, og "molecular mimicry" antas å kunne spille en rolle i denne prosessen. Dette skjer ved at immunsystemet eksponeres for et antigen fra for eksempel en bakterie, hvor antigenet kan ha lik struktur med proteiner fra epitelet i tarmslimhinnen. På denne måten vil en immunrespons også kunne angripe tarmslimhinnen. Kronisk inflammasjon kan oppstå dersom denne prosessen ikke supprimeres.

En viktig del av inflammasjonsprosessen ved Crohns sykdom er TNF- α , et cytokin som produseres av blant annet makrofager og TH1-celler under inflammasjonsprosessen. TH1-celler produserer cytokiner (IFN γ og TNF- α) som videre aktiverer makrofager. Aktiverte makrofager produserer blant annet TNF- α , prostaglandiner, leukotriener, proteaser og superoxid. Disse stoffene fører til vevsskade og inflammasjon. Makrofagene produserer IL-8 som tiltrekker nøytrofile granulocytter som bidrar til inflammasjon.

Tidligere var det få alternativer ved medikamentell behandling av Crohns sykdom, og preparater som cytostatika, steroider og 5-ASA preparater var de vanligst brukte. Behandling med cytostatika og steroider medfører en rekke uønskede bivirkninger (6, Legemiddelhåndboka). Gode behandlingsalternativer med begrensede bivirkninger er av stor betydning, da mange blir rammet av Crohns sykdom i ung alder og kan vente seg et langt sykdomsforløp.

På 90-tallet ble det utviklet monoklonale antistoff mot TNF (blant annet Infliximab) som gav håp om en revolusjon innen behandlingen av ulike autoimmune sykdommer som Crohns sykdom. Infliximab binder til TNF- α både i serum og på celleoverflaten og hemmer dermed TNF- α sin biologiske aktivitet. Infliximab ble i utgangspunktet produsert med tanke på revmatoid artritt, men studier hvor en har behandlet Crohns sykdom med monoterapi har vist svært gode resultater. En dobbeltblind randomisert studie fra 1997 viste at 82 % av

pasientene med Crohns sykdom opplevde bedring av symptomer sammenlignet med 16 % av kontrollene, 48 % gikk i full remisjon (7, Targan 1997). I dette studiet av Targan ble det funnet best effekt ved doser på 5 mg/kg. Studier hvor man har behandlet fistler med Infliximab etter 0, 2 og 6 uker har vist gode resultater. 68 % av pasientene som fikk anbefalt dose (5 mg/kg) Infliximab fikk lukket minst halvparten av fistlene i minimum en måned, sammenlignet med 26 % i placebogruppen (8, Present, 1999).

Som en følge av at Infliximab interfererer med en del av kroppens naturlige immunforsvar, kan det oppstå flere alvorlige bivirkninger. Infeksjoner er den vanligste bivirkningen (9, Ljung 2004). Enkelte studier har funnet sammenheng mellom behandling med Infliximab og økt forekomst av lymfom (10, Geborek). TNF- α er sentralt i kroppens naturlige immunforsvar mot tuberkulose, og enkelte tilfeller har vist forekomst av tuberkulose (11, Felleskatalogen).

Ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Tromsø startet man i 1999 med å behandle Crohns sykdom med Infliximab. De utarbeidet felles nasjonale retningslinjer for behandling med Infliximab og oppfølging av pasientene. Siden oppstarten i 1999 har omlag 70 pasienter blitt behandlet med Infliximab.

1.2 Hensikt med studien

Hensikten med denne studien er

1. evaluere post marketing effekt og bivirkninger av Infliximab i et retrospektiv studie
2. kartlegge potensielle faktorer som påvirker sykdomsforløpet ved Crohns sykdom

Ved denne prospektive studien vil man hos pasienter med Crohns sykdom evaluere behandlingseffekt og bivirkninger av behandling med Infliximab i en ukontrollert åpen design. Her vil man sammenligne disse behandlingseffekter (post marketing) mot tidligere per protokoll studier. I tidligere per protokoll studier fikk pasienter med luminal sykdom kun 1 behandlingsinfusjon. Ved individuell behandling gir man pasientene Infliximab inntil effekt oppnås. Individuell behandling forventes å kunne gi bedre resultater. Til slutt vil man også sammenligne bivirkningsprofilen i anvendt klinisk praksis mot den tidligere registrerte ved per protokoll studiene.

Crohns sykdom har svingninger i sin sykdomsaktivitet. Om dette kun er en endogen svingninger i sykdomsaktivitet eller om det i tillegg er eksterne faktorer som spiller inn, er uklart. Man vet at røyking øker sykdomsaktiviteten. I denne studien har man også kartlagt ulike faktorer man antar kan påvirke sykdomsforløpet hos pasienter med Crohns sykdom. Ved

hjelp av selvrapportering fra pasienter med Crohns sykdom ønsker man å kartlegge i hvilken grad faktorer som stress, arbeidssituasjon, kosthold og røyking virker inn på sykdomsforløpet. Dette er av stor betydning, da pasientene selv kan påvirke livsstil og kosthold, og dermed eventuelt forløpet av sykdommen. For pasientene med Crohns sykdom vil muligheter for selv å kunne påvirke sykdomsforløpet kunne gi økt følelse av kontroll og mestring, som er av stor betydning for livskvaliteten.

