

Granøien, Ida

Bivirkninger som fører til seponering av infliximab under vedlikeholdsbehandling hos pasienter med ulcerøs kolitt – En nasjonal registerstudie og litteraturgjennomgang

Masteroppgave i Farmasi

Veileder: Due, Michael Larsen

Mai 2021

Granøien, Ida

**Bivirkninger som fører til seponering
av infliximab under
vedlikeholdsbehandling hos pasienter
med ulcerøs kolitt – En nasjonal
registerstudie og
litteraturgjennomgang**

Masteroppgave i Farmasi
Veileder: Due, Michael Larsen
Mai 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Kunnskap for en bedre verden

FORORD

Arbeid med denne oppgaven har gitt meg innblikk i sykdommen ulcerøs kolitt, hvordan den behandles og hvilke bivirkninger pasientene opplever ved bruk av anti-TNF behandling. Dette var i begynnelsen en ukjent sykdom for meg, men oppgaven har gitt meg kunnskap som jeg kan ta med meg videre i jobben som farmasøyt.

Med et annerledes år har det til tider vært en krevende og lang prosess å skrive masteroppgave. Det har likevel vært en spennende og innholdsrik reise. Nå som jeg er ferdig med oppgaven ønsker jeg å takke noen mennesker som har bidratt og støttet meg under hele prosessen.

Først og fremst vil jeg takke veilederen min, Michael Due Larsen ved institutt for klinisk og molekylær medisin. Han hadde et ønske om et tett samarbeid med mange fysiske oppmøter, noe som ble litt vanskelig under korona. Han har likevel greid å gi meg mye veiledning og motivasjon til å skrive oppgavene under hele perioden. I tillegg har han alltid bidratt med god faglig kompetanse. Jeg vil også takke medstudent Birgitte Bjørdal som har delt både oppturer og nedturer med meg under denne perioden, samt gitt gode råd og tips til oppgaven.

Ikke minst vil jeg takke min flotte samboer, familie og venner som alltid har kommet med gode tilbakemeldinger og oppmuntrende ord. De har støttet meg gjennom hele prosessen og fått meg til å innse hvor nære målstreken er.

Nå som jeg setter et punktum for masteroppgaven og farmasistudiet, gleder jeg meg til å ta med all kunnskap og lærdom fra studiet ut i arbeidshverdagen.

Denne masteroppgaven er skrevet i artikkelformat med formål om å publiseres i Scandinavian Journal of Gastroenterology, og følger dermed ikke vanlig format for masteroppgave.

Trondheim, juni 2021

Ida Granøien

SAMMENDRAG

Intro og mål: I 1999 ble det første anti-TNF middelet godkjent av det Europeiske legemiddelbyrået (EMA) til bruk mot ulcerøs kolitt (UC). Etter den gang har den revolusjonert behandlingen, hvor den i dag står sentralt i behandlingen av pasienter med moderat til alvorlig UC. Anti-TNF middelet infliximab (IFX) tolereres generelt godt og har god dokumentert effekt på pasienter med UC. Likevel er det identifisert en rekke bivirkninger i forbindelse med behandlingen, hvor enkelte fører til seponering. Målet med denne studien er å få et overblikk over hvilke bivirkninger pasienter med UC opplever under vedlikeholdsbehandling av IFX, og deretter undersøke hvilke som fører til seponering.

Metode: Vi utførte en epidemiologisk, deskriptiv databasestudie på en uselektert studiekohort i Danmark. Pasienter med UC ble hentet fra Det danske nasjonale registeret for biologisk behandling av inflammatorisk tarmsykdom (Bio-IBD) i perioden 2016 – 2019, hvor pasientene ble fulgt opp i 12 måneder under vedlikeholdsbehandling med IFX. Det ble i tillegg gjennomført systematiske litteratursøk i PubMed i perioden september til desember 2020, for å finne relevante artikler til sammenligning.

Resultat: Fra Bio-IBD ble det til sammen inkludert 594 pasienter med UC behandlet med IFX. Totalt rapporterte 114 (19,2%) pasienter om utvikling av minst én bivirkning, hvor 13 (2,2%) endte med å seponere behandlingen. Flertallet av de som rapporterte om bivirkninger var kvinner (21,5% mot 16,9%), og bivirkninger som førte til flest seponeringer var hudplager (53,8%), leddplager (30,8%) og infeksjoner (30,8%). Fra litteraturen ble det inkludert 17 artikler som rapporterte om seponering av IFX, hvor infusjonsreaksjoner, dermatologiske- og nevrologiske plager ofte var årsak. Artiklene i litteraturen hadde et seponeringsintervall fra 0 – 50%.

Konklusjon: Pasienter med UC behandlet med IFX etter induksjonsbehandling tolererer vanligvis behandling på lang sikt, der kun et fåtall av pasientene ender med seponering som følge av bivirkninger. Både i eksisterende litteratur og vår data var dermatologiske plager den største årsaken til seponering.

ABSTRACT

Intro: In 1999, the first anti-TNF agent was approved by the European Medicines agency (EMA) for use against ulcerative colitis (UC). Since then, it has revolutionized the treatment, and today it is central to the treatment of patients with moderate to severe UC. The anti-TNF drug infliximab (IFX) is generally well tolerated and has a good documented effect on patients with UC. Nevertheless, a number of side effects have been identified in connection with the treatment, some of which lead to discontinuation. The aim of this study is to gain an overview of the side effects that patients with UC experience during maintenance treatment of IFX, and then investigate which ones lead to discontinuation.

Methods: We performed an epidemiological, descriptive database study on an unselected study cohort in Denmark. Patients with UC were obtained from the Danish National Register for Biological Treatment of Inflammatory Bowel Disease (Bio-IBD) during the period 2016 - 2019, where patients were followed up for 12 months during maintenance treatment with IFX. In addition, systematic literature searches were conducted in PubMed in the period september to december 2020, to find relevant articles for comparison.

Results: Bio-IBD included a total of 594 patients with UC treated with IFX. A total of 114 (19.2%) patients reported developing at least one adverse reaction, of which 13 (2.2%) ended up discontinuing treatment. The majority of those who reported side effects were women (21.5% versus 16.9%), and side effects that led to the most discontinuations were skin ailments (53,8%), joint complaints (30,8%) and infections (30,8%). From the literature, 17 articles were included that said something about discontinuation of IFX, where infusion reactions, dermatological and neurological disorders were often the cause. The articles in the literature had a discontinuation range from 0 - 50%.

Conclusion: Patients with UC treated with IFX after induction treatment usually tolerate long term treatment, where only a few of the patients end up discontinuing due to side effects. In the existing literature and our data, dermatological side effects were the major cause of discontinuation.

INTRO/BAKGRUNN

Ulcerøs kolitt (UC) er en inflammatorisk tarmsykdom, der pasientene er preget av kronisk inflammasjon som rammer slimhinner i kolon og rektum (1-6). Forekomsten av UC har økt betraktelig siden 1990, og i 2018 så man en forekomst på 505 tilfeller per 100 000 innbygger i Norge og 286 per 100 000 innbygger i USA (6). Den totale forekomsten er antatt å være 1,2 – 20,3 tilfeller per 100 000 personer (4). Det kliniske løpet av sykdommen varierer noe fra person til person, men er som regel preget av vekslende perioder med remisjon og perioder med tilbakefall av symptomer (5-7). Sykdomsintensitet og hvilke symptomer pasienten opplever vil kunne variere over tid og er basert på utbredelse i tarmen og alvorlighetsgrad av inflammasjon i slimhinnen (1, 3).

Da etiologien bak UC er ukjent, er det vanskelig å finne behandling som tar sikte på å kurere sykdommen (3, 6, 8). Målet med behandlingen blir dermed å indusere og opprettholde remisjon, og forbedre livskvaliteten hos pasientene (1, 6, 7). Hvilken behandling man velger er basert på sykdommens alvorlighetsgrad og hvilke områder av tarmen som er berørt (4, 7, 9). I løpet av de siste 20 årene er det kommet mange gode behandlingsalternativer mot UC (10). Den tradisjonelle behandlingen har bestått av aminosalicylsyre, kortikosteroider eller immunsuppressiv behandling (7, 9, 11). I 1999 godkjente det Europeiske legemiddelbyrået (EMA) det første anti-TNF middelet mot UC. Da de biologiske midlene kom på markedet revolusjonerte dette behandlingen, og de har siden den gang hatt en sentral rolle i behandling av pasienter med UC (12-15).

Tumornekrose faktor- α (TNF- α) er et proinflammatorisk cytokin involvert i normale inflammatoriske og immunologiske prosesser, og står sentralt i patogenesen av UC (16-21). Hos pasienter med UC finner man forhøyede verdier av TNF- α i blod, avføring og slimhinner (7). Dette skyldes at TNF- α blir frigjort som en respons av at bakterielle antigener har trengt gjennom en svekket epitelbarriere og aktivert t-celler i tarmen (6, 8, 22). TNF- α binder seg til sine reseptorer p55 og p75 (8), som blant annet fører til stimulering og rekruttering av andre proinflammatoriske cytokiner (22). Dette fører til en defekt slimhinnebarriere og en kronisk inflammasjon i endetarm og deler av eller hele tykktarmen (6, 22).

Da TNF- α står såpass sentralt i sykdomsprosessen av UC, er de biologiske midlene som tar sikte på å hemme aktiviteten til dette cytokinet blitt en viktig del av behandlingen hos pasienter med UC (8). Noen av de biologiske midlene som har effekt mot TNF- α er anti-TNF midlene infliximab (IFX) og adalimumab (ADA). IFX er et kimært humant-murint,

rekombinant monoklonalt antistoff (12, 23-25), og skiller seg noe fra ADA som er et fullt humant IgG1 antistoff (8, 11, 26). Begge de monoklonale antistoffene fungerer ved at de binder seg til fritt og membranbundet TNF- α (26). På den måten nøytraliserer de og hemmer binding til cytokinets reseptorer, og dermed stopper inflammasjonsprosessen (6, 17, 21).

Bruken av anti-TNF midler har økt med tiden, og i dag er begge anti-TNF midlene IFX og ADA godkjent til akutt – og vedlikeholdsbehandling hos pasienter med UC (1, 12).

Anti-TNF midlene tolereres generelt godt og har en god dokumentert effekt på pasienter med moderat til alvorlig UC (24, 27-29). Likevel er det identifisert en rekke bivirkninger ved bruk av IFX og ADA, noe som kan påvirke behandlingen hos pasientene (8, 13, 15). Dette kan være alt fra milde og uproblematisk, til mer plagsomme og alvorlige bivirkninger. Noen av de rapporterte bivirkningene er akutte og sene infusjonsreaksjoner, infeksjoner, dermatologiske og nevrologiske bivirkninger, malignitet og autoimmune lidelser (6, 20, 30). I de fleste tilfeller løser komplikasjonene seg av seg selv eller med lokal behandling, men i enkelte tilfeller må pasientene seponere behandlingen av anti-TNF midlene.

En bivirkning er definert av EMA som «en utilsiktet og uønsket virkning av et legemiddel» (31). Bivirkninger rapporteres og samles inn på mange ulike måter. Kliniske utprøvningsstudier (oftest randomiserte kliniske studier) er studier med hovedformål om å finne ut av et legemiddels effekt, i tillegg til sikkerhet og omsetning i kroppen. En fordel med denne metoden er at mange pasienter er inkludert hvor hyppige og vanlige bivirkninger lett oppdages. På den andre siden kan det være vanskelig å vite om en mild og vanlig plage kommer av selve legemiddelet eller om det kommer av spontane oppståtte symptomer, for eksempel hodepine. En svakhet er at deltagerne som er inkludert ofte er nøye selektert. Her blir pasienter med komorbiditet, polyfarmasi og eldre pasienter ekskludert (32). Det kan da oppstå bias hvor man får et feil bilde på hvordan legemiddelet fungerer i en bredere pasientgruppe. I tillegg inneholder metoden for få personer og studieforløpet er for kort til å oppdage langtidseffekter og mere sjeldne bivirkninger. I slike situasjoner kan et spontanrapporteringssystem være en fordel (31).

Ved spontanrapportering melder forskriver, helsepersonell eller pasienten selv inn mistenkte eller opplevde bivirkninger oppstått under behandling med et legemiddel. Fordelen med en slik metode er at når flere enkeltsaker om samme bivirkninger blir rapportert, sender dette signaler om at det kan være en sammenheng mellom legemiddelet og bivirkningen. Jo flere som melder inn den samme hendelsen, jo sterkere blir signalet og eventuelt en årsakssammenheng. På den måten kan alvorlige og/eller sjeldne bivirkninger oppdages og

undersøkes nærmere. En slik metode gir et mer korrekt bilde av bivirkninger i en hel befolkning, da alle er inkludert. Ulempen med denne metoden er at det er fare for underrapportering, da lege eller pasient selv må rapportere hendelsen. Her kan det være vanskelig å se en sammenheng mellom en ukjent bivirkning og et legemiddel. I tillegg kan det ved denne metoden være vanskelig å beregne hyppighet, og sammenligne ulike preparater og pasientgrupper (31).

Bivirkninger kan også undersøkes i epidemiologiske studier. Disse studiene kjennetegnes ved at de er observasjonelle studier som ikke gjennomfører noe intervensjon av pasientgruppen. Ved epidemiologisk metode undersøker man bivirkninger hos en gruppe pasienter som har brukt et legemiddel og sammenligner mot en kontrollgruppe som ikke har brukt legemiddelet. En svakhet ved denne metoden er konfundering som kan oppstå ved at kontrollgruppen og gruppen som får legemiddelet er ulike. Det er ofte slik at gruppen som bruker legemiddelet er sykere enn kontrollgruppen. Det kan da være vanskelig å skille mellom symptomer ved underliggende sykdom eller bivirkninger (31).

Det viktigste for epidemiologiske studier er store valide registre. Vår studie er basert på et dansk klinisk kvalitetsregister hvor man systematisk og fortløpende innhenter informasjon om pasienter med en spesifikk sykdom eller behandling registrert i datasystemer, i dette tilfellet UC-pasienter behandlet med IFX (32). Dette er mer detaljert enn pasientregisteret og det nasjonale reseptregisteret hvor man ikke får informasjon om pasientens kliniske status. I kliniske kvalitetsregistre samles det inn detaljert informasjon om kliniske observasjoner, diagnostiske prosedyrer, behandling og utfall (33). Dette gir mulighet for fullstendig og langsgående oppfølging (32).

Basert på dette blir målet med denne studien å få et overblikk over bivirkninger som oppstår etter induksjonsbehandling hos UC-pasienter behandlet med IFX, og deretter undersøke hvilke langtidseffekter som fører til at pasientene seponerer behandling. For å belyse denne problemstillingen skal det sammenlignes data fra en dansk registerdatabase og eksisterende litteratur. Er det noen bivirkninger som går igjen og er årsak til seponering, eller er det tilfeldig hva vær pasient tolerer av bivirkninger når man veier det opp mot plager av sykdommen.

MATERIALE OG METODE

For å belyse denne problemstillingen er det valgt å benytte en registerbasert kohortstudie fra Det danske nasjonale registeret for biologisk behandling av inflammatorisk tarmsykdom (Bio-IBD), i tillegg til systematisk litteratursøk som metode.

Det danske nasjonale registeret for biologisk behandling av inflammatorisk tarmsykdom

Fra Bio-IBD ble det inkludert 594 danske pasienter med UC. Pasienter ble inkludert hvis de ble behandlet med IFX og de tidligere ikke hadde mottatt biologisk behandling. Pasientene ble fulgt opp i 12 måneder etter induksjonsbehandling, hvor rapporterte bivirkninger under behandling ble rutinemessig og systematisk registrert. Pasienter ble ekskludert hvis de stoppet under induksjonsbehandling med tre infusjoner på 14 uker.

I Danmark (med en befolkning på omtrent 5,8 millioner) har alle innbyggere fri tilgang til et skattefinansiert helsesystem. Dette tillot utvikling av et populasjonsbasert studiedesign basert på en uselektert landsdekkende studiepopulasjon (34). Bio-IBD har registrert all bruk av biologisk behandling i perioden 2016 til starten av 2019. Fra databasen ble en kohort på 1921 UC- og CD-pasienter som startet med IFX-behandling i løpet av perioden 1. mars 2016 til 28. februar 2019 evaluert basert på et sett av inklusjonskriterier (35). Studiekohorten fra denne databasen ble koblet opp mot informasjon om behandling med biologiske legemidler, kirurgi og type sykdom fra Det danske nasjonale pasientregisteret (DNPR) (36). Det ble også benyttet data om konvensjonell legemiddelbehandling fra Det danske nasjonale reseptregisteret (NPR) (37) og data om dødsfall og immigrering fra Det sivile registreringssystemet (38, 39).

Databasen Bio-IBD inneholder legens kliniske score av pasientens sykdomsaktivitet; Harvey Bradshaw Index (HBI) for pasienter med CD og Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) for pasienter med UC (40). Den inneholder også data om annen pågående medisinerer for IBD, bivirkninger i forbindelse med biologisk behandling og om behandlingen med de biologiske legemidlene skal fortsette, byttes eller stoppes. Databasen Bio-IBD blir beskrevet i detalj i Larsen et al (35).

DNPR inneholder data om alle pasienter skrevet ut fra danske sykehus etter 1977, i tillegg til alle pasientbesøk etter 1994 (36). Basert på pasientens fødselsnummer inkluderer DNPR informasjon om type sykehus, avdeling, dato for innleggelse og utskrivelse, prosedyrer som er gjennomført og diagnose ved utskrivelse, basert på internasjonale klassifikasjoner av sykdommer (ICD-10). Det er obligatorisk for alle sykehus å rapportere all relevant

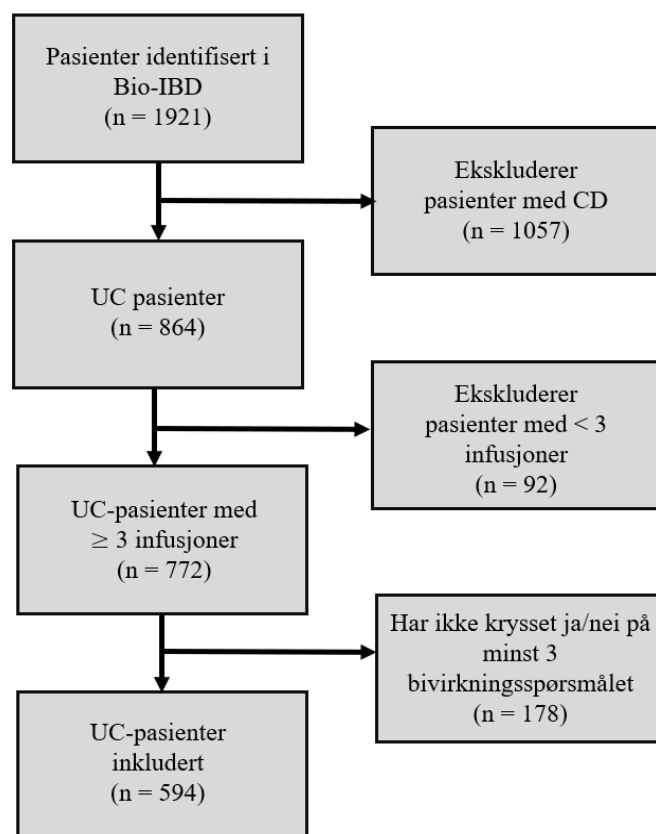
informasjon om pasientens sykdom ved utskrivelse. I Danmark blir TNF- α hemmere og interleukinhemmere kun administrert på offentlige sykehus i samsvar med statens helsetilsyn. Informasjon om biologisk behandling blir gitt av prosedyrekoder fra administrasjonsdato i pasientregisteret. Systemet tillater en fullstendig vurdering av hvert enkelt individ som mottar biologisk behandling og den assosierte konsekvensen.

Data om konvensjonell behandling (aminosalisylsyre, kortikosteroider, azatiopurin og metotreksat) for UC og CD er tilgjengelig fra NPR (37). Siden 1. januar 1995, har data om refusjon av forskrivning fra sykehus blitt tilgjengelig fra NPR, og alle apotek i Danmark sender nøkkeldata om forskrivninger fra sykehusene til databasen (37). Vi brukte et tidsvindu på 90 dager for å hente informasjon om refusjonsforskrivninger av den konvensjonelle behandlingen hos pasientene.

Statistisk analyse og mulige konfundere

Data i Bio-IBD samles inn via ett basisskjema (vedlegg 1) og ett kontrollskjema (vedlegg 2) som fylles ut av pasient i samhandling med kliniker. Basisskjema fylles ut ved oppstart av et biologisk middel og skal blant annet gi informasjon om diagnose, sykdommens kliniske manifestasjon, tidligere behandling og respons av denne, indikasjon for oppstart med biologisk behandling og valg av biologisk middel. Kontrollskjema fylles ut hver gang pasienten er på kontroll hos behandler, og gir informasjon om nåværende sykdomsaktivitet og hvordan pasienten responderer på behandlingen. Pasienten skal også fylle ut eventuelle bivirkninger, noe som gir grunnlag for denne artikkelen. Her kan pasientene rapportere hvilken bivirkning de opplever og i hvilken alvorlighetsgrad, alt fra grad 1: milde symptomer, til grad 4 og 5: livstruende og død. Pasienten skal også fylle ut om den biologiske behandlingen blir fortsatt eller avsluttet og deretter årsak til eventuell seponering.

Pasienter som ble inkludert til denne studien var førstegangsbrukere av biologisk behandling og hadde fylt ut minst tre rapporteringsskjema om bivirkninger under induksjonsbehandling. I tillegg måtte pasientene enten ha krysset av for «Ja» eller «Nei» ved spørsmål om opplevde bivirkninger under behandling (Figur 1). Pasienter ble ekskludert dersom de stoppet induksjonsbehandling med de biologiske stoffene (0-90 dager). Bivirkninger under vedlikeholdsbehandling med de biologiske midlene (91 – 365 dager) ble registrert og rapportert ved bruk av deskriptiv statistikk. En bivirkning ble kategorisert som en mulig grunn til å stoppe behandlingen dersom den ble rapportert i en periode på 60 dager før man avsluttet behandlingen.



Figur 1. Flytdiagram som viser utvelgelsesprosess av studiedeltagere fra databasen

Data om mulige konfundere ble hentet fra databasen Bio-IBD og informasjon om komedisiner ble hente fra NPR. Statistisk analyse ble gjennomført som deskriptiv statistikk for å oppsummere data; frekvenser og medianer med interkvartil intervall ble brukt som kategoriske og kontinuerlige variabler. Pasientenes vekt ble kategorisert i fire BMI grupper i henhold til WHO`s klassifiseringssystem. Sykdomsvarighet ble kategorisert fra den første rapporteringen om diagnose i NPR til oppstart med biologisk behandling, IBD-relatert kirurgi. For å klassifisere alvorlighetsgrad av sykdom og behandlingsrespons ble pasientenes sykdomsaktivitet kategorisert ved bruk av HBI/SCCAI- skår, CRP (ved uke 14) og bruk av kortikosteroider under vedlikeholdsbehandlingen (dag 91 – 365).

Godkjenning av etisk hensyn og datatilgjengelighet

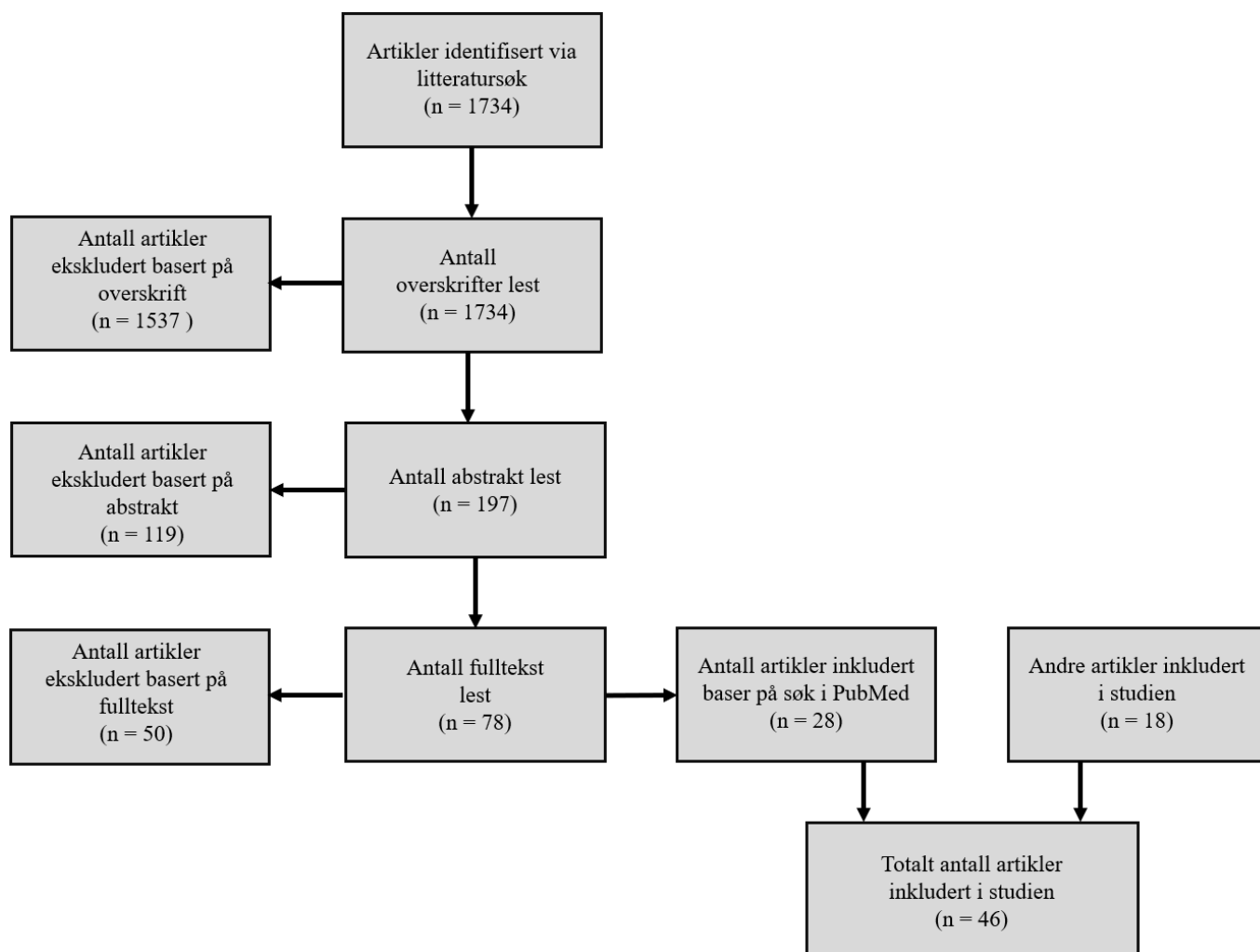
Studien følger alle gjeldende danske lover angående vitenskapelig forskning. Studien var ikke intervenserende og krevde dermed ikke direkte kontakt med pasienten eller påvirkning av pasientens behandling. Studien ble godkjent av den danske pasientsikkerhetsmyndigheten (ref MITW, jnr. 3-3013-3126/1). Bruk av databasen Bio-IBD ble tillat av Det danske beskyttelsesbyrået under den nåværende fellesmeldingen av sør-Danmark (jnr. 18/43305). Denne registerbaserte, ikke-intervenerende studien fulgte STROBE-retningslinjer (41).

Litteratursøk

Systematiske litteratursøk ble utført i National Library of Medicine, PubMed fra september til desember 2020, for å identifisere artikler som var relevant for studien. Noen av søkeordene som ble brukt var «ulcerative colitis», «inflammatory bowel disease», «anti-TNF», «biological treatment», «infliximab», «adalimumab», «side effects» og «stopped treatment». Variasjoner i søkeord og begrensninger ble gjort underveis for å finne flest mulig relevante artikler. Søkene som ble gjennomført presenteres i tabell 1. Etter et søk ble foretatt ble alle overskrifter lest, og dersom overskriften ble vurdert som relevant ble abstraktet og eventuelt fulltekst lest. Artikler som ble inkludert var artikler som omhandlet pasienter med ulcerøs kolitt behandlet med infliximab, i en alder av 18 år eller eldre. Artikler som ble ekskludert var artikler som kun omhandlet barn, gravide, andre biologiske midler enn IFX, når man skal stoppe behandling og effekt av behandling. Det ble også ekskludert artikler som kun omhandlet pasienter med CD (figur 2). Man endte til slutt med å inkludere 28 artikler fra søk gjennomført i PubMed.

Tabell 1. Litteratursøk gjennomført i PubMed.

Søkeord	Begrensninger	Antall treff/ overskrifter lest	Antall abstrakt Lest	Antall artikler inkludert
((ulcerative colitis) AND (biological medicine)) AND (side effects)	Last 10 years Humans	522	62	9
((((((((((ulcerative colitis[MeSH Terms] OR (crohn's disease[MeSH Terms])) OR (inflammatory bowel disease[MeSH Terms])) AND (anti-TNF[MeSH Terms])) OR (infliximab[MeSH Terms])) OR (adalimumab[MeSH Terms])) AND (adverse drug event[MeSH Terms])) OR (adver[MeSH Terms])) OR (side effects[MeSH Terms])) AND (cessation of treatment[MeSH Terms])) OR (treatment discontinuation[MeSH Terms]))	Last 10 years	9	5	3
((((((((((ulcerative colitis) AND (tnf alpha)) OR ("biological treatment")) OR (infliximab)) OR (adalimumab)) AND (side effects)) AND (stopped treatment)) OR ("stopped treatment") AND ((humans[Filter] AND (danish[Filter] OR english[Filter] OR norwegian[Filter])))) NOT (osteoporosis AND ((humans[Filter] AND (danish[Filter] OR english[Filter] OR norwegian[Filter])))) NOT (rheumatoid arthritis AND ((humans[Filter] AND (danish[Filter] OR english[Filter] OR norwegian[Filter])))) NOT (psoriasis AND ((humans[Filter] AND (danish[Filter] OR english[Filter] OR norwegian[Filter])))) AND ((humans[Filter] AND (danish[Filter] OR english[Filter] OR norwegian[Filter])))) NOT (methotrexate AND ((humans[Filter] AND (danish[Filter] OR english[Filter] OR norwegian[Filter])))) AND ((humans[Filter] AND (danish[Filter] OR english[Filter] OR norwegian[Filter]))	Humans Danish English Norwegian NOT: Osteoporosis Rheumatoid arthritis Psoriasis Methotrexate	659	39	4
(((((ulcerative colitis) AND (adalimumab)) OR (infliximab)) AND (side effects)) AND (stopped treatment)) NOT (rheumatoid arthritis)) NOT (psoriasis)	NOT: Psoriasis Rheumatoid arthritis	99	15	0
(adverse drug reactions) AND ((infliximab) OR (adalimumab)) AND ((inflammatory bowel disease) OR (ulcerative colitis))	Ingen	445	76	12



Figur 2. Flytdiagram som viser utvelgelsesprosess av artikler som ble inkludert fra litteratursøk.

RESULTAT

I løpet av tre måneder ble totalt 594 pasienter (293 kvinner og 301 menn) med UC inkludert til studien fra Bio-IBD. Deres karakteristikk er nærmere beskrevet i tabell 2. Kvinnene hadde i gjennomsnitt en sykdomsvarighet på 78,86 måneder før den biologiske behandlingen ble startet opp, sammenlignet med mennene som hadde et gjennomsnitt på 70,82 måneder.

Flertallet av pasientene mottok komedisinering ved oppstart av den biologiske behandlingen, hvor de fleste ble behandlet med aminosalisylsyre (kvinner: 234, 79,9%, menn: 232, 77,1%). En stor andel av pasientene ble også behandlet med kortikosteroider ved oppstart, hvor man så en betydelig nedgang etter induksjonsbehandling (14 uker) med biologiske behandling (henholdsvis 217 til 109 kvinner og 206 til 105 menn). Etter induksjonsbehandling med IFX var det kun 31 kvinner (10,6%) og 30 menn (10,0%) som fremdeles hadde aktiv sykdom.

Tabell 2. Deskriptiv karakteristikk av pasienter med ulcerøs kolitt som begynner med IFX

Karakteristikk	Kvinne (N = 293)	Mann (N = 301)
Sykdomsvarighet (mnd før oppstart med anti-TNF)		
Gjennomsnitt [SD]	79,86 [\pm 98.53]	70,82 [\pm 98.35]
Median [IQR]	42 [10 – 112]	25 [5 – 102]
BMI, N (%)		
<18,5, N (%)	110 (37,54)	111 (36,9)
18,5 – 25, N (%)	64 (21,8)	82 (27,2)
25 - 30, N (%)	28 (9,6)	30 (10,0)
>30, N (%)	17 (5,8)	9 (3,0)
Komedisinering ved oppstart, N (%)		
Aminosalisylsyre:		
Nei	59 (20,1%)	69 (22,9%)
ja	234 (79,9%)	232 (77,1%)
Azatioprin:		
Nei	212 (72,4%)	194 (64,5%)
Ja	81 (27,6%)	107 (35,5%)
Metotreksat:		
Nei	291 (99,3%)	299 (99,3%)
Ja	2 (0,7%)	2 (0,7%)
Kortikosteroider		
Nei	76 (25,9%)	95 (31,6%)
Ja	217 (74,1%)	206 (68,4%)
Komedisinering etter induksjonsbehandling *		
Kortikosteroider:		
Nei	184 (62,8%)	196 (65,1%)
Ja	109 (37,2%)	105 (34,9%)
Aktiv sykdom etter induksjonsbehandling *		
Nei	170 (58,0%)	158 (52,5%)
Ja	31 (10,6%)	30 (10,0%)

*Induksjonsbehandling = 14 uker

I tabell 3 er det fremstilt en oversikt over hvilke bivirkninger pasientene har rapportert i forbindelse med vedlikeholdsbehandlingen av IFX. Totalt rapporterte 21,5% kvinner og 16,9% menn om bivirkninger i forbindelse med behandlingen. De vanligste rapporterte bivirkningene var leddplager og hudplager hvor totalt 44 (7,4%) av pasientene utviklet leddplager og 42 (7,1%) utviklet en form for hudplager. På den andre siden var det ingen menn som rapporterte om anafylaktisk reaksjon, mens kun 4 kvinner rapporterte om infusjonsreaksjoner og anafylaktiske reaksjoner. Av de 114 pasientene som utviklet bivirkninger var det kun 6 (5,3%) som utviklet en alvorlig bivirkning, hvor alle disse var kvinner.

Tabell 3. Antall pasienter som rapporterte om bivirkninger i forbindelse med IFX-behandling

Bivirkninger	Kvinne (N = 293)	Mann (N = 301)	Total (N = 594)
Totalt antall pasienter rapportert med bivirkninger, N (%)			
Nei	230 (78,5%)	250 (83,1%)	480 (80,8%)
Ja	63 (21,5)	51 (16,9%)	114 (19,2%)
Infusjonsreaksjoner, N (%)			
Nei	61 (20,8%)	50 (16,6%)	112 (18,9%)
1 – 3	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,3%)
4 – 5	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,2%)
Anafylaksi, N (%)			
Nei	61 (20,8%)	51 (16,6%)	112 (18,9%)
1 – 3	2 (0,7%)	0 (0%)	2 (0,3%)
4 – 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dyspne, N (%)			
Nei	60 (20,5%)	50 (16,6%)	110 (18,5%)
1 – 3	2 (0,7%)	1 (0,3%)	3 (0,5%)
4 – 5	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,2%)
Leddplager, N (%)			
Nei	31 (10,6%)	39 (13,0%)	70 (11,8%)
1 – 3	29 (9,9%)	12 (4,0%)	41 (6,9%)
4 – 5	3 (1,0%)	0 (0%)	3 (0,5%)
Infeksjon, N (%)			
Nei	54 (18,4%)	44 (14,6%)	98 (16,5%)
1 – 3	9 (3,1%)	8 (2,7%)	17 (2,9%)
4 – 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hudplager, N (%)			
Nei	37 (12,6%)	33 (11,0%)	70 (11,8%)
1 – 3	26 (8,9%)	18 (5,3%)	44 (7,4%)
4 – 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nevrologiske komplikasjoner, N (%)			
Nei	57 (19,5%)	49 (16,3%)	106 (17,8%)
1 – 3	6 (2,0%)	2 (0,7%)	8 (1,3%)
4 – 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Andre, N (%) *			
Nei	31 (11,6%)	29 (9,6%)	60 (10,1%)
1 – 3	28 (9,6%)	22 (7,3%)	50 (8,4%)
4 – 5	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,2%)

1 – 3: Milde bivirkninger, 4 – 5: Alvorlige bivirkninger/død

** Se tabell 5*

Totalt rapportert 114 (19,2%) pasienter om bivirkninger i forbindelse med vedlikeholdsbehandling av IFX, hvor 13 (2,2%) pasienter måtte seponere behandlingen grunnet en bivirkning (tabell 4). Tabell 5 gir full oversikt over hvilke bivirkninger som er blitt rapportert som årsak til seponering og i hvilken alvorlighetsgrad. I tillegg gir tabellen en

oversikt over antall pasienter som velger å seponere eller fortsette behandlingen, til tross for den opplevde bivirkningen.

Tabell 4. Antall pasienter som opplever minst en bivirkning og som velger å fortsette eller seponere behandling med IFX.

Opplevde bivirkninger			
Seponerte behandling	Nei, N (%)	Ja, N (%)	Totalt, N (%)
Nei, N (%)	476 (80,1)	101 (17,0%)	577 (97,1%)
Ja, N (%)	4 (0,7%)	13 (2,2%)	17 (2,9%)
Totalt, N (%)	480 (80,8%)	114 (19,2%)	594 (100%)

Tabell 5. Antall pasienter som rapporterer om en spesifikk bivirkning og utfallet av situasjonen – seponere eller fortsette behandlingen.

Bivirkning	Stopp, N	Ikke stopp, N
Dyspné	Grad 4-5: 1	Grad 1-3: 4
Leddplager	Grad 1-3: 2 Grad 4-5: 2	Grad 1-3: 38 Grad 4-5: 2
Infeksjoner	Grad 1-3: 4	Grad 1-3: 13
Hudplager	Grad 1-3: 7	Grad 1-3: 37
Nevrologiske komplikasjoner	Grad 1-3: 1	Grad 1-3: 7
Andre		
Hårtap	Grad 1-3: 1	Grad 1-3: 3
Virale infeksjoner	0	Grad 1-3: 1
Hetetokter	0	Grad 1-3: 1
Hodepine	0	Grad 1-3: 9
Kramper	0	Grad 1-3: 1
Abdominalsmarter	0	Grad 1-3: 2
Kvalme	0	Grad 1-3: 8
Leverpåvirkning	Grad 1-3: 2	Grad 1-3: 1
Hjertebank	0	Grad 1-3: 1
Søvnløshet	0	Grad 1-3: 1
Depresjon	0	Grad 1-3: 1
Svimmelhet	0	Grad 1-3: 1
Svette	0	Grad 1-3: 1
Lymfeknuter	0	Grad 1-3: 1
Uspesifikk bivirkning	Grad 1-3: 1	Grad 1-3: 2
Tunn/munn – plager	0	Grad 1-3: 1
Trøtthet	Grad 1-3: 1	Grad 1-3: 14
Forkjølelse/influensa	0	Grad 1-3: 3
Røde øyne	0	Grad 1-3: 1
Tørre slimhinner	0	Grad 1-3: 1

Litteratursøk

Det ble til sammen inkludert 17 artikler som sa noen om seponering av IFX ved behandling av pasienter med UC. Årsaker til seponering som oftest går igjen er dermatologiske plager, infusjonsreaksjoner, infeksjoner og nevrologiske komplikasjoner. I tillegg nevnes det pasienter som seponerer grunnet leddplager og leverplager. Hvilke artikler som er inkludert og årsak til seponering er vist i tabell 6.

Tabell 6. Resultat fra systematisk litteratursøk for pasienter med ulcerøs kolitt behandlet med IFX

Studie	Studiedesign	N	Diagnose (N, %) og legemiddel	Seponerte N (%)	Seponeringsårsak N (%)
George LA et al., 20ad (29)	Retrospektiv studie	521 (18 utvikler psoriasis)	UC: 2 (12%) CD: 16 (88%) IFX, ADA, CZP	9 av 18 (50%)	Ser spesifikt på dermatologiske plager Psoriasis: 9 (50%)
Afzali et al., 2014 (42)	Retrospektiv studie	1004 (27 utvikler psoriasis)	UC: 256 (25,5%) CD: 748 (74,5%) IFX, ADA, CZP	7 av 27 (25,9%)	Ser spesifikt på dermatologiske plager Psoriasis: 7 (25,9%)
Cullen, G. et al., 2011 (43)	Retrospektiv studie	30	UC: 6 (20%) CD: 24 (80%) IFX, ADA, CZP	9 av 30 (30%)	Ser spesifikt på dermatologiske plager Psoriasis: 9 (30%)
Andrade, P. et al., 2018 (19)	Retrospektiv observasjons-Studie.	732	UC: 122 (16,7%) CD: 610 (83,3%) IFX og ADA	10 av 732 (1,4%)	Ser spesifikt på dermatologiske plager Infeksjoner: 3 (0,4%) Psoriasis: 2 (0,3%) Hudkreft: 4 (0,5%) Andre: 1 (0,1%)
Hellström, A. E. et al., 2016 (20)	Prospektiv tverrsnittsstudie	118	UC: 59 (50%) CD: 54 (45,8%) IBDU: 5 (4,2%) IFX	0 (0%)	Ser spesifikt på dermatologiske plager
Shelton, E. et al., 2015 (15)	Retrospektiv studie	48	UC: 16 (33,3%) CD: 32 (66,7%) IFX og ADA	14 av 48 (29,2%)	Ser spesifikt på leverpåvirkning ALAT-forhøyning: 9 (18,8%) Annet: 5 (10,4%)
Checkley, L. A. et al., 2019 (17)	Retrospektiv studie	796	UC: 246 (31%) CD: 550 (69%) IFX	9 av 796 (1,1%)	Ser spesifikt på akutte og forsinkede IR Infusjonsreaksjoner (IR): 9 (1,1%)
Steenholdt, C. et al., 2011 (23)	Retrospektiv studie	315	UC: 97 (30,8%) CD: 218 (69,2%) IFX:	25 av 315 (8%)	Ser spesifikt på IR Infusjonsreaksjoner: 25 (8%)

Macaluso, F. S. et al., 2019 (16)	Retrospektiv studie	760	UC: CD: IBDU IFX, ADA, golimumab	16 av 760 (2,1)	Ser spesifikt på LLR Lupus-lignende reaksjon (LLR): 16 (2,1%)
O'Donnell et al., 2011 (44)	Retrospektiv studie	271	UC: 70 (25%) CD: 201 (74%) IFX	47 av 271 (17,3%)	Akutte infusjonsreaksjoner: 25 (9,2%) Forsinkede reaksjoner: 9 (3,3%) Infeksjoner: 5 (1,8%) Demyelinisering: 2 (0,7%) Malignitet: 4 (0,4%) Kolonperforasjon: 1 (0,4%) Alveolitt: 1 (0,4%) Subdeltoid bursitt: 1 (0,4%) Retinal venetrombose: 1 (0,4%)
Schultheiss, J. P. D. et al., 2019 (13)	Retrospektiv studie	529	UC: 121 (22,9%) CD: 408 (77,1%) IFX, ADA, golimumab	63 av 529 (11,9%)	De vanligste årsakene til seponering var: Allergiske reaksjoner: 18 (3,4%) Infeksjoner: 11 (2,1%) Dermatologiske komplikasjoner: 9 (1,7%) Nevrologiske komplikasjoner: 7 (1,3%) Leddplager: 5 (0,9%) Malignitet: 8 (1,5%)
Baki, E. et al., 2015 (27)	Retrospektiv studie	72	UC: 72 (100%) IFX, ADA, begge	15 av 72 (20,8%)	Alvorlig artralgi: 2 (2,8%) Alvorlig artralgi og myalgi: 1 (1,4%) Dermatose: 1 (1,4%) Nevrologiske komplikasjoner: 1 (1,4%) Hepatitt: 2 (2,8%) Alvorlig anafylaktisk reaksjon: 3 (4,1%) Allergisk reaksjon: 2 (2,8%) Akutt abscessing pyelonefritt: 1 (1,4%) Hodgkin lymfom: 1 (1,4%) Hyppige infeksjoner i øvre luftveier: 1 (1,4%)

Zabana, Y. et al., 2010 (24)	Prospektiv studie	152	UC: 24 (15,8%) CD: 121 (79,6%) IBDU: 7 (4,6%) IFX	14 av 152 (9,2%)	Immunogene lidelser: 8 (5,3%) Lupuslignende reaksjoner: 1 (0,7%) Psoriasis: 2 (1,3%) Aortitt: 1 (0,7%) Død: 1 (0,7%)
Fidder, H. et al., 2009 (25)	Retrospektiv studie	734	UC: 137 (18%) CD: 597 (80%) IBDU: 9 (1%) IFX	23 av 734 (3,1%) 46 av 734 (6,3%) er man usikre på om skyldes bivirkning eller tap av respons	Akutte infusjonsreaksjoner: 19 (2,6%) Forsinkede reaksjoner: 46 (6,3%) (usikre på årsak – bivirkning eller tap av respons) Demyelinisering: 1 (0,1%) Optisk nevritt: 1 (0,1%) Dermatologiske bivirkninger: 2 (0,3%)
Lees, C. W. et al., 2009 (45)	Retrospektiv studie	202	UC: 42 (20,8%) CD: 157 (77,7%) Cøliaki: 3 (1,5%) IFX	19 av 202 (9,4%)	Akutte infusjonsreaksjoner: 11 (5,4%) Forsinkede reaksjoner: 7 (3,5%) Demyelinisering: 1 (0,5%)
Rutgeerts, P. et al., 2005 (12)	Placebo-kontrollert studie	484	UC: 484 (100%) IFX	28 av 484 (5,8%)	Ikke spesifisert: 25 (5,8%)
Mourad, A. A. et al., 2015 (18)	Retrospektiv studie	336	UC: 61 (18,2%) CD: 275 (81,8%) IFX	15 av 336 (4,5%)	Ikke spesifisert: 15 (4,5%)

UC = ulcerøs kolitt, CD = crohns sykdom, IBDU = uklassifisert IBD, IR = infusjonsreaksjoner,

LLR = Lupuslignende reaksjoner, ADA = adalimumab, IFX = infliximab, CZP = certolizumab pegol,

DISKUSJON

Selv om anti-TNF midlene er relativt trygge og har god effekt, så har disse midlene en bivirkningsprofil som kan føre til at en liten andel av de eksponerte utvikler alt fra milde til mere alvorlige og livstruende bivirkninger, og dermed må seponere behandlingen (5, 30). I litteraturen så man at antall pasienter som seponerte behandling med ett anti-TNF middel grunnet bivirkninger spredte seg i et intervall på 0% - 50%, hvor man fant en median på 9,4%. Dette er en høyere andel seponerte enn observasjoner fra vår studie, hvor 114 (19,2%) opplevde minst en bivirkning og kun 13 (2,2%) endte med å seponere behandlingen. Noe av grunnen til at man ser en gjennomsnittlig høyere seponeringsprosent i litteraturen sammenlignet med funn i vår studie kan skyldes studienes inklusjons- og eksklusjonskriterier, noe som kommer godt frem ved infusjonsreaksjoner.

En av de mest rapporterte bivirkningene i forbindelse med behandling av IFX er infusjonsreaksjoner. Reaksjonene kan være av typen akutte (innen 24 timer) eller forsinkede (24 timer til 14 dager etter infusjon), og oppstår som regel under induksjonsbehandling (30). I vår registerstudie inkluderte vi kun pasienter som hadde gjennomført induksjonsbehandling med det biologiske stoffet (0 – 90 dager), da formålet med vår studie var å undersøke bivirkninger på lengre sikt. Det var dermed kun 3 (0,51%) som rapporterte om infusjonsreaksjoner og 2 (0,34%) som rapporterte om anafylaktisk reaksjon under vedlikeholdsbehandlingen, hvor ingen av pasientene måtte seponere behandlingen. En lik trend ser vi i den retrospektive studien av Schultheiss et al hvor ingen av de 529 deltagerne seponerte grunnet infusjonsreaksjoner. Årsak til dette kan være at også her blir pasienter med oppfølgingstid mindre enn 12 måneder ekskludert. I de aller fleste artiklene i litteraturen er det ikke blitt gjort forskjell på pasienter som seponerer under induksjonsbehandling eller vedlikeholdsbehandling. Her ser man derfor at 1,1% til 12,5% av pasientene seponerte grunnet infusjonsreaksjoner (13, 17, 23, 25, 27, 44, 45). Dette er en årsak til at man ser en høyere gjennomsnittlig seponeringsprosent i litteraturen sammenlignet med våre resultater.

Da IFX hemmer immunforsvaret er infeksjoner en bivirkning man kan forvente dukker opp når som helst under behandlingen. I Bio-IBD utviklet 17 (2,9%) pasienter en form for infeksjon hvor 4 (0,7%) endte med å seponere behandlingen. I studiene av Schultheiss et al med 529 deltagere så man like observasjoner hvor henholdsvis 2,1% endte med å seponere behandlingen (13). Alle studiene i litteraturen som rapporterte om infeksjon som seponeringsårsak har en retrospektiv metode. Det kan dermed være vanskelig å si om behandlingen var årsak til bivirkningen eller om annen sykdom var inn i bildet. Dette kan

være en årsak til at studien av O'Donnell et al med 271 deltagere viser tre ganger så stor seponeringsprosent som i vår studie (2,2% mot 0,7%) (44), og studien av Baki et al med kun 72 deltagere viser en seponeringsprosent på 2,7%.

En annen grunn til at noe av litteraturen viser en høyere seponeringsprosent er fordi enkelte ser spesifikt på en bestemt bivirkning, og har inkludert pasienter basert på om de utvikler denne bivirkningen eller ikke. Dette ser man blant annet i artiklene av George et al, Afzali et al og Cullen et al som kun inkluderer pasienter som utvikler en form for dermatologisk komplikasjon (29, 42, 43). Disse artiklene viser henholdsvis at 50% (29), 25,9% (42) og 30% (43) av pasientene seponerer behandlingen grunnet dermatologiske plager. Slike resultater kan være av interesse da man får innblikk i hvor mange som seponerer av en bestemt plage, men det kan være vanskelig å sammenligne med funn fra Bio-IBD da man ikke får et reelt bilde av en helt uselektert studiekohort. I Bio-IBD var det totalt 44 (7,4%) pasienter som utviklet en form for hudplager under vedlikeholdsbehandling av IFX. Selv om alle var innen kategori 1-3 i alvorlighetsgrad, var det likevel 7 (7 av 594, 1,2%) som måtte seponere behandlingen. Dermatologiske plager er en mye beskrevet bivirkning og ser man samlet på all litteratur unntatt de nevnt over, ser man en lik trend i litteraturen som man gjør i våre funn, hvor man får en median på 1,4% [0% - 1,7%] pasienter som seponerer behandling (13, 19, 20, 24, 25, 27). En annen faktor som kan være årsak til det store spekteret i antall seponerte [0% - 50%] er sammensetningen av studiepopulasjonen. Man har sett at det kvinnelige kjønn og tidligere/nåværende røyking øker risikoen for å utvikle dermatologiske plager under behandling av anti-TNF midler. Dette kan man også se i vår studie hvor flertallet av de som utviklet dermatologiske plager var kvinner (26 mot 18), selv med et lite flertall av menn i studien. I tillegg er det viktig å ta i betraktning om pasienten tidligere har vært disponert for dermatologiske plager eller er arvelig disponert. Dette er informasjon vi ikke har i vår data, og det er dermed ikke tatt høyde for. Det kan likevel være av interesse for å se hvor mange som faktisk utvikler en dermatologisk plage av IFX. Hvilke pasienter som seponerer eller ikke grunnet en bivirkning kan også ha en sammenheng med hvor syke pasientene er av sykdommen. Å seponere behandling kan ha alvorlige konsekvenser for en UC-pasient, da dette kan forverre sykdommen. Man må dermed ofte gjøre en nytte/risikovurdering mellom bivirkningene og effekten av legemiddelet (42). Av den grunn kan det tenkes at enkelte pasienter forsetter behandlingen til tross for plagene.

Leddplager var en av de mest rapporterte bivirkningene i Bio-IBD, hvor totalt 44 (7,4%) (32 kvinner og 12 menn) pasienter utviklet en form for leddplager, og 4 (0,7%) endte med å

seponere behandlingen. I litteraturen er det få artikler som tar for seg pasienter som seponerer grunnet leddplager, noe som er merkelig med tanke på funn i denne studien. I den retrospektive artikkelen til Fidler et al som strakk seg over 14 år, var det ingen som utviklet leddplager, selv med en stor kohort på 734 pasienter. Det er likevel noe usikkert hvordan informasjon om bivirkninger er hentet inn, noe som kan være årsak til en eventuell underrapportering. De få artiklene i litteraturen som rapportere om leddplager viser noe lik trend som denne studie. I den retrospektive studien av Baki et al med 72 deltagere, var det 2 (2,8%) som seponerte grunnet alvorlig artralgi, samt en pasient (1,4%) som seponerte grunnet alvorlig artralgi og myalgi (27), mens i studien av O'Donnell et al rapporterte én pasient om seponering grunnet subdeltoid bursitt (0,4%) (44). I studien av Schultheiss et al seponerte 5 av 529 deltagere (0,9%) grunnet leddplager (13). Her som ved dermatologiske bivirkninger er det flere kvinner enn menn som utvikler leddplager. Dette ser man også i vår studie (10,9% kvinner mot 3,9% menn).

Andre bivirkninger som er verdt å trekke frem er neurologiske komplikasjoner og leverpåvirkning. 6 kvinner og 2 menn (1,3%) utviklet en neurologisk komplikasjon, hvor 1 (0,2%) endte med seponering, mens 2 (0,3%) måtte seponere grunnet leverpåvirkning. Litteraturen viser noe av den samme trenden ved neurologiske komplikasjoner (13, 25, 27, 44, 45). I de retrospektive studiene av O'Donnell et al (271 deltagere) og Fidler et al (734 deltagere) endte henholdsvis 2 (0,7%) og 2 (0,3%) pasienter med å seponere grunnet neