

### Medisinsk behandling av IBD

Jørgen Jahnsen

AKERSHUS UNIVERSITY HOSPITAL  
UiO University of Oslo

1

### Interaksjon mellom ulike faktorer som bidrar til kronisk intestinal inflammasjon

Sartor, Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3: 390-407

2

### Inflammatorisk tarmsykdom

Environmental factors: Microorganisms, Diet, Infections, Stress, NSAIDs, Reproductive history, Smoking, Antibiotics

Genetic factors: Microbial peptides, Autoantibody, Handling of bacteria, Chromosomes, Cytokines

Phase I: pre-disease stage: Initiating triggers, Bacteria, Intact barrier function, Microbial products, Translocation of microbial products

Phase II: acute intestinal inflammation: Immune cell activation, Production of pro-inflammatory mediators

Phase III: chronicity or resolution: Failure of regulatory mechanisms, Macrophage, Effector T cell, Activation of effector cells

Phase IV: tissue destruction and complications: Fibrosis, stenosis, abscess, fistula, cancer and extra intestinal manifestations

Neurath MF. Nat Rev Immunol. 2014 May;14(5):329-42.

3

### Vurdering av sykdomsaktivitet hos pasienter med IBD

- Kliniske indekser
  - Crohn's Disease Activity Index (CDAI)
  - Harvey-Bradshaw Index (HBI)
  - Mayo-score
- Endoskopi
  - Histologi
- Calprotectin i feces - FeCal-test
- C-reactive protein (CRP)
- Magnetisk resonans tomografi (MR)
- Ultralyd

4

### Behandlingsmål

- Rask sykdomskontroll / klinisk remisjon
- Vedvarende behandlingseffekt / forhindre tilbakefall
- Bedring av livskvalitet
- Slimhinnetilheling
- Unngå sykehusinnleggelse
- Unngå kirurgi
- Redusere bruk av steroider
- Akseptabel sikkerhetsprofil av behandlingen på kort og lang sikt

5

### Slimhinnetilheling

6

Det er i en rekke studier vist at slimhinnetilhelning medfører:

- Redusert behov for steroider (steroidfri remisjon)
- Vedvarende klinisk remisjon
- Bedre livskvalitet
- Færre sykehusinnleggelseser
- Nedsatt antall kolektomier og tarmreseksjoner
- Redusert risiko for kolorektal kreft (UC)

Rutler et al 2004, Rutgeerts et al 2006, Ardizzone et al 2006, Scanzler et al 2009, Neurath et al 2012 & mange andre

7

**Treat-to-target tilnærming ved IBD**

Behandlingsmål

**Klinisk remisjon**  
• Symptomer  
• QoL

**Biomarkører (CRP, kalprotektin)**  
• Inflammasjon

**Steroid-fri remisjon**  
• Bivirkninger

**Endoskopisk remisjon**  
• Hospitalisering  
• Kirurgi

**Histologisk remisjon**  
• Bedret prognose?

Lundin K.E.A. og Jahnzen J. Indremedisin bind 1, 2017, s.45-56, ISBN-978-82-412-0763-1

8

**Medikamenter for behandling av IBD**

**Aminosalisylater**  
Sulfasalazin  
Mesalazin  
Olsalazin  
Balsalazid

**Kortikosteroider**  
Prednisolon  
Prednison  
Budesonid

**Immunhemmere**  
Azathioprin  
Metotreksat

**Biologiske**  
Anti TNF  
Antiintegriner  
Anti interleukin 12/23

**Småmolekylære**  
JAK hemmere  
S1P1 reseptor modulator

9

**Medikamenter for behandling av IBD**

**Aminosalisylater**  
Sulfasalazin  
Mesalazin  
Olsalazin  
Balsalazid

**Kortikosteroider**  
Prednisolon  
Prednison  
Budesonid

**Immunhemmere**  
Azathioprin  
Metotreksat

**Biologiske**  
Anti TNF  
Antiintegriner  
Anti interleukin 12/23

**Småmolekylære**  
JAK hemmere  
S1P1 reseptor modulator

10

**5-Aminosalicylates (5-ASAs)**

- Mesalazine
  - Asacol
  - Mesasal
  - Mezavant
  - Pentasa
  - Salofalk
- Balsalazide
  - Colazid
- Olsalazine
  - Dipentum
- Sulfasalazine
  - Salazopyrin-EN

Svartz. Acta Med Scand 1942;110:577-598

Tabletter – Granulat – Stikkpiller – Rektal skum – Klyster

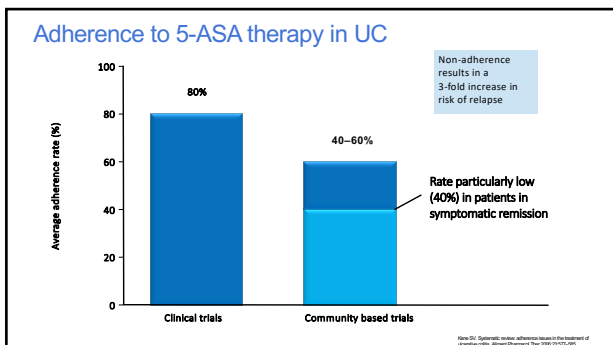
11

**Klinisk og endoskopisk remisjon (UCDAI ≤1)**

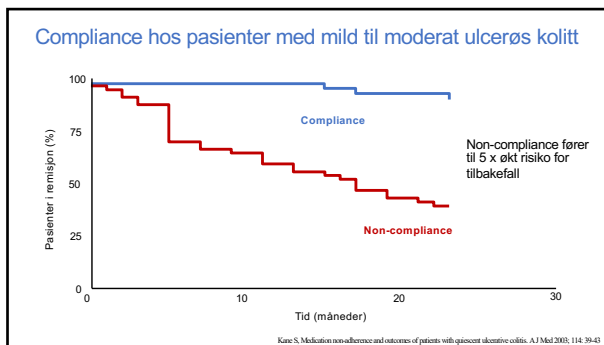
Week	Pentasa Sachet 4 g + Placebo	Pentasa Sachet 4 g + Pentasa rektalvæske 1 g
Week 4	34%	44% (ns)
Week 8	43%	64% (p = 0.03)