2. Metode

2.1 Pasientgruppe 1

2.1.1 Inklusjonskriterier

Pasienter som ble behandlet med Infliximab (Remicade) ved Gastromedisinsk avdeling, UNN ble inkludert. Dette er en prospektiv studie som startet i 1999. I en nasjonal konsensus blant gastroenterologer ble det lagt kriterier for indikasjon, behandling, behandlingseffekt og registrering av bivirkninger. Kriteriene for deltagelse i studiet var at pasientene hadde en moderat til alvorlig Crohns sykdom eller sykdom med fistler som ble behandlet med Infliximab i tidsrommet 1999 til desember 2003. I den overnevnte konsensus fra 1999 var det enighet om at man skulle kombinere Infliximab med et immunostatisk medikament (azathioprin eller metotrexat). Disse indikasjonene har seinere endret seg noe på bakgrunn av den kliniske erfaringen man etter hvert fikk. Til å begynne med ble pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på steroider og cytostatika behandlet med Infliximab. Seinere falt kravet om steroid resistente bort.

2.1.2 Kontraindikasjoner

Det er en rekke kontraindikasjoner for behandling med Infliximab og deltagelse i studiet. Kvinner måtte ikke være gravid ved behandlingsstart eller planlegge å bli gravid de første seks månedene etter avsluttet behandling. Kjent allergi mot allergener fra mus var en kontraindikasjon, da Infliximab fremstilles av antistoffer fra mus og kan utløse en allergisk reaksjon. Alvorlige infeksjoner (hepatitt, pneumoni, pyelonefritt) siste tre måneder, samt opportunistisk infeksjon (CMV, pneumocystis carinii) siste to måneder måtte ikke være tilstede. HIV-smitte var en kontraindikasjon. Udrenerte abcesser kan blusse opp i forbindelse med behandling med Infliximab, og disse pasientene ble av den grunn ikke behandlet med Infliximab. Alvorlige organsykdommer i hjerte, lunge, lever, nyre og hjerne, samt aktuell eller gjennomgått behandling for malign/premalign sykdom siste fem år utelukket behandling. Stoff og/eller medikament misbrukere fikk ikke behandling. Annen autoimmun sykdom var

en relativ kontraindikasjon. Pasienter med symptomatiske eller dokumenterte stenoser siste seks måneder ble ikke behandlet dersom det ikke skjedde i samråd med kirurg.

2.1.3 Deltagere

Deltagerne var 61 pasienter med Crohns sykdom fordelt på 30 menn og 31 kvinner. Gjennomsnittlig alder var 31.8 år. Pasientene hadde i gjennomsnitt hatt diagnosen i 8 år. Deltagerne ble behandlet med Infliximab i tidsrommet 1999 til desember 2003 og fikk til sammen 243 infusjoner med Infliximab. På behandlingstidspunktet hadde 48 (79 %) av pasientene kronisk aktiv sykdom, mens 15 (25 %) hadde fistler. 49 (80 %) av pasientene stod på ett cytostatikum; 44 (72.1%) på azathioprin (Imurel) og 5 (8.2 %) på metotrexat. 32 (52 %) brukte steroider. 24 (39 %) av det totale antallet pasienter stod på både steroider og cytostatika. To pasienter fikk behandling for ekstraintestinale symptomer, og to for stenoser.

2.1.4 Prosedyre for Infliximab behandling

Pasientene med moderat til alvorlig Crohns sykdom fikk behandling med 5 mg/kg Infliximab intravenøst over to timer. Det ble gitt individuell behandling, pasientene fikk derfor infusjoner med Infliximab inntil ønsket effekt.

Pasientene med fistler fikk behandling med 5 mg/kg Infliximab intravenøst over to timer i uke 0, og deretter gjentatt infusjon med Infliximab ved uke 2 og 6. Dersom disse ikke hadde effekt etter 3 infusjoner, fortsatte man til ønsket effekt. Eventuelt ble det aktuelt med operasjon.

Alle pasientene var innlagt ved gastromedisinsk avdeling, UNN i forbindelse med behandlingen. Under infusjonen med Infliximab og de to første timene etter avsluttet behandling ble pasientene holdt under oppsyn. Katastrofe- adrenalin og steroider var alltid lett tilgjengelig i forbindelse med infusjonen med Infliximab dersom pasientene skulle få en allergisk reaksjon. Det ble den første tiden anvendt antihistaminer forut for infusjonen med Infliximab for å redusere risikoen for allergiske reaksjoner, men man har senere gått bort fra dette.

2.1.5 Vurdering av respons

Klinisk vurdering, blodprøver og endoscopifunn ble anvendt som mål behandlingseffekt etter infusjon med Infliximab. Klinisk vurdering av sykdomsaktivitet ble i hovedsak basert på Crohns disease activity index (CDAI) (appendiks 3). For pasientene med kronisk aktiv luminal sykdom ble behandlingseffekt klassifisert i tre kategorier; 1) remisjon,

2) bedring eller 3) ingen effekt/forverring. Remisjon ble klassifisert som klinisk aktivitets indeks (CDAI) under 150. Antall infusjoner med Infliximab som ble anvendt i hver behandlingsrunde ble registrert, da man i Tromsø gir enkelte pasienter flere doser for å oppnå ønsket effekt. Det ble sett på tid til neste residiv, samt om gjentatte infusjoner kunne ha avtagende eller redusert effekt. Annen medikasjon (cytostatika, steroider lokalt eller systemisk og 5-ASA-preparater) av pasientene av betydning for Crohns sykdom ble registrert.

For pasientene med fistel sykdom ble behandlingseffekt klassifisert i tre kategorier; 1) lukking av fistel, 2) redusert sekresjon eller 3) ingen effekt. Bivirkninger er registrert i den grad det har vært mulig.

2.1.6 Oppfølging

Pasientene ble fulgt opp med tanke på vurdering av behandlingseffekt og eventuelle sene bivirkninger. Dersom pasienten stod på steroider ble nedtrapping iverksatt ut fra behandlingseffekt av Infliximab, mens annen immunostatisk behandling (Azathioprin eller Methotrexate) i de fleste tilfellene ble opprettholdt.

2.2 Pasientgruppe 2

Pasienter med Crohns sykdom som ble innlagt for behandling fra høsten 2004 til 1 juli 2005 ble forespurt om å delta i en skriftlig anonymisert spørreundersøkelse. Deltagelse i studien/utfylling av spørreskjemaet var en samtidig godkjennelse for deltagelse i studien, se appendix 2. Deltagere var 24 pasienter fordelt på 14 menn og 10 kvinner. Gjennomsnittsalder for pasientene var 35.5 (SD 18.1) år, og de hadde i gjennomsnitt hatt diagnosen i 8 år.

Tabell 1

Det ble utarbeidet et spørreskjema for å kartlegge ulike faktorer som virker inn på sykdomsforløpet hos pasienter med Crohns sykdom (appendiks 1). Skjemaet er basert på selvrapportering og tar ca. 10 min å fylle ut. Skjemaet kartlegger grad av sykdomsaktivitet hos den enkelte pasient siste år og siste måned. Det ble også spurt om stressnivå hjemme og på jobb i samme periode. Pasientene ble bedt om å gradere sine plager på en skala fra 1-10, hvor 1 tilsvarer liten grad og 10 tilsvarer stor grad av plager/stress. Det ble spurt om antall innleggelses på sykehus, antall polikliniske besøk, samt antall konsultasjoner hos fastlege.

Skjemaet omfatter også pasientenes daglige kosthold, røykevaner, utdanning, arbeidssituasjon og trygdestatus. Pasientene ble bedt om å angi hva de mente påvirker deres sykdomsforløp. De av pasientene som hadde vært behandlet med Infliximab ble bedt om å rapportere deres egen erfaring med Infliximab med tanke på behandlingseffekt og bivirkninger.

2.3 Databehandling og statistiske analyser

Alle pasientene som ble behandlet med Infliximab ble registrert i en database (prosjektnummer, navn og fødselsdato). Databasen ble brukt til å finne fram til pasientjournalene både elektronisk og i papirutgave. Journalene ble gjennomgått manuelt og deskriptive data, behandlingseffekt og tid til residiv ble registrert. Data ble lagt inn i statistikkprogrammet SPSS versjon 12.0. Alle statistiske analyser ble utført ved hjelp av SPSS. Ved sammenligning mellom grupper ble Chi kvadrat test benyttet med signifikans nivå på $P < 0.05$.

3. Resultater

3.1 Pasientgruppe 1

3.1.1 Pasienter med kronisk aktiv luminal sykdom

Pasientene med kronisk aktiv sykdom ($n=48$) fikk gjennomsnittlig 1.76 (SD 0.87) doser Infliximab. Av disse gikk 27 (56 %) i remisjon. 19 (40 %) opplevde bedring av sin sykdomsaktivitet (Tabell 2). 26 (53 %) av disse pasientene fikk residiv av sin sykdom og dermed en ny behandlingsrunde med Infliximab. Etter første behandling var median tid til residiv 15 uker, mens den etter andre behandling var 11.5 uker.

Det ble gjort Kaplan-Meier plot (figur 1) som viste at 50 % av pasientene var residivfrie etter 16 uker. Av pasientene som fikk et residiv ($n=26$) og dermed ny behandling var 50 % residivfrie etter 12 uker.

Tabell 2, Figur 1

Samtidig bruk av et cytostatikum viste bedre effekt av behandlingen (Tabell 3). 59.4 % av pasientene som fikk samtidig behandling med cytostatika gikk i remisjon, mens 45.5 % av de som ikke fikk cytostatika gikk i remisjon. Median tid til residiv hos pasienter på

cytostatika var 17.5 uker. Median tid til residiv hos de som ikke stod på cytostatika var 14 uker.

Tabell 3

Blant pasientene som røykte var det en tendens til redusert behandlingseffekt, 58 % av ikke-røykere gikk i remisjon mot 50 % av de som røykte. Tid til residiv var også redusert blant pasientene som røykte. Median tid til residiv hos ikke- røykere var 17 uker, mens den var på 10 uker hos røykere (Tabell 4).

Tabell 4

3.1.2 Pasienter med fistel sykdom

Hos disse pasientene (n=16) så man komplett lukking av fistel hos 9 (56.3 %), mens 5 (31.3 %) fikk redusert sekresjon fra fistel. 2 (12.5 %) pasienter hadde ingen effekt (tabell 5). 7 (43.8 %) fikk residiv av fistel. Median tid til residiv av fistel var 20 uker.

Tabell 5

3.1.3 Bivirkninger ved behandling med Infliximab

Det ble registrert en form for bivirkning ved 34 infusjoner (14 %) av 243 infusjoner (Tabell 6). 17 (7.0 %) infusjoner ble fulgt av luftvegsinfeksjon, 5 (2.0 %) av luftvegsinfeksjonene var pneumoni. Andre infeksjoner ble sett 8 (3.3 %) ganger. Andre bivirkninger var 5 (2 %) med utslett/flushing og 3 (1.2 %) med muskel/leddsmerter. 1 (0.4 %) pasient fikk anafylaktisk sjokk.

Tabell 6

3.2 Pasientgruppe 2

3.2.1 Sykdomsaktivitet og kontakt med helsevesenet

På en skala fra 1-10 hadde pasientene (n=21) gjennomsnittlig vært plaget til 6.46 (SD 2.64) siste året og 7.42 (SD 2.52) siste måned. Pasientene som hadde en formening om hvilken tid på året de er plaget svarte alle (n=7) at de var mest plaget på høst/vinter.

Kontakt med helsevesenet siste år (tabell 7 og 8): 1) Antall dager innlagt på sykehus: 2 (8.3 %) var innlagt mer enn 20 dager på sykehus, 4 (16.7 %) var innlagt 10-20 dager, 8 (33.3 %) i 5-10 dager og 7 (29.2 %) i 1-5 dager. 3 (12.5 %) hadde ikke vært innlagt (tabell 6). 2) Polikliniske besøk: 14 (58.3 %) hadde siste året vært mer enn 3 ganger til poliklinisk konsultasjon. 6 (25 %) hadde vært 1-2 ganger, og 4 (16.7 %) hadde ikke vært på poliklinikk. 3) Fastlege besøk: 8 (33.3 %) hadde vært mer enn 3 ganger hos fastlege, 5 (20.8 %) var 1-2 ganger og 11 (45.8 %) var ikke hos fastlege.

Tabell 7 og 8

3.2.2 Stress og sykdomsaktivitet

Pasienter med økt sykdomsaktivitet (6-10 på skala, n=17) siste år hadde median stressnivå samme periode på 8. De med et lavere sykdomsnivå (1-5 på skala, n = 7) hadde median stressnivå på 5. Pasienter med økt sykdomsnivå (6-10 på skala) siste måned (n = 17) hadde et median stressnivå i samme periode på 6, mens de som hadde lavt sykdomsnivå (1-5 på skala, n = 6) hadde et median stressnivå på 3 (tabell 9).

Tabell 9

3.2.3 Røyking og sykdomsaktivitet.

16 (66.7 %) pasienter røykte ikke, mens 8 (33.3 %) røykte. Median sykdomsaktivitet siste år hos ikke-røykere var på 6.5, mean var på 5.50 (SD 2.36). Median sykdomsaktivitet hos røykere var 9 (tabell 10) og mean var 8.38 (SD 2.13).

Tabell 10

3.2.4 Behandlingseffekt av Infliximab

16 pasienter hadde fått Infliximab. Av disse svarte 11 (68.8 %) at de hadde svært god effekt. 4 (25 %) hadde god effekt og 1 (6.5 %) noe effekt. Ingen pasienter mente at de ikke hadde effekt av Infliximab behandling.

4. Diskusjon

4.1 Pasientgruppe 1

I denne studien fant man god effekt av individuell behandling med Infliximab ved Crohns sykdom. 56.3 % av pasientene med luminal sykdom gikk i remisjon, mens 39.6 % opplevde bedring av sine plager. Median tid til residiv ved første behandling var 15.0 uker, mens den var 11.5 uker ved andre behandling (Tabell 2). Pasienter med fistel sykdom hadde også god effekt av individuell Infliximab-behandling (Tabell 5), men det er et lite pasientmateriale. Det ses relativt få alvorlige bivirkninger, og luftvegsinfeksjoner ser ut til å være den vanligste.

Kombinasjonsbehandling med cytostatika ved luminal sykdom viste tendens til bedre effekt enn monoterapi, men data er ikke signifikant (Tabell 3). Det tok også lengre tid til disse pasientene fikk residiv. Det er kjent fra tidligere studier at cytostatika som Imurel og Metotrexate alene øker tiden til residiv etter induksjon av remisjon med steroider. Mekanismene for dette er ikke kjent. Pasienter som røykte viste tendens til noe dårligere effekt (ikke signifikant) og det tok kortere tid til de fikk residiv av sin sykdom (Tabell 4).

Når man sammenligner resultatene ved luminal sykdom med marketing studiet til Targan et.al ses det en tendens til bedre effekt av individuell behandling (tabell 11) selv om det ikke er signifikant. Det er liten forskjell mellom studiene i andel pasienter som responderte på Infliximab, men ved individuell behandling gikk en større andel i remisjon. En

mulig forklaring er at pasientene som fikk noe respons på en infusjon med Infiximab fikk ny dose inntil ønsket effekt. Ved marketing-studiet fikk alle pasientene en enkelt dose uavhengig av effekt. Resultatene viser antydning til bedre effekt hos pasienter behandlet for fistel sykdom sammenlignet med marketing-studiet til Present et.al (Tabell 12), men heller ikke er signifikant. Dette kan tyde på at individuell behandling med Infiximab har bedre effekt, men pasientgrunlaget er for lite til å trekke noen sikker konklusjon. Individuell behandling har etter hvert blitt rutine ved flere av de internasjonale sentrene som behandler Crohns sykdom med Infiximab. Svakheten med denne studien er at den er åpen og ukontrollert og hvor man sammenligner med historiske data. I tillegg er det får få pasienter til å få signifikante resultater. En blindet kontrollert studie med et stort pasientmateriale hvor man sammenligner singel infusjon og individuell behandling er nødvendig for å få sikre data om eventuell tilleggseffekt av Infiximab ved Crohns sykdom.

Tabell 11 og 12

De vanligste bivirkningene ved marketing-studiet var hodepine og infeksjoner (7, Targan 1997). Resultatene fra dette post-marketing studiet er i samsvar med Targans studie, da infeksjoner er blant de vanligste bivirkningene. Det ble i liten grad rapportert om hodepine, men dette kan være et resultat av underrapportering. Noen pasienter fikk allergiske reaksjoner i form av utslett. En pasient fikk anafylaktisk sjokk uten fatalt utfall. Allergiske reaksjoner ble ikke rapportert i marketing studien. Dette kan forklares med at disse reaksjonene oppstod etter flere infusjoner med Infiximab. En mulig forklaring er at pasientene utviklet antistoffer mot Infiximab. Pasienten som fikk anafylaktisk sjokk fikk dette ved andre gangs infusjon.

4.2 Pasientgruppe 2

Morbus Crohn pasienter som var innlagt på sykehus rapporterte betydelige plager av sin sykdom. De var mye i kontakt med helsevesenet, spesielt spesialisthelsetjenesten. De fleste pasientene var oftere innlagt på sykehus eller til poliklinisk besøk enn de var hos sin fastlege (tabell 8). Røyking og stress påvirker sykdommen negativt (tabell 9 og 10)

Pasienter som røykte anga at de var mye mer plaget av sin sykdom enn de som ikke røykte. Selv om det er et lite pasientantall er mean grad av plager på grensen til å være signifikant høyere hos røykere enn hos ikke-røykere. Det er allerede kjent at røyking forverrer

Crohns sykdom, og studiets resultater samsvarer med dette. Det er derfor viktig å oppfordre pasientene til å slutte å røyke.

Pasienter som hadde økt sykdomsaktivitet opplevde noe mer stress enn de som hadde lav sykdomsaktivitet i samme periode. Stress ser ut til å kunne virke negativt inn på sykdomsaktiviteten, men en annen forklaring kan være at dårlige pasienter føler seg mer stresset. Det er uansett viktig at pasienter med Morbus Crohn klarer å oppdage faresignaler i tide og gjøre noe med dette.

Svakheten med dette studiet er at man ikke har noen kontrollgruppe. Det er derfor vanskelig å trekke konklusjoner om årsakssammenhenger. Det er viktig å kunne sammenligne faktorer som kosthold og stressnivå med en kontrollgruppe for å kunne nyansere forskjeller. Likevel kan man sammenligne pasientene innad i pasientmaterialet og få relevante resultater i forhold til håndtering av selve sykdommen. Det er planer om å fortsette denne studien og få dannet en kontrollgruppe i tillegg.

