

# Bruk av TNF- $\alpha$ -antistoff ved inflammatorisk tarmsykdom

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Antistoffer mot TNF- $\alpha$  har de senere år fått økt terapeutisk anvendelse ved inflammatorisk tarmsykdom. Vi gir her en oversikt over indikasjoner, kontraindikasjoner, behandlingseffekt og bivirkninger for denne såkalte biologiske behandlingen.

**Materiale og metode.** Grunnlaget for artikkelen er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed med et skjønnsmessig utvalg artikler basert på forfatterens erfaring innen feltet.

**Resultater.** Antistoffer mot TNF- $\alpha$  har dokumentert initial effekt hos 60–70 % av pasienter med moderat til alvorlig grad av luminal og/eller fistulerende inflammatorisk tarmsykdom. Det er vist at ca. 30 % av pasientene får remisjon på kort sikt. Effekten synes å avta over tid. Det er foreløpig uklart om denne medikamentgruppen reduserer risikoen for kolektomi hos pasienter med ulcerøs kolitt. Behandlingen ser ut til å disponere noe for alvorlige infeksjoner. Det er også holdepunkter for økt risiko for malignitet. Kombinasjonsbehandling med azatioprin er utbredt og øker trolig effekten, men også risikoen for bivirkninger.

**Fortolkning.** Antistoffer mot TNF- $\alpha$  er blitt en viktig del av behandlingen av pasienter med moderat til alvorlig inflammatorisk tarmsykdom, men effekten er avtakende over tid og må vurderes nøye opp mot risiko for bivirkninger. Flere langtidsstudier imøteses.

**Tom Christian Martinsen**

*tom.christian.martinsen@stolav.no*

Avdeling for fordøyelses- og leversykdommer

Medisinsk klinikk

St. Olavs hospital

Olav Kyrres gate 17

7006 Trondheim

og

Institutt for kreftforskning og molekylær medisin

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

**Ralph Herter**

Medisinsk avdeling

Sykehuset i Kristiansund

**Jan H. Dybdahl**

**Helge L. Waldum**

Avdeling for fordøyelses- og leversykdommer

Medisinsk klinikk

St. Olavs hospital

og

Institutt for kreftforskning og molekylær medisin

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

.....

Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) er et viktig proinflammatorisk cytokin ved inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Influximab (Remicade) er et antistoff mot TNF- $\alpha$  som gis intravenøst og som ble registrert i Norge til behandling av luminal og fistulerende Crohns sykdom i 2000, og til behandling av ulcerøs kolitt i 2006. Adalimumab (Humira), et TNF- $\alpha$ -antistoff som gis som subkutan injeksjon, ble registrert for bruk ved luminal Crohns sykdom i 2007.

Risiko for bivirkninger samt høye kostnader ved bruk av disse medikamentene fordrer kontinuerlig vurdering av deres effekt og sikkerhet. Vi vil her gi en oversikt over indikasjoner, kontraindikasjoner, effekt og sikkerhet ved bruk av antistoffer mot TNF- $\alpha$  i behandlingen av inflammatorisk tarmsykdom.

## Materiale og metode

Grunnlaget for denne oversiktsartikkelen er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed. Vi har gjort et skjønnsmessig utvalg av artikler som er basert på forfatterens egne erfaringer gjennom ni års bruk av anti-TNF-behandling av til sammen ca. 80 pasienter med inflammatorisk tarmsykdom.

## Indikasjoner

Anti-TNF-behandling anses indisert ved moderat eller alvorlig inflammatorisk tarmsykdom (1) der adekvat medisinsk behandling med 5-aminosalisylsyre, steroider og/eller immunmodulerende behandling (azatioprin (Imurel)/merkaptopurin eller metotreksat) har gitt utilstrekkelig effekt eller

alvorlige bivirkninger, og der kirurgi heller ikke synes hensiktsmessig (1).

## Kontraindikasjoner

Anti-TNF-behandling er kontraindisert ved aktiv eller latent/kronisk infeksjon (som kan blusse opp, for eksempel hepatitt B- og hepatitt C-virus, hiv, herpesvirus, tuberkulose m.fl.). Det kreves spesiell årvåkenhet hva gjelder tuberkulose. Ved positiv eller usikker Mantoux' prøve før behandlingsoppstart anbefales nå Quantiferon TB Gold-blodprøve. Ved positiv prøve bør pasienten starte og helst fullføre adekvat antituberkulose medisinerings før oppstart med anti-TNF.

Kvinner i fertil alder er oppfordret til å bruke sikker prevensjon under behandlingen og i seks måneder etter at den er avsluttet. Likevel kan man i tilfeller der det er høy sykdomsaktivitet velge å gi anti-TNF-behandling før og eventuelt gjennom graviditeten. Retrospektive studier av utilsiktet eller villet bruk av influximab under graviditet har ikke kunne påvise sikker økt forekomst av fosterskade eller komplikasjoner (2), men resultatene er her noe sprikende (3).

Moderat eller alvorlig hjertesvikt regnes som kontraindisert, da anti-TNF-behandling er vist å kunne forverre tilstanden (4).

Bruk av TNF- $\alpha$ -antistoffer hos pasienter med malign sykdom er kontraindisert (1).

## Behandlingseffekt

Bruken av TNF- $\alpha$ -blokkere til behandling av inflammatorisk tarmsykdom bygger i hovedsak på resultater fra relativt få randomiserte placebokontrollerte studier (tab 1, tab 2) (5–14). Men i alle fall for Crohns sykdom er resultatene for effekt nokså sammenfallende.

I 1997 viste Targan og medarbeidere at 65 % av pasienter med moderat eller alvorlig Crohns sykdom oppnådde bedring etter en enkel infusjon med influximab, mot 17 % i placebogruppen (5). 30 % av dem som fikk

## Hovedbudskap

- TNF- $\alpha$ -blokkere viser god initial effekt hos mange og tolereres bra, men effekten avtar med tid
- Man har mindre kunnskap om risikoen for langtidsbivirkninger og spesielt om utvikling av malignitet
- Streng indikasjonsstilling er fortsatt anbefalt

**Tabell 1** Randomiserte, kontrollerte studier av effekten av anti-TNF ved inflammatorisk tarmsykdom i randomiserte placebokontrollerte studier. CDAI = Crohn disease activity index; UCSS = Ulcerative colitis symptom score; ↓ = reduksjon med

	Infliximab/adalimumab	Antall pasienter	Uker <sup>1</sup>	Inklusjonskriterium	Remisjonskriterium	Responskriterium
<b>Luminal Crohns sykdom</b>						
Targan <sup>2</sup> (5)	Infliximab × 1	108	4	CDAI 220–400	CDAI < 150	CDAI ↓ 70
Rutgeerts <sup>3</sup> (6)	Infliximab hver 8. uke	73	48	CDAI 220–400 og respondere (CDAI ↓ 70) på 1. dose	CDAI < 150	CDAI ↓ 70
Hanauer <sup>4</sup> (Accent I) (7)	Infliximab hver 8. uke	573	2/54	CDAI > 220	CDAI < 150	CDAI ↓ ≥ 70, og ≥ 25% ↓
Hanauer <sup>5</sup> (Classic I) (8)	Adalimumab uke 0 (160mg) og 2 (80 mg)	299	4	CDAI 220–450	CDAI < 150	CDAI ↓ 70
Colombel <sup>4</sup> (Charm) (9)	Adalimumab hver 2. uke	854	4/56	CDAI 220–450	CDAI < 150	CDAI ↓ ≥ 70
Sandborn (Classic II) (10)	Adalimumab hver 2. uke	55	56	I remisjon etter Classic I (8)	CDAI < 150	CDAI ↓ 70
<b>Fistulerende Crohns sykdom</b>						
Present (11)	Infliximab hver 8. uke	94	18	≥ 1 abdominal/perianal fistel	Komplett lukking	≥ 50% ↓ aktive fistler
Sands <sup>4</sup> (Accent II) (12)	Infliximab hver 8. uke	306	14/54	≥ 1 abdominal/perianal fistel	Komplett lukking	≥ 50% ↓ aktive fistler
Colombel (Charm) (9)	Adalimumab hver 2. uke	130	56	CDAI 220–450	Komplett lukking	–
<b>Ulcerøs kolitt</b>						
Rutgeerts (ACT I) <sup>6</sup> (13)	Infliximab hver 8. uke	364	8/54	Mayo-skår 6–12	Mayo-skår ≤ 2	Mayo-skår ≥ 3 og ≥ 30% ↓
Rutgeerts (ACT II) <sup>6</sup> (13)	Infliximab hver 8. uke	364	8/30	Mayo-skår 6–12	Mayo-skår ≤ 2	Mayo-skår ≥ 3 og ≥ 30% ↓
Probert (14)	Infliximab uke 0 og 2	43	6	UCSS ≥ 6 og Sigm Baron-skår ≥ 2	UCSS ≤ 2	–

<sup>1</sup> Tidspunkt for evaluering (etter induksjon/etter vedlikehold)

<sup>2</sup> Alle doseringer infliximab (5 mg, 10 mg og 20 mg/kg) statistisk betraktet som én gruppe

<sup>3</sup> Er forlengelse av Targan (5)

<sup>4</sup> Initiale ikke-respondere utelatt i statistikk for vedlikeholdseffekt

<sup>5</sup> Adalimumab 160/80 mg valgt omtalt fremfor 80/40 mg pga. bedre effekt

<sup>6</sup> ACT II som ACT I, men bare pasientene i ACT II hadde ved inklusjon vært behandlet med 5-aminosalisylsyre

aktivt medikament, var i remisjon etter fire uker. ACCENT I-studien viste at etter behandling med infliximab hver 8. uke, hadde 40% av dem med initial respons fortsatt effekt etter 54 uker, mot 21% i placebogruppen (7). Effekten var altså klart bedre enn placebo, men av dette fremgår også at mange pasienter mistet behandlingseffekt over tid (fig 1) (7). Det er viktig å legge merke til at ved presentasjon av langstidsdata er det vanlig å utelate pasientene som ikke hadde effekt initialt. Dette gjør at andel pasienter med vedvarende effekt virker høyere. I figur 1 har vi derfor tatt med alle pasienter som gikk inn i ACCENT I-studien, da vi mener at det er en mer reell fremstilling. Legg også merke til at kravet til remisjon i de fleste studier er satt til CDAI (Crohn disease activity index) < 150 (tab 1), noe som gjør at man slett ikke kan konkludere med at pasienter som angis å være i remisjon, er asymptotiske.

I 1999 (11) og 2004 (12) ble det publisert studier som viste effekten av infliximab ved fistulerende Crohns sykdom. Man fant initial respons hos 68% av pasientene som fikk aktivt medikament, sammenliknet med 26% i placebogruppen (11). Komplett tilheling av

fistler ble registrert hos 55%, mot 13% i placebogruppen (11). Ved vedlikeholdsbehandling fant man at 46% av pasientene med initial respons fortsatt hadde effekt etter 54 uker, mot 23% i placebogruppen (12). Av pasientene som initialt gikk i komplett remisjon, var denne bibeholdt hos 36% versus 19% i placebogruppen.

Infliximab ser også ut til å redusere behovet for sykehusinnleggelse og kirurgiske inngrep hos pasienter med Crohns sykdom (15).

De foreliggende studier for adalimumab ved luminal og fistulerende Crohns sykdom viser effekt på samme nivå som for infliximab (8–10) (tab 1). Det foreligger så langt ikke studier som direkte sammenlikner effekten av ulike anti-TNF-blokkere. Imidlertid er det holdepunkter for at en del av pasientene som ikke responderer på, er intolerante for eller har mistet effekten av infliximab, kan oppleve effekt av adalimumab (16).

Studier indikerer dermed at en tredel av pasientene med Crohns sykdom ikke har sikker klinisk effekt initialt, og at opptil 60% av dem med initial respons senere opplever avtakende/opphør av effekt til tross for systematisk vedlikeholdsbehandling. Imid-

lertid er det holdepunkter for økt responsrate ved stratifisering av pasienter, ved oppstart av behandling tidlig i sykdomsforløpet og ved kombinasjon med immunmodulerende medikamenter. I SONIC-studien (17) fant man at 46% av pasientene som brukte både infliximab (Remicade) og azatioprin var i remisjon etter 50 uker.

Ved ulcerøs kolitt har resultatene hittil vært mindre klare (13, 14), spesielt i spørsmålet om behandling med anti-TNF reduserer risikoen for kolektomi. Studiene ACT I og ACT II (13) viste at henholdsvis 69% og 65% av infliximabbehandlede pasienter responderte etter åtte uker, mot 37% og 29% av dem som fikk placebo (tab 1). Etter ett års behandling hadde fortsatt 40% av dem med initial effekt klinisk respons, sammenliknet med 20% av de placebobehandlede. Det ble påvist at noen pasienter med steroidrefraktær kolitt kunne unngå kolektomi på kort sikt, mens andre rapporter med færre pasienter anga usikker effekt hva gjelder risiko for kolektomi (18). Det er dermed fortsatt uklart om infliximab vil redusere antall kolektomier på lang sikt.

Vår kunnskap om når behandling hos pasienter med effekt kan avsluttes og på hvil-

**Tabell 2** Effekten av anti-TNF ved inflammatorisk tarmsykdom i randomiserte placebokontrollerte studier. Beh. = behandling, ns = ikke-signifikant

Luminal Crohns sykdom	Induksjonseffekt						Vedlikeholdseffekt					
	Remisjon			Respons			Remisjon			Respons		
	Beh. %	Placebo %	P	Beh. %	Placebo %	P	Beh. %	Placebo %	P	Beh. %	Placebo %	P
Targan <sup>1</sup> (5)	33	4	0,005	65	17	< 0,001	–	–	–	–	–	–
Rutgeerts <sup>2</sup> (6)	–	–	–	–	–	–	53	20	0,013	62	37	ns
Hanauer <sup>3</sup> (Accent I) (7)	–	–	–	58	–	–	28	15	0,007	38	16	0,0001
Hanauer <sup>4</sup> (Classic I) (8)	36	12	0,05	59	37	0,007	–	–	–	–	–	–
Colombel <sup>3</sup> (Charm) (9)	–	–	–	58	–	–	36	12	< 0,001	74	30	< 0,001
Sandborn (Classic II) (10)	–	–	–	–	–	–	79	44	< 0,05	79	72	ns
<b>Fistulerende Crohns sykdom</b>												
Present (11)	55	13	0,001	68	26	0,002	–	–	–	–	–	–
Sands <sup>3</sup> (Accent III) (12)	–	–	–	64	–	–	36	19	0,009	46	23	0,003
Colombel (Charm) (9)	–	–	–	–	–	–	33	13	0,016	–	–	–
<b>Ulcerøs kolitt</b>												
Rutgeerts (ACT I) <sup>5</sup> (13)	39	15	0,001	69	37	< 0,001	20	7	0,002	39	14	< 0,001
Rutgeerts (ACT II) <sup>5</sup> (13)	34	6	< 0,001	65	29	0,001	15	2	< 0,001	41	15	< 0,001
Probert (14)	39	30	ns	–	–	–	–	–	–	–	–	–

<sup>1</sup> Alle doseringer infliximab (5 mg, 10 mg og 20 mg/kg) statistisk betraktet som én gruppe

<sup>2</sup> Er forlengelse av Targan (5)

<sup>3</sup> Initiale ikke-respondere utelatt i statistikk for vedlikeholdseffekt

<sup>4</sup> Adalimumab 160/80 mg valgt omtalt fremfor 80/40 mg pga. bedre effekt

<sup>5</sup> ACT II som ACT I, men bare pasientene i ACT II hadde ved inklusjon vært behandlet med 5-aminosalisylsyre

ken måte, er utilstrekkelig (19). Imidlertid foreligger nå data fra STORI-studien (20), der mindre enn halvparten av pasientene som var i remisjon med kombinasjonsbehandling i minst et år fikk residiv innen et år etter seponering av infliximab. Oppløftende var det at tilnærmet alle med residiv hadde god effekt og gikk i rask remisjon etter reoppstart med infliximab.

**Bivirkninger**

*Infeksjoner*

Da TNF- $\alpha$  utgjør en del av immunsystemets forsvar mot mikroorganismer, må man ved bruk av antistoff mot TNF påregne økt infeksjonsfare. Dette er foreløpig best dokumentert for pasienter med revmatoid artritt. For disse er det i en større metaanalyse beregnet at for å få en alvorlig infeksjon er antallet behandlede (NNT) 59 for en behandlingsperiode på 3–12 måneder (21). For inflammatorisk tarmsykdom har man verken ved randomiserte placebokontrollerte studier eller ved metaanalyser (22) sikkert kunnet påvise økt infeksjonstendens sammenliknet med placebo (6, 7, 11–13). Årsaken til dette kan være at disse studiene er kortvarige, har et relativt lavt antall inkluderte pasienter og at pasientene generelt er friskere enn pasienter med samme sykdom som ikke inngår i studiene.

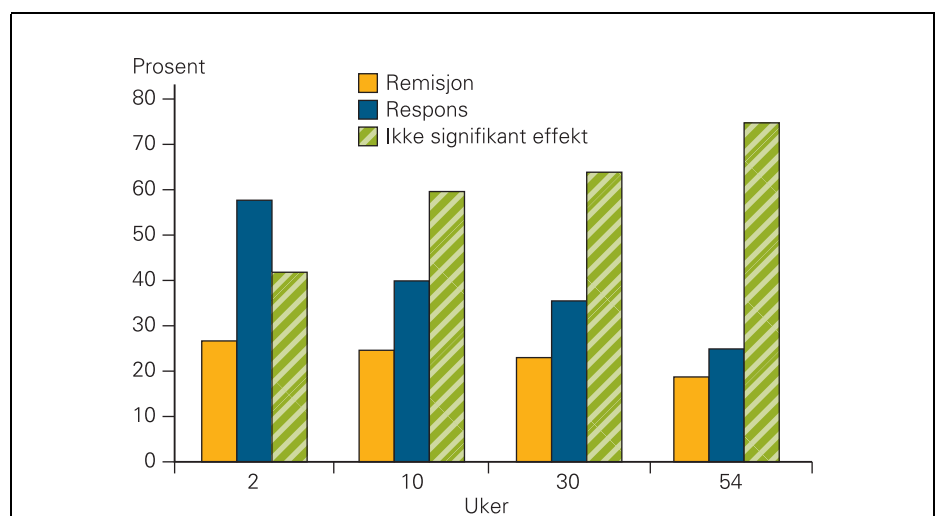
Ved gjennomgang av TREAT-registeret med 6 290 pasienter i 2004 (23) samt en nylig publisert retrospektiv studie fra Belgia med 1 400 pasienter (24) ble det heller ikke vist økt forekomst av infeksjoner hos pa-

sienter med Crohns sykdom som ble behandlet med infliximab.

Imidlertid foreligger flere retrospektive bivirkningsstudier som viser relativt høy forekomst av alvorlige, i noen tilfeller fatale, infeksjoner (25–27). Det dreier seg om bakterielle infeksjoner (spesielt pneumonier), granulomatøse infeksjoner samt opportunistiske infeksjoner (spesielt Pneumocystis-spesies og sopp) som tradisjonelt ses hos immunsupprimerte pasienter.

Da TNF- $\alpha$  er sentral i danning og opprettholdelse av granulomer, er det ikke uventet at anti-TNF-behandling øker risikoen for reaktivering av latent tuberkulose og for ekstrapulmonal sykdom (28, 29).

Det foreligger rapporter om reaktivering av stabil hepatitt B-virusinfeksjon ved behandling med anti-TNF (30). Reaktivering av herpes zoster er det vanligste virale problemet assosiert med anti-TNF-behandling (30). Risiko for influensa vet man lite om.



**Figur 1** ACCENT I-studien (7) viste at en infusjon med infliximab ga bedring hos tilnærmet 60 % av pasienter med ikke-fistulerende Crohns sykdom som hadde utilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling. Etter 54 uker med vedlikeholdsbehandling hadde ca. 25 % vedvarende respons, mens resterende (ca. 75 %) hadde mistet effekt eller aldri hatt effekt. Figuren er basert på data fra (7)

### Malignitet

I en metaanalyse fra 2006 (21) fant man økt forekomst av kreft og spesielt lymfomer ved bruk av infliximab eller adalimumab hos pasienter med revmatoid artritt hvor antall behandlede per malignitet ble beregnet til 154 for en behandlingsperiode på 6–12 måneder.

Siegel og medarbeidere (31) beregnet ut fra studier som til sammen omfattet 1 711 infliximabbehandlede pasienter med Crohns sykdom, at det kan foreligge en økning i årlig lymfominsidens på 0,2%. Tallene er dog usikre. For det første er vi fortsatt ikke klar over om Crohns sykdom i seg selv medfører økt lymfomrisiko. I disse studiene har i tillegg de fleste pasienter som utviklet lymfom også samtidig brukt azatioprin, som er kjent for å øke lymfomrisikoen per se (32). Det gjør infliximabs rolle som årsaksfaktor usikre. I et datamateriale fra Belgia var det ingen forekomst av lymfomer blant 734 pasienter etter en median behandlingstid på 43 måneder med infliximab (24).

Mest bekymringsfullt er likevel rapporter fra Food and Drug Administration (FDA) i USA om en sjelden variant av høygradig malignt hepatosplenisk T-cellelymfom som hittil har rammet et tjuetalls yngre menn behandlet med både anti-TNF og immunmodulerende medikamenter (33, 34). Dette har ført til argumentasjon for å begrense slik kombinasjonsbehandling.

Når det gjelder andre solide kreftsvulster og den generelle risikoen ved anti-TNF-behandling, finnes motstridende data. Det er her et sterkt behov for langtidsstudier. Det virker naturlig å være spesielt årvåken ved behandling av totalkolitter. Disse pasientene har etter en del år utvilsomt økt risiko for kreft i colon.

### Infusjonskomplikasjoner

Det er ikke uvanlig at pasienter angir bivirkninger i forbindelse med infusjon av infliximab. Hyppigst rapporteres akutte reaksjoner innen fire timer etter infusjonsstart, som oftest flushing, kvalme, svimmelhet, reaksjon på innstikkstedet, hodepine, kløe, dyspné eller utslett. Slike bivirkninger er rapportert hos 7–21%, hvilket er litt høyere eller på samme nivå som hos placebobehandlede (5–7, 11). Toleransen kan i de fleste tilfeller bedres ved å redusere infusjonshastighet og/eller ved profylaktisk behandling med steroider og antihistaminika. Alvorlige anafylaktiske og senallergiske reaksjoner er i praksis sjeldne, både for infliximab og adalimumab.

### Andre bivirkninger

I forbindelse med anti-TNF-behandling er det beskrevet neurologiske utfall, Guillain-Barrés syndrom samt forverring av multipel sklerose, uten at mekanismen for dette er klarlagt.

Hepatotoksisitet og cytopenier etter anti-TNF har vært rapportert, men anses å være et mindre klinisk problem. Hjertesvikt er omtalt under kontraindikasjoner. Paradok-

sale psoriasisliknende hudreaksjoner forekommer.

### Diskusjon

Behandling og oppfølging av pasienter med inflammatorisk tarmsykdom som får TNF- $\alpha$ -antistoffer er krevende. Pasientgruppen er selektert, har høy morbiditet og behandles gjerne med flere ulike medikamenter som hver for seg kan gi alvorlige bivirkninger. Dette fordrer tett oppfølging. Man må kontinuerlig vurdere om pasienten har overbevisende klinisk effekt, slik at behandling som innebærer risiko for alvorlige bivirkninger kan forsvares.

Denne såkalte biologiske behandlingen har vist seg å bli en nyttig del av behandlingen av pasienter med moderat til alvorlig inflammatorisk tarmsykdom. Effekt og toleranse på kort sikt er godt dokumentert. Studier så langt viser imidlertid at ca. en tredel av pasientene mangler klinisk effekt initialt, og hos over halvparten av pasientene med initial effekt avtar virkningen over tid. Dette ser ut til å gjelde for både luminal og fistulerende Crohns sykdom samt ved ulcerøs kolitt.

Den brede enigheten om at anti-TNF-behandling er kontraindisert ved aktiv eller latent/kronisk infeksjon, reflekterer den generelle oppfatningen om at behandlingen svekker infeksjonsforsvaret. Imidlertid er forekomst av alvorlige infeksjoner i de randomiserte placebokontrollerte studiene ikke høyere enn for placebo. Andre observasjonsstudier gir likevel holdepunkter for økt forekomst av alvorlige infeksjoner. Når anti-TNF-behandling er aktuelt, bør det også vurderes om det hos pasienten i tillegg foreligger andre risikofaktorer for infeksjoner som høy alder, malnutrisjon, komorbiditet samt bruk av andre immunhemmende medikamenter, da spesielt høye steroiddoser.

I forhold til malignitetsutvikling er det fortsatt for tidlig å konkludere med at anti-TNF er en sikker medikamentgruppe. Mest urovekkende virker forekomst av høymalignt hepatosplenisk T-cellelymfom hos unge mannlige pasienter med Crohns sykdom. Kombinasjonsbehandling med azatioprin ser ut til å øke risiko både for infeksjoner og malignitet, og denne type behandling over lang tid bør derfor begrenses.

Mange autoriteter argumenterer for bruk av anti-TNF-behandling som førstelinjehandling (topp-bunn-strategi), mens andre fortsatt er konservative (bunn-topp-strategi) og hevder at tradisjonell medisinsk behandling skal være forsøkt først. Vi mener at TNF- $\alpha$ -blokkere er et verdifullt tilskudd i behandlingen av en vanskeligstilte pasientgruppe, men at behandlingen, i påvente av konklusive langtidsstudier, bør være forbeholdt de vanskelige tilfellene der tradisjonell behandling ikke fører til målet. Det er også grunn til å understreke at kirurgi fortsatt kan være et godt alternativ hos mange med lokalisert sykdom og ved behandlingsrefraktær totalkolitt.

Vi mangler fortsatt resultater fra langtidsoppfølging vedrørende effekt og sikkerhet, og vår kunnskap om når behandlingen kan avsluttes og på hvilken måte, er utilstrekkelig (19). Det er i denne sammenheng viktig å minne om at pasienter med inflammatorisk tarmsykdom har svært lav mortalitet og dermed tilnærmet normal forventet levetid (35). Vi bør derfor ha svært lav toleranse for mortalitetsrisiko ved behandling av disse pasientene.

*Oppgitte interessekonflikter: Til deltakelse i møter og kongresser (reisetilskudd) har Tom Christian Martinsen mottatt støtte fra Schering-Plough og Abbott Norge, Jan H. Dybdahl fra Schering-Plough, Ralph Herter og Helge L. Waldum fra Abbott Norge.*

### Litteratur

- Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- $\alpha$  hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. IS-1474. Oslo: Sosial- og helsedepartementet, 2007.
- Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385–92.
- Carter JD, Ladhani A, Ricca LR et al. A safety assessment of tumour necrosis factor antagonists during pregnancy: A review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36: 635–41.
- Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133–40.
- 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; 337: 1029–35.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Targan SR et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761–9.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (Adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–33.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232–9.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan SR et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398–405.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–85.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–76.
- Probert CS, Hearing SD, Schreiber S et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998–1002.

&gt;&gt;&gt;

15. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M et al. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 91–6.
16. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. *Ann Med* 2007; 146: 829–38.
17. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. Sonic: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Journal of Crohn's and Colitis Supplements* 2009; 3: P087.
18. Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SP. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1055–60.
19. Moum B. Når kan TNF- $\alpha$ -hemmere mot inflammatorisk tarmsykdom seponeres? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1673.
20. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J-C et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients is stable remission on combined therapy with immunosuppressors: a prospective ongoing cohort study. *Digestive Disease Week 2009*. Abstrakt 931. [www.ddw.org](http://www.ddw.org) (3.12.2009).
21. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275–85.
22. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644–53.
23. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621–30.
24. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M et al. Long-term safety of Infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease. A single center cohort study. *Gut* 2009; 58: 501–8.
25. Ho GT, Mowat A, Potts L et al. Efficacy and complications of adalimumab treatment for medically-refractory Crohn's disease: analysis of nationwide experience in Scotland (2004–2008). *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 527–34.
26. Colombel JF, Loftus EV jr, Tremaine WJ et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19–31.
27. Ljung T, Karlén P, Schmidt D et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53: 849–53.
28. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098–104.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in Tuberculosis – United States, 1998 to 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 209–14.
30. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS et al. Review article: Chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 20–34.
31. Siegel CA, Hur C, Korzenik JR et al. Risks and benefits of Infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1017–24.
32. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121–5.
33. Mackey AC, Green L, Liang LC et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265–7.
34. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. [www.fda.gov/cder/aers/extract.htm](http://www.fda.gov/cder/aers/extract.htm) [13.7.2008].
35. Jess T, Loftus EV jr, Harmsen WS et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940–2004. *Gut* 2006; 55: 1248–54.

*Manuskriptet ble mottatt 26.11. 2007 og godkjent 3.12. 2009. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.*