Mattews P et al. GUT 2005 vol 54, no 7 p 980-985

12



13

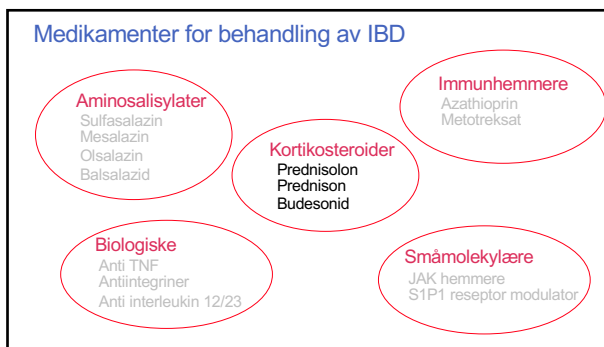


14

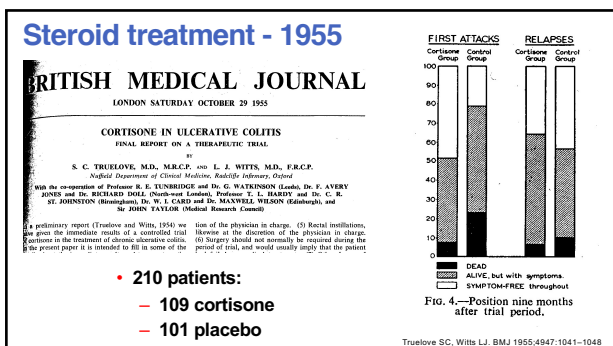
Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease.  
 Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S.  
*Cochrane Database Syst Rev 2016*

Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease.  
 Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK.  
*Cochrane Database Syst Rev 2016*

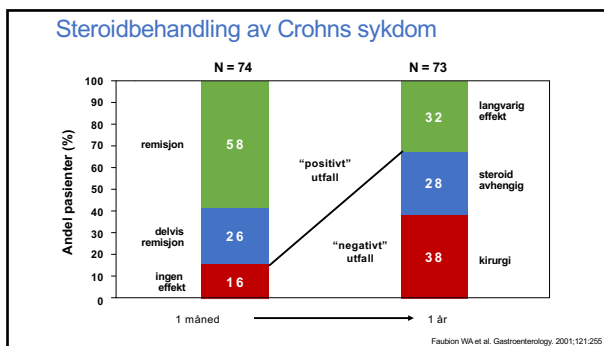
15



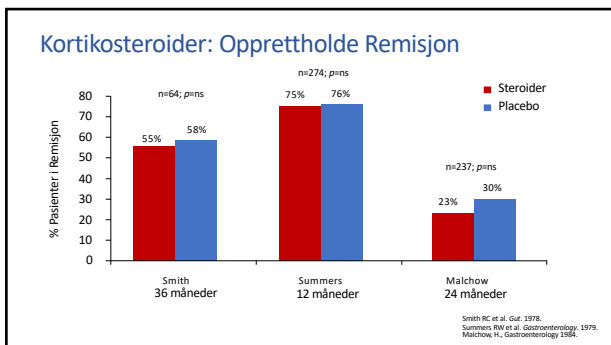
16



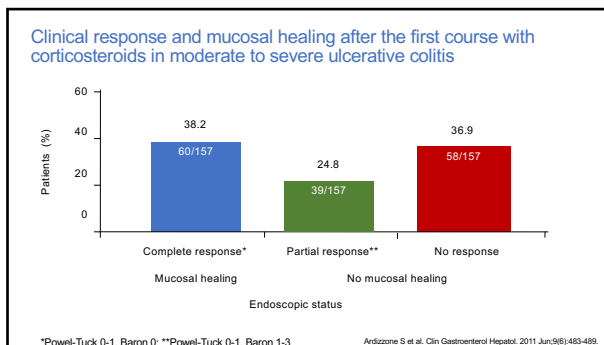
17



18



19



20

### Kortikosteroider - bivirkninger

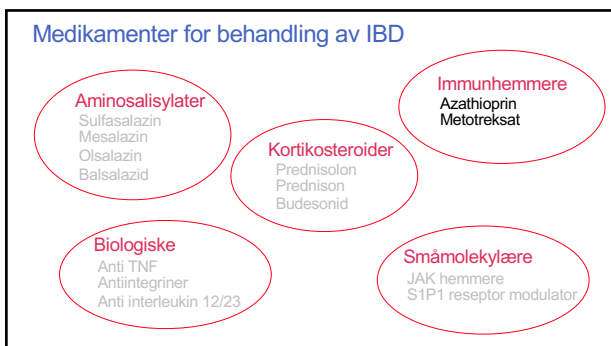
- Osteoporose
- Økt risiko for infeksjoner
- Ødemer
- Cushing syndrome
- Katarakt / glaukom
- Hemmet vekst
- Striae
- Diabetes
- Hjerte / kar komplikasjoner
- Mentale og psykiske reaksjoner

21

### Steroider har fortsatt en plass i behandlingen av IBD

- Konvensjonelle steroider
  - Lav pris
  - Enkle å bruke
  - Virker hos de fleste
  - Raskt innsettende effekt
- Steroider med begrenset systemeffekt
  - Mindre bivirkninger

22

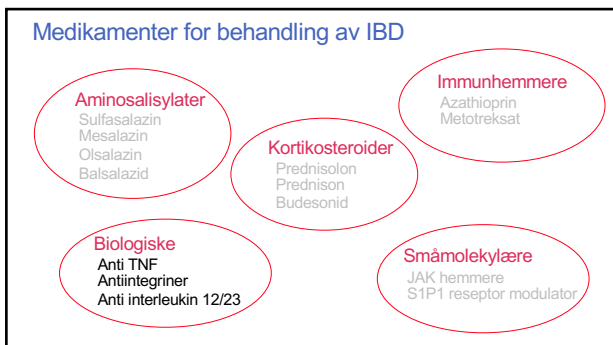


23

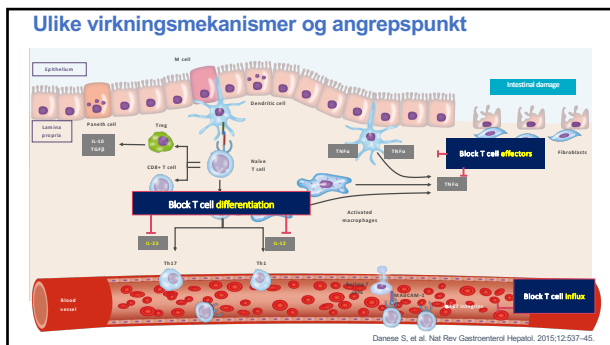
### Hva vet vi om azathioprin?

- Utbredt bruk ved IBD
- Opprettholder remisjon
- Steroidsparende
- Kan føre til slimhinnetilheling
- Billig
- Hindrer eller forsinker utvikling av immunogenisitet med dannelse av antistoffer mot biologiske legemidler (anti TNFs)
- Dårlig tolerert av ca. 1/3 av pasientene
- Økt risiko for lymfom og NMSC

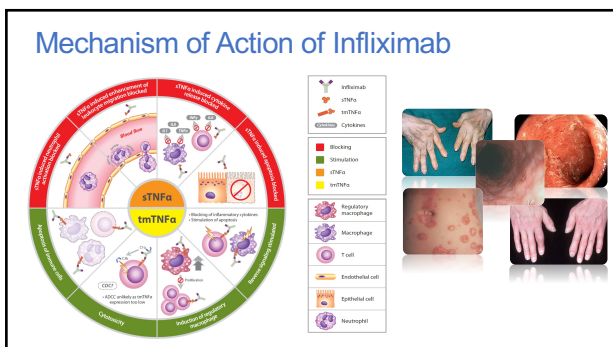
24



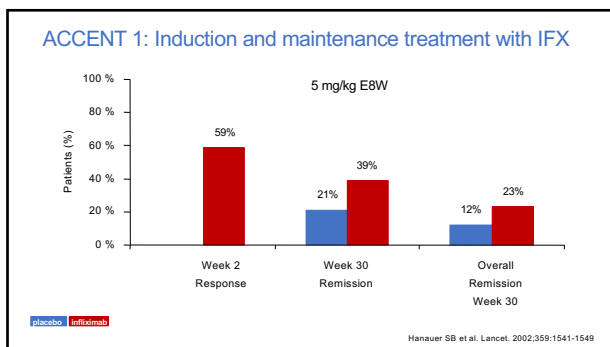
25



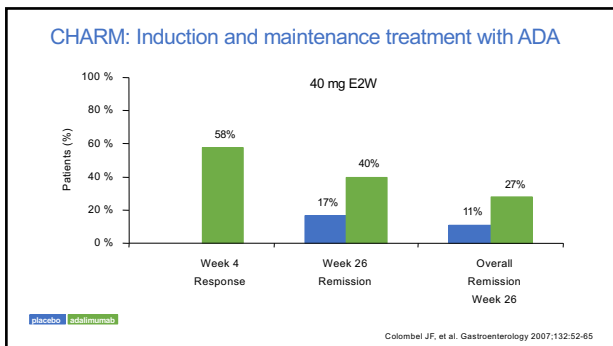
26



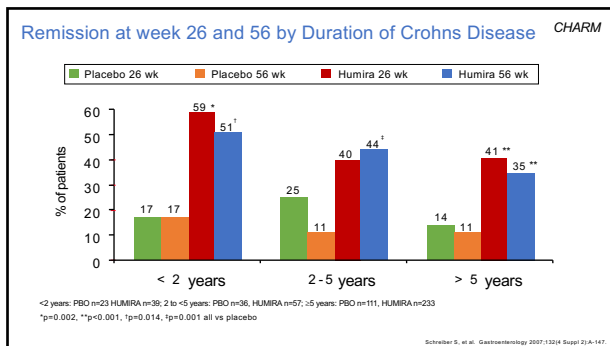
27



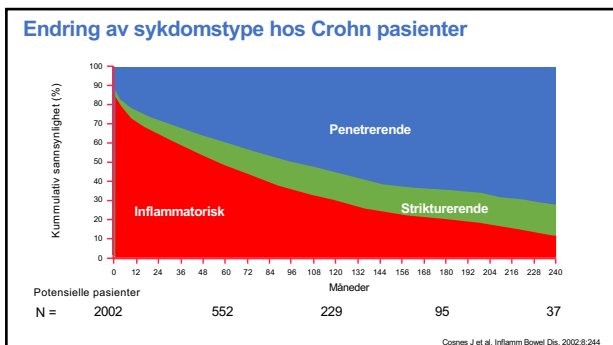
28



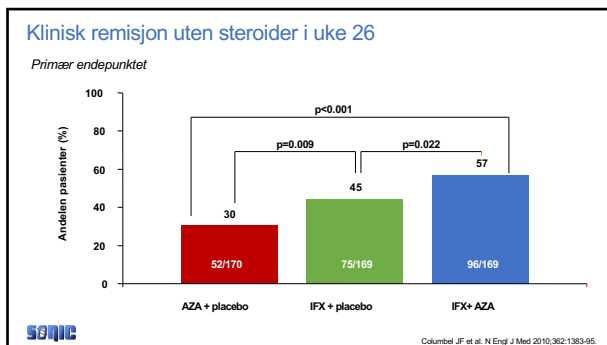
29



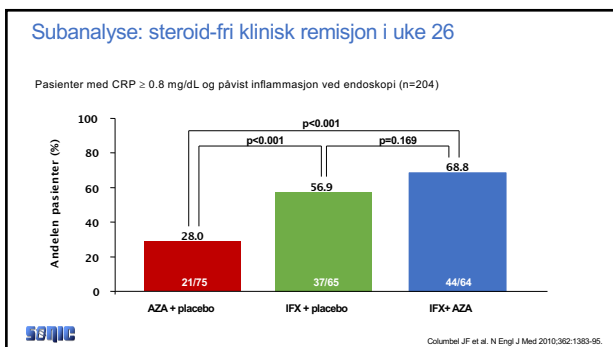
30



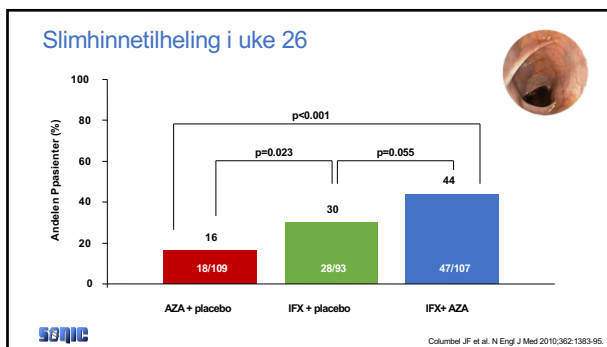
31



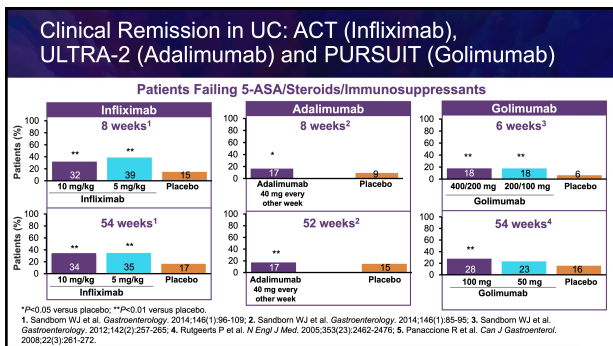
32



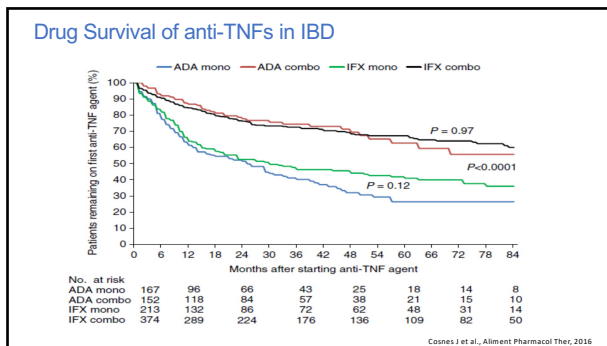
33



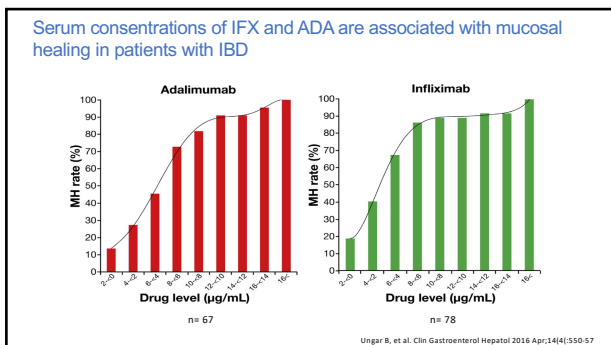
34



35



36



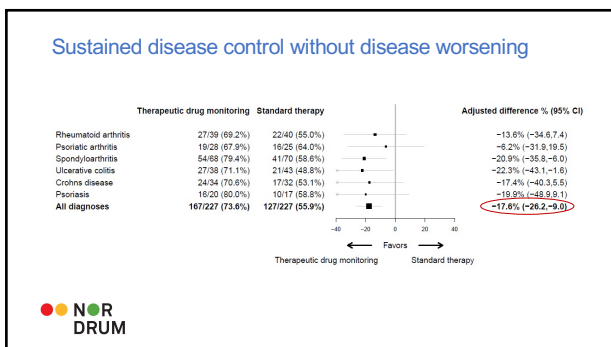
37

### The NORwegian DRUG Monitoring trials (A and B)

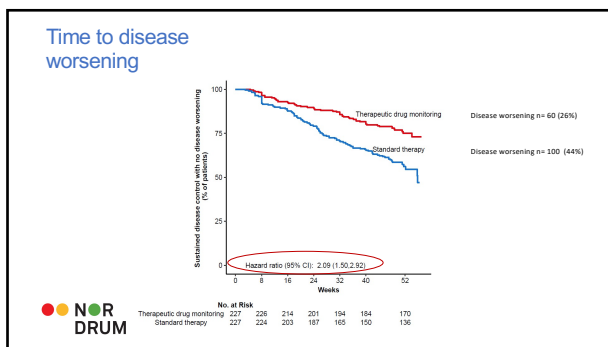
- 21 Norwegian hospitals
- Proactive TDM vs standard therapy

**NOR DRUM**  
ClinicalTrials.gov NCT03074656 NOR-DRUM trial

38



39

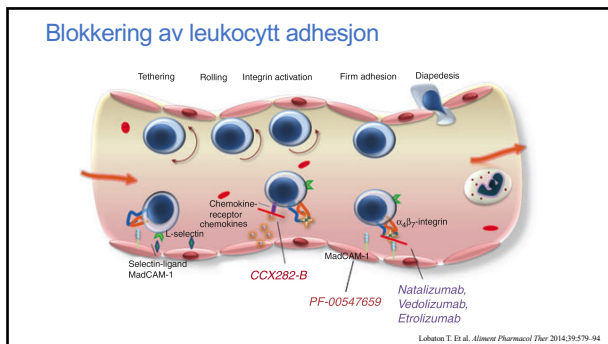


40

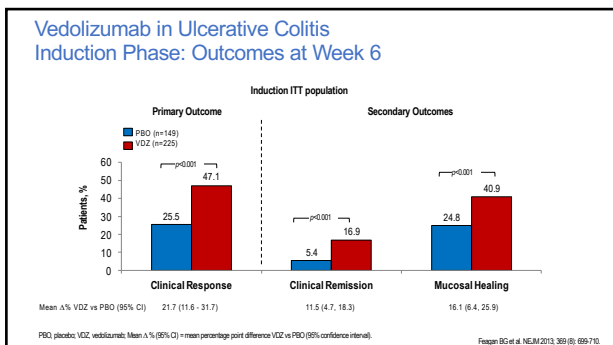
### Target anti-TNF trough concentrations at maintenance

Drug	AGA 2017 µg/ml	Australian 2017 µg/ml	Expert panel 2019 µg/ml
Infliximab	≥ 5	3-8 Luminal disease	Remission: > 3 Active disease: > 10 before abandoning drug
Adalimumab	≥ 7.5	5-12 Luminal disease	Remission: > 5 Active disease: > 10 before abandoning drug
Golimumab		Not stated	> 1
Certolizumab pegol	≥ 20	Not stated	> 15

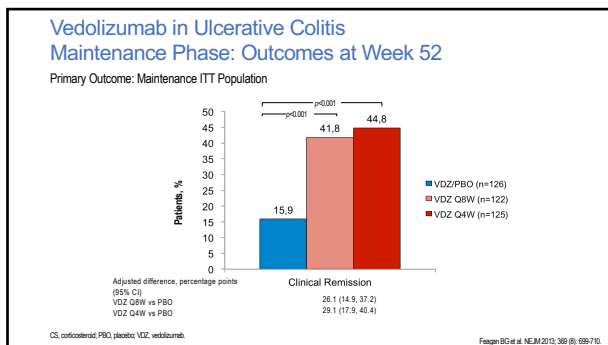
41



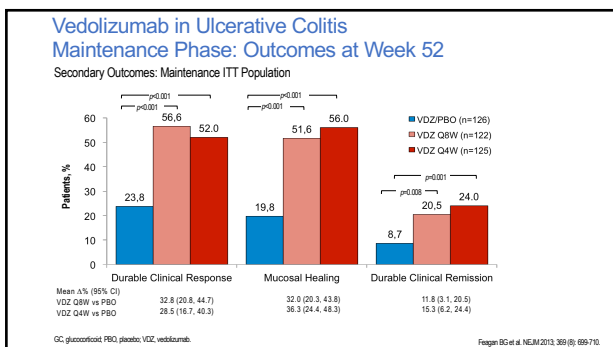
42



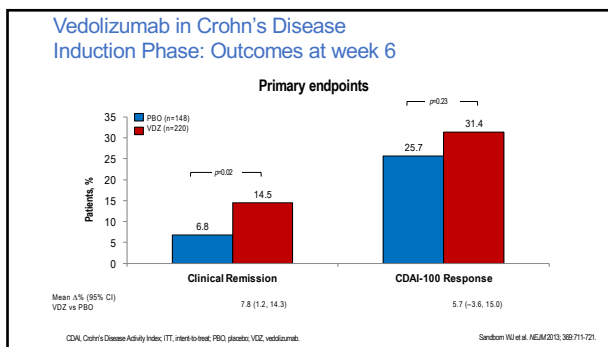
43



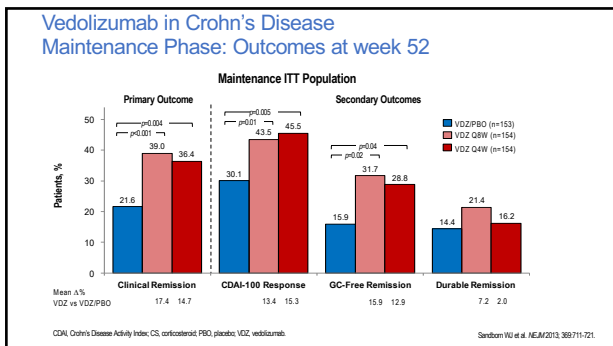
44



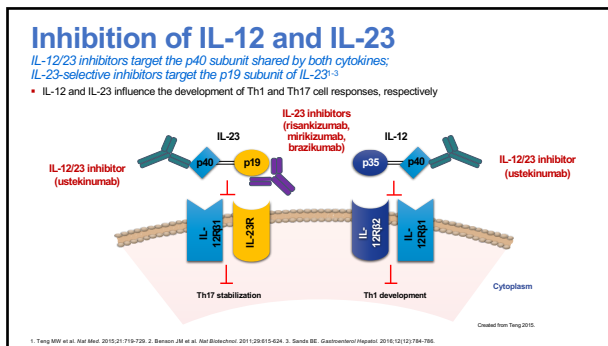
45



46

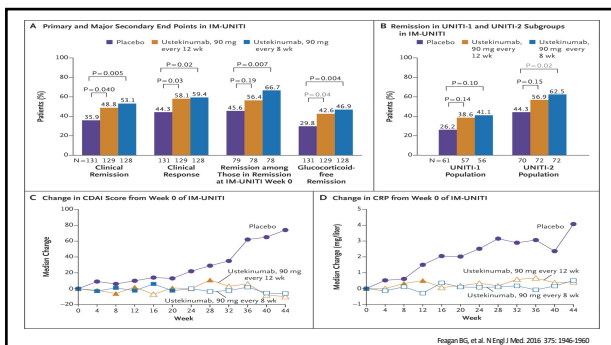


47

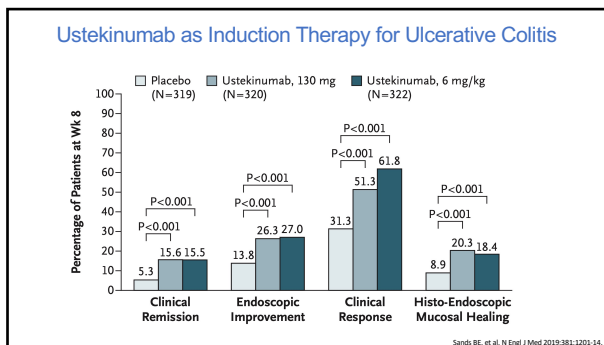


48

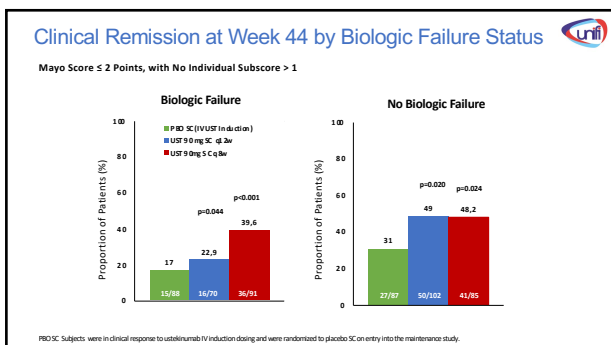




49



50



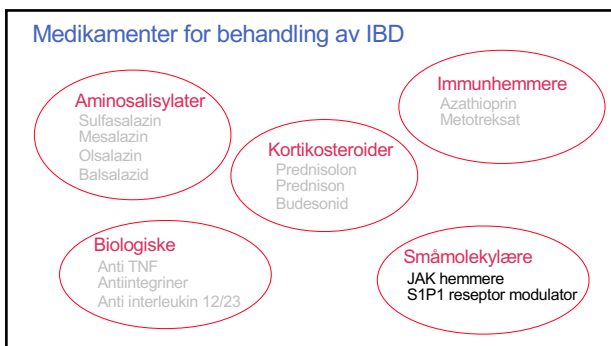
51

**Trough concentrations associated with improved outcomes**

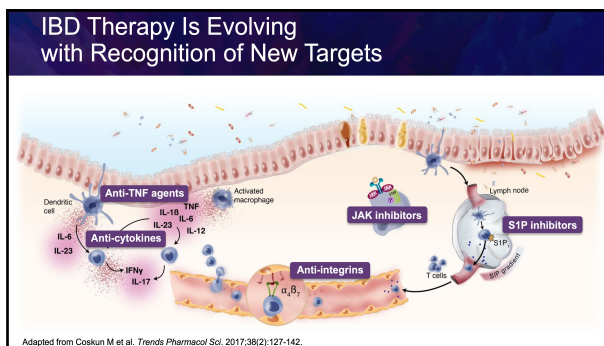
Drug	Time period	Approximate trough concentration $\mu\text{g/ml}$	Outcome measure
Ustekinumab	Induction (w 8)	$> 3$	Clinical
	Maintenance	1.0-4.5	Clinical/endoscopic
Vedolizumab	Induction (w 8)	33.7-38.3	Clinical/endoscopic
	Maintenance (w 8 dosing)	5.1-11.0	Clinical/endoscopic

Restellini S et al. Inflamm Bowel Dis. 2018;24:2165-2172  
Sparrow MP et al. J Crohns Colitis. 2019. Doi: 10.1093/ecco-icc/ijz162

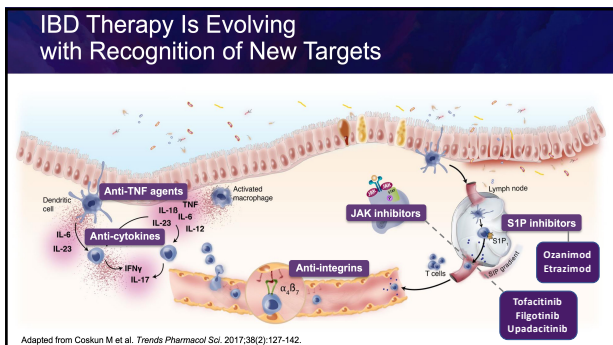
52



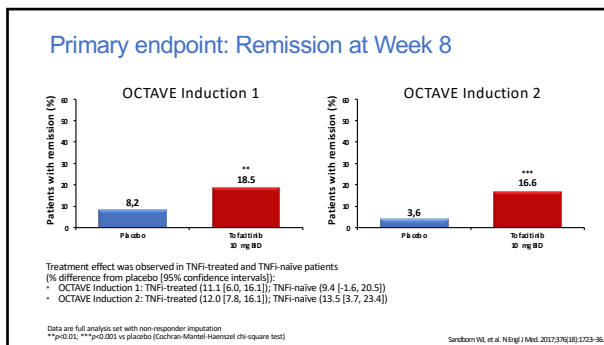
53



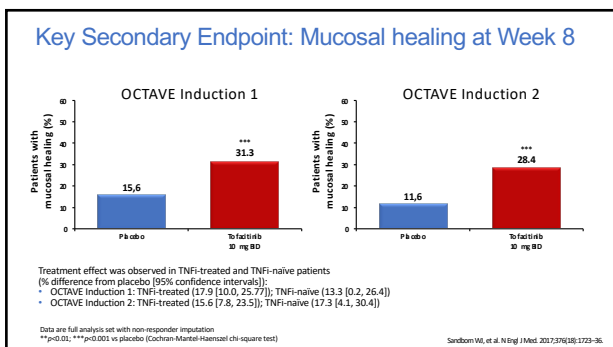
54



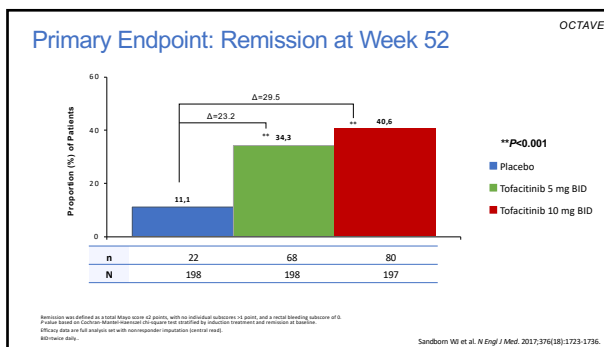
55



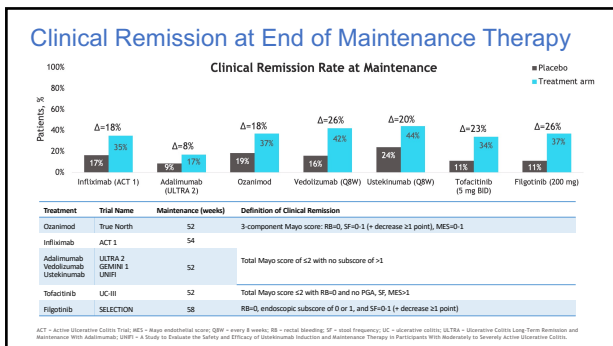
56



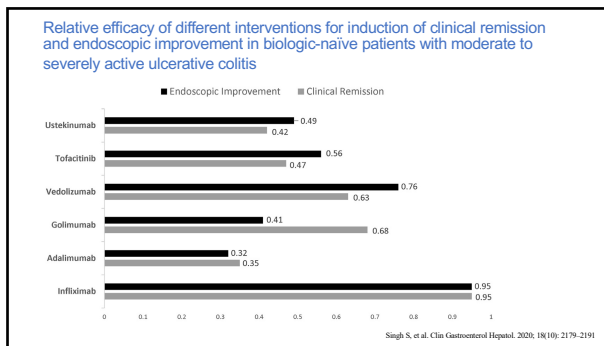
57



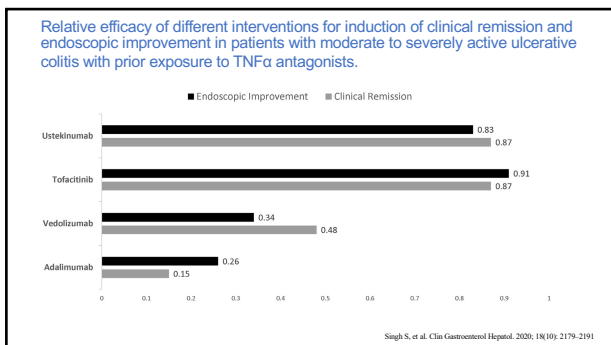
58



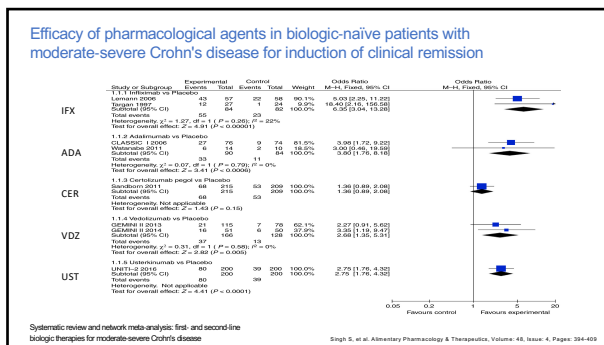
59



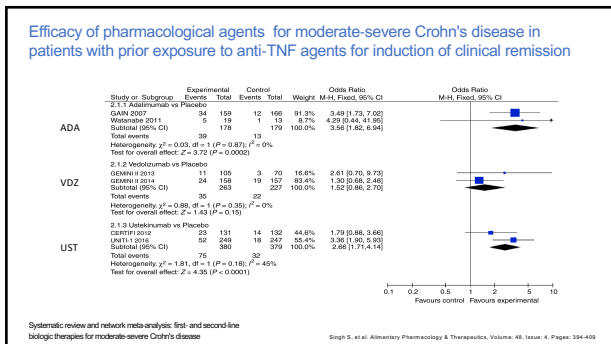
60



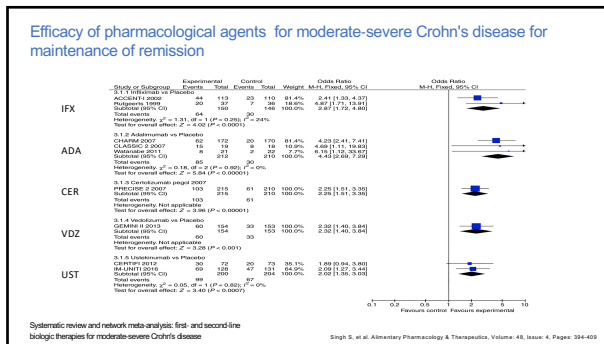
61



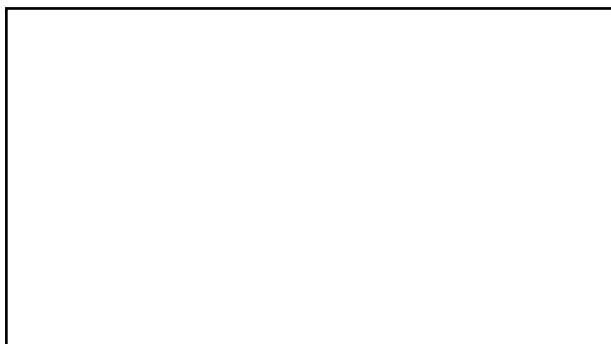
62



63



64



65

## Jermangelanemi ved IBD

Jermangelanemi er det vanligste ekstraintestinale manifestasjonen ved IBD

- Affiserer 36-76%
- Lavt inntak
- Nedsatt absorpsjon fra tarmen
  - Crohns sykdom (L4)
  - Infammasjon
- Kontinuerlig blodtap
  - Synlig (ulcerøs kolitt)
  - Usynlig (Crohns sykdom)

Stein J et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:599-610

66

### Prevalensen av anemi og jernmangel hos IBD pasienter i Skandinavia (n=429)

- Total prevalens: 19% (95% KI: 16-23%)
  - Crohns sykdom > ulcerøs kolitt (p=0.01)
- Årsaker til anemi
  - Jernmangel (20%)
  - Kronisk inflammasjon (12%)
  - Både jernmangel og kronisk inflammasjon (68%)
  - Folat eller B12 mangel (< 5%)
- Jernmangel: 35 % (95% KI: 31-40%)

Bager P et al. Scand J Gastroenterol 2011; Mar;46(3):304-9.

67

### Betydningen av jernmangelanemi ved IBD

- Symptomer ved jernmangelanemi kan være spesifiske og overlappende symptomer relatert til IBD
- Påvirker
  - Livskvalitet
  - Arbeidsevne
  - Fysisk aktivitet
  - Risiko for hospitalisering og økte helsekostnader
- Symptomer ved jernmangelanemi, som fatigue, kan medføre redusert livskvalitet og arbeidskapasitet samt økt hospitalisering

Virkningen av fatigue på produktivitet og fysiske aktivitet hos IBD pasienter med eller uten anemi relatert til IBD

Kategori	IBD (n=352)	IBD og anemi (n=114)
Fysisk aktivitet	59	76
Arbeid/skole produktivitet	47	60
Hjemme produktivitet	40	63

Stein J et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:589-610  
Danese G et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:1365-1391  
Cappellari MD et al. Am J Hematol 2017;92:1068-1076

68

### Anemi og jernmangel

- WHO:
  - Kvinner: Hb 12,0 g/dL (7,45 mmol/dL), Hematokrit 36%
  - Menn: Hb 13,0 g/dL (8,07 mmol/dL), Hematokrit 39%
- ECCO konsensus vedrørende jernmangel ved IBD 2015:
  - Aktiv inflammasjon: Ferritin < 100 µg/L
  - Fravær av aktiv inflammasjon: Ferritin < 30 µg/L

69

### Klassifikasjon av Jernmangelanemi: Absolutt vs. Funksjonell Jernmangel<sup>1,2</sup>

**Absolutt jernmangel:** Lave totale jernlagre i kroppen som følge av nedsatt inntak av jern eller blødning

**Funksjonell jernmangel:** Kroppens totale jernlagre er normale eller økt, men tilgangen på jern fra jernlagrene er nedsatt og erytropesen er hemmet

- Kan oppstå som følge av inflammasjon og malignitet

1. Linder D, Skikowski A. Basics of blood management. 2nd ed. Wiley-Blackwell; New Jersey, NY; 2013.  
2. National Comprehensive Cancer Network. Cancer care chemotherapy-induced anemia. Version 3. 2018.

70

### Ulike stadier i utviklingen av jernmangelanemi

Adapted fra Dichton RR, et al. Iron therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration. 4<sup>th</sup> ed. Germany; 2008.

71

### Diagnostikk

Screening for jernmangel / jernmangelanemi ved IBD:

- Blodprøver: Hemoglobin, MCV, s-ferritin, CRP
- Hver 6-12 måned hos pasienter i klinisk remisjon og ikke tidligere fått påvist jernmangel eller jernmangelanemi.
- Hver 3 måned hvis aktiv inflammasjon

Dignais A. Journal of Crohn's and Colitis. 2015, 1-12

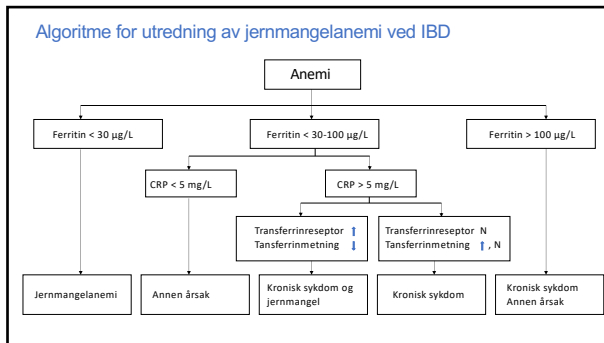
72

### Diagnostikk

Mer pålitelige analyser ved aktiv inflammasjon eller pågående jernbehandling:

- Transferrinreseptor
- Tranferrinmetning
- S-transferrinreseptor / log ferritin
- Retikulocytthemoglobin

73



74

### Jernmangelanemi: Behandlingsprinsipper

**Mål:** Normalisere hemoglobinkonsentrasjonen og gjenopprette jernlagrene samt redusere risikoen for tilbakefall

**Behandlingsalternativer** for jernmangelanemi:

- Oralt jerntilskudd
- Intravenøst jern
- Blodtransfusjon

75

### Forenklet skjema for dosering av iv jern

Hemoglobin g/dL	Kroppsvekt < 70 kg	Kroppsvekt >70 kg
10-12 kvinner	1000 mg	1500 mg
10-13 menn		
7-10	1500 mg	2000 mg

Jernmangel (mg) = [KV x (mål Hb – aktuell Hb)] x 2,4 + jernlager (500-1000)

Dignass A, Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 1-12

76

### Forenklet skjema for dosering av iv jern

Hemoglobin g/dL	Kroppsvekt < 70 kg	Kroppsvekt >70 kg
> 10	1000 mg	1500 mg
7-10	1500 mg	2000 mg

77

### Inflammatorisk tarmsykdom og metabolsk beinsykdom

AKERSHUS UNIVERSITY HOSPITAL | UiO University of Oslo

78

### Metabolsk beinsykdom og IBD

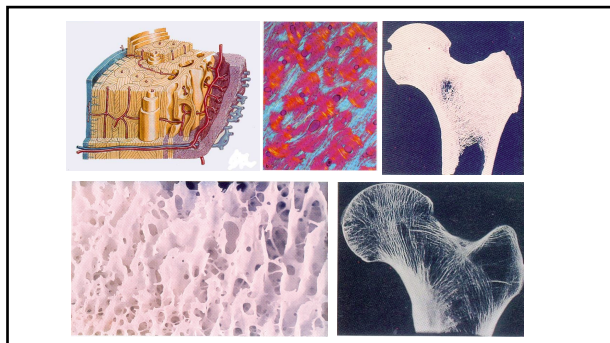
Prevalens  
- 20 – 50%

Mulige årsaker

- Kortikosteroider
- Vitamin D mangel og forstyrrelser i kalsium metabolismen
- Kjønnshormon mangler
- Røyking
- Dårlig ernæringsstatus
- Sykdomsaktivitet (inflammasjon)

Harboard M et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2016, 239-254  
Jahresen J et al. Gut, 1997;40(3):313-9.

79



80

### Osteoporose vs. osteomalaci

81

### Osteoporose

Definisjon:

- Osteoporose er en sykdom karakterisert ved nedsatt benmasse og endret mikroarkitektur, hvilket medfører redusert styrke av skjelettet og derfor økt risiko for brudd

**Z-score**  
Målt BMD – Normal BMD (alders- og kjønns matchet)  
SD av normal BMD

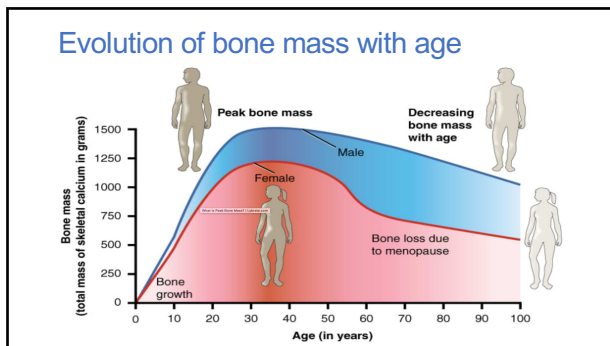
**T-score**  
Målt BMD – Normal BMD (unge voksne)  
SD av normal BMD

WHO Study Group, Geneva: WHO, 1994/WHO Technical Report Series, 843

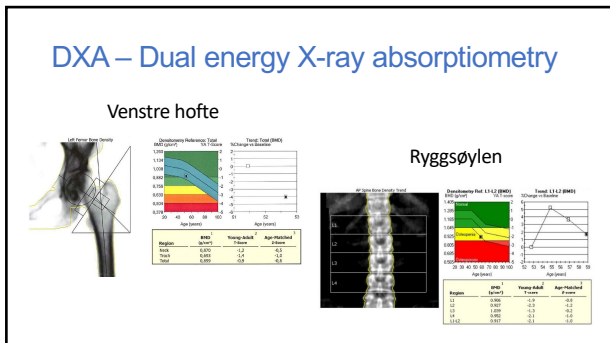
82

### Årsaker til bentap

83



84



85

Scandinavian Journal of Gastroenterology

ISSN: 0036-5521 (Print) 1502-7708 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/doi/jgaa20>

### Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a Norwegian outpatient population

Svein Oskar Frigstad, Marte Høivik, Jørgen Jahnsen, Sandra Rinne Dahl, Milada Cvancarova, Tore Grimstad, Ingrid Prytz Berset, Gert Hupperetz-Hauss, Ølstein Hovde, Roald Torp, Tomm Berriklev, Bjørn Moum & Lars-Petter Jelsness-Jørgensen

49% (200/408) pasienter hadde 25-Hydroksyvitamin D konsentrasjon <50 nmol/L

86

### Vitamin D status

#### 25-Hydroksyvitamin vitamin D

Vitamin D mangel

- < 50 nmol/L (20 ng/mL)

Vitamin D insuffisiens

- 50 - 74 nmol/L (21 and 29 ng/mL)

Normal verdi

- 75 - 250 nmol/L (30 and 100 ng/mL)

87



88