4.3 Konklusjon

Individuell behandling med Infliximab med mulighet for flerdosebehandling ved Morbus Crohn viser gode resultater. Det anbefales samtidig bruk av cytostatika. Pasienter som røyker har dårligere effekt og får raskere residiv av sin sykdom. Behandlingen tolereres godt, og infeksjoner er den vanligste bivirkningen. Det anbefales fortsatt høy bivirkningsberedskap, spesielt med tanke på langtidsbivirkninger.

Pasientene har mye plager av sin sykdom, men mener at behandling med Infliximab har svært god effekt. Stress og røyking forverrer sykdomsaktiviteten. Ytterligere forskning på årsakssammenhenger er nødvendig.

Referanser

- 1) Concise Oxford textbook of medicine. 2000.
- 2) Moum B, Vatn MH, Ekblom A, Aadland F et al. Incidence of Crohn's disease in four counties in South-Eastern Norway. 1990.93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) study group of gastroenterologists. Scand J Gastroenterol. 1996 Apr; 31 (4): 355-61.
- 3) Harrison's principles of internal medicine 15th edition. Pocket PC versjon.
- 4) Pathophysiology of Disease. An introduction to clinical medicine (Mcphee, Lingappa, Ganong). 2003.
- 5) Forelesningsnotater
- 6) www.legemiddelhandboka.no
- 7) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med. 1997 Oct 9; 337 (15): 1029-35
- 8) Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med. 1999 Mai 6; 340 (18):1398-405.
- 9) Ljung T, Karlen P, Schmidt D et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. Gut. 2004 Jun; 53 (6): 849-53.
- 10) Geborek P, Bladstrom A, Turesson C et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. Ann Rheum Dis. 2005 May; 64 (5): 699-703. Epub 2005 Feb 4.
- 11) www.felleskatalogen.no

Appendiks 1: Tabeller

Tabell 1. *Deskriptiv informasjon pasientgruppe 1 og 2.*

	Pasientgruppe 1 (n = 61)		Pasientgruppe 2 (n = 24)	
	Mean	SD	Mean	SD
Alder	31.8	12.1	35.5	18.1
Menn/kvinner	30/31		14/10	
Tid med diagnose	8.0 år		8.0 år	

Tabell 2. *Behandlingseffekt og tid til residiv.*

	Gjennomsnittlig antall doser	Remisjon	Bedring	Ingen effekt	Median tid til residiv
1. Behandling (n = 48)	1.73 (SD 0.87)	27 (56.3 %)	19 (39,6 %)	2 (4.2 %)	15.0 uker
2. Behandling (n = 26)	1.37 (SD 0.67)	17 (65.4 %)	8 (30.8 %)	1 (3.8 %)	11.5 uker

Tabell 3. *Behandlingseffekt ved samtidig bruk av cytostatika.*

Effekt	Ingen cytostatika		Cytostatika	
	Antall	Prosent	Antall	Prosent
Remisjon	5 *	45,5 % *	22 *	59.4 % *
Bedring	6	54,5 %	13	35.1%
Ingen effekt			2	5.4 %
Median tid til residiv	14 uker		17.5 uker	

* Chi kvadrat test viser ingen signifikant forskjell i remisjon med eller uten cytostatika

Tabell 4. *Behandlingseffekt hos røykere*

	Andel remisjon	Median tid til residiv
Ikke-røykere	58 % *	17
Røykere	50 % *	10

* Chi kvadrat test viser ingen signifikant forskjell i remisjon hos røykere og ikke-røykere

Tabell 5. *Behandlingseffekt ved fistel sykdom*

Behandlingseffekt	Antall (n = 16)	Prosent
Komplett lukking av fistel	9	56,3 %
Redusert sekresjon fra fistel	5	31,3 %
Ingen effekt på fistel	2	12,5 %

Tabell 6. *Bivirkninger ved Infliximab behandling*

Bivirkninger ved 243 infusjoner	Antall	Prosent av 243 infusjoner
Luftvegsinfeksjoner (inkl pneumoni)	17	7 %
Andre infeksjoner	8	3.3 %
Utslett/flushing	5	2.0 %
Muskel/leddsmerter	3	1.2 %
Anafylaktisk sjokk ved 2. infusjon	1	0.4 %
Sum	34	14 %

Tabell 7. *Innleggelse av Morbus Crohn pasienter på sykehus*

	Antall (n = 24)	Prosent
Ikke vært innlagt	3	12,5 %
1-5 dager	7	29,2 %
5-10 dager	8	33,3 %
10-20 dager	4	16,7 %
Mer enn 20 dager	2	8,3 %

Tabell 8. *Antall besøk hos fastlege og hos spesialist ved poliklinikk*

	Fastlege (n = 24)		Poliklinisk (n = 24)	
	Antall	Prosent	Antall	Prosent
3 eller flere ganger	8	33.3 %	14	58.3 %
1-2 ganger	5	20.8 %	6	25.0 %
Ingen ganger	11	45.8 %	4	16.7 %

Tabell 9. *Sammenheng mellom økt sykdomsnivå og stress*

	Median stressnivå	Mean stressnivå
Lite plaget siste år (n = 7)	5	4.71 (SD 2.43)
Mye plaget siste år (n = 16)	8	6.81 (SD 2.37)
Lite plaget siste måned (n = 6)	3	3.83 (SD 3.60)
Mye plaget siste måned (n = 17)	6	5.94 (SD 2.90)

Tabell 10. *Sammenheng mellom økt sykdomsnivå og røyking*

	Median sykdomsnivå	Mean sykdomsnivå
Ikke-røykere	6.5	5.50 (SD 2.36) *
Røykere	9	8.38 (SD 2.13) *

* Forskjell i mean sykdomsnivå er på grensen til å være signifikant

Tabell 11. Individuell behandling versus per protokoll ved luminal sykdom

	Tromsø, UNN	Targan (1997)
Remisjon	56.3 % *	48 % *
Bedring	39.6 %	34 %
Ingen effekt	4.2 %	18%

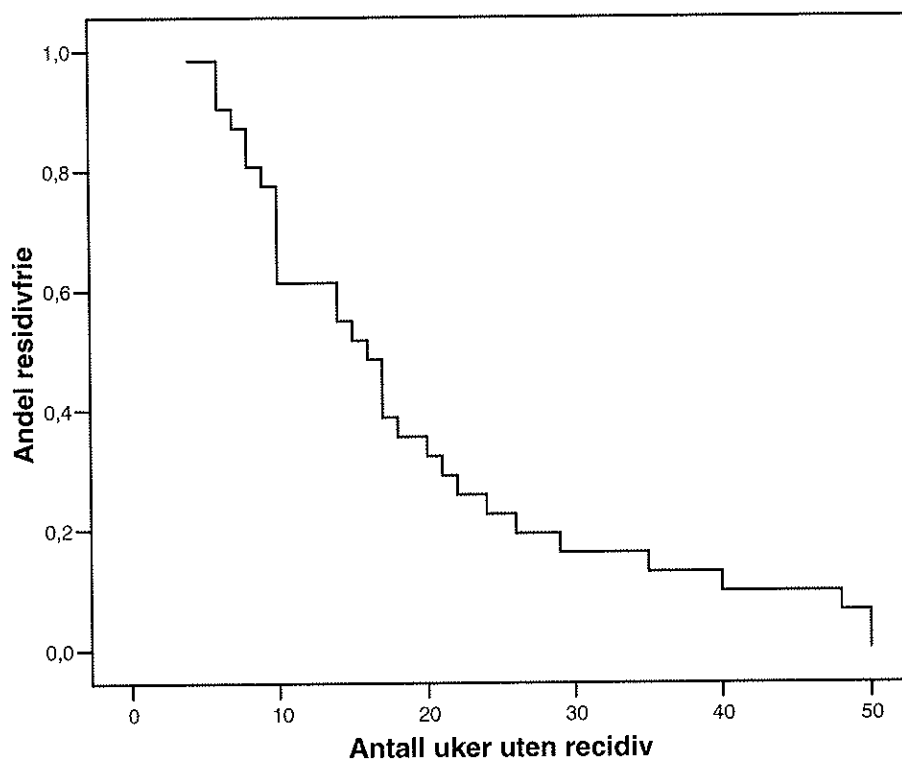
* Chi kvadrat test viser ingen signifikant forskjell i andel pasienter med remisjon mellom Tromsø og Targan et al.

Tabell 12. Individuell behandling versus per protokoll ved fistel sykdom

	Tromsø, UNN	Present (1999)
Full lukking av fistel	56.3 % *	55 % *
Redusert sekresjon fra fistel	31.3 % *	13 % *
Ingen effekt	12.4 %	32%

* Chi kvadrat viser ingen signifikant forskjell i respons mellom Tromsø og Present et al.

Figur 1: Kaplan Meyer plot over andel pasienter med residiv



Appendiks 2: Spørreskjema for pasienter med Crohns sykdom

Dato: _____

Dette er et spørreskjema som er en del av en oppgave ved medisinstudiet i Tromsø. I oppgaven ønsker vi å se nærmere på Crohns sykdom. De fleste med Crohns sykdom opplever perioder med økt sykdomsaktivitet, og det er allerede vist at mange faktorer spiller inn i sykdommens aktivitet. Det vil derfor bli derfor lagt vekt på hvilke faktorer som kan påvirke sykdomsforløpet i positiv og negativ retning. For å kunne gjøre dette er det viktig at flest mulig mennesker med Crohns sykdom er villige til å fylle ut dette spørreskjemaet. Data fra disse spørreskjemaene vil så bli gjennomgått og registrert i en database. Informasjon vil så hentes ut fra denne databasen og bli sammenlignet med en kontrollgruppe. Undersøkelsen er anonym, og alle data vil bli slettet etter at resultatene er registrert. Utfylling av dette skjema er en godkjennelse fra deg til å delta i studien. Takk for deltagelsen.

Medisinstudent Fredrik Isachsen

Veileder er professor Jon Florholmen

1) **Kjønn:** Kvinne
 Mann

Alder: _____

2) **Hvilket Fylke Bor du i?** _____

3) Utdanning

- Yrke med høgskole/universitetsutdanning
 Annet

Her kommer noen spørsmål angående Crohns sykdom. Sett kryss i den ruten der du mener det passer best.

4) **Hvor mange år har du hatt diagnosen Crohns sykdom?** _____

5) Hvor mye plaget har du vært som følge av Crohns sykdom

a) Siste året?

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Lite plaget	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mye plaget

b) Siste måned?

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Lite plaget	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mye plaget

6) Hvor mye har du vært borte fra jobb som følge av Crohns sykdom siste året?

Ikke vært borte Er ikke i jobb 1-5 dager 5-10 dager 10-20 dager Mer enn 20 dager

7) Hvor mange ganger har du vært til poliklinisk (dagsbesøk) på sykehus undersøkelse pga Crohns sykdom siste året?

Ingen 1-2 ganger 3 eller flere ganger

8) Hvor mange ganger har du vært hos fastlegen din pga Crohns sykdom siste året?

Ingen 1-2 ganger 3 eller flere ganger

9) Hvor mange dager har du vært innlagt på sykehus pga. Crohns sykdom siste året?

Ikke vært innlagt 1-5 dager 5-10 dager 10-20 dager Mer enn 20 dager

10) I hvilken grad har du opplevd stress

a) Siste året?

Liten grad 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Stor grad

b) Siste måned?

Liten grad 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Stor grad

11) Hvor mye arbeidspress (skole/jobb) har du hatt

a) Siste året?

Lite 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Mye

b) Siste måned?

Lite 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Mye

12) Hvilken tid på året er du mest plaget med din sykdom?

Sommer	Høst	Vinter	Vår	Vet ikke
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13) Kosthold. Hvor mange måltider per dag spiser du vanligvis?

1	2	3	4	5 eller flere
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14) Spiser du regelmessig?

Ja	Nei	Variierer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15) Hvor mange dager pr uke spiser/drikker du følgende varer?

	Ingen	1 dag eller sjeldnere	2-4 dager	5-7 dager
a) Kjøtt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Fugl (kylling osv)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Fisk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Brødmatt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Grønnsaker/frukt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Melkeprodukter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Søtsaker/godteri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Kaffe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Brus med sukker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Brus uten sukker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16) Hvor mange sigaretter røyker du pr dag?

Røyker ikke	Sluttet etter jeg fikk Crohns sykdom	1-5	6-15	15-25	Mer enn 25
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17) Har du selv noen tanker om hva som fører til forverring eller bedring av din sykdom?

18) Arbeidssituasjon

Arbeidsledig

Student/elev

Deltidsjobb

Full stilling

19) Trygdestatus

Ingen trygd

Sykemelding

Rehabiliteringspenger

Attføring

Uføretrygdet

Dersom du tidligere har fått medikamentet Remicade intravenøst, er det noen spørsmål angående dette. Dersom du ikke har fått Remicade, er du ferdig ved spørsmål 19.

20) Hvor god effekt hadde du av Remicade?

Ingen effekt

Lite effekt

Noe effekt

God effekt

Svært god effekt

21) Hvor lenge varte eventuelt virkningen?

Ikke aktuelt

Under 1 måned

1-2 måneder

2-3 måneder

3-4 måneder

Over 4 måneder

22) Dersom du mener du fikk noen bivirkninger, kan du nevne disse?

Takk for deltakelsen!

Appendiks 3: Crohns Disease Activity Index

Morbus Crohn; CDAI (Crohns Disease Activity Index) Summers et al., Gastroenterology; 1979; 77; 847

- 1) Antall blodige diareer siste 7 dager: _____ x 2 = _____
 - 2) Magesmerter siste 7 dager (summèr for hver dag): _____ x 5 = _____
(Ingen = 0, Milde = 1, Moderate = 2, Alvorlige = 3)
 - 3) Generell helsetilstand siste 7 dager (summèr for hver dag): _____ x 7 = _____
(Bra = 0, Under pari = 1, Dårlig = 2, Veldig dårlig = 3, Forferdelig = 4)
 - 4) Antall symptomer siste 7 dager: _____ x 20 = _____
(Leddsmerter, Hud- munnlesjoner, Øyebetennelse, Anorektal lesjon, Fistel, Temp. over 38°C)
1 poeng for hver av disse
 - 5) Tatt anti-diareè medisin siste 7 dager: Hvis ja = 1, Hvis nei = 0; _____ x 30 = _____
 - 6) Abdominal oppfylning ved undersøkelse: Nei = 0, Tvil = 2, Ja = 5; _____ x 10 = _____
 - 7) Hematokrit-verdi: For menn; 47%- _____% / For kvinner; 42%- _____% = _____ x 6 = _____
 - 8) Vekt kalkulering: Standard vekt – Aktuell vekt / Standard vekt x 100 = _____ x 1 = _____
- SUM = _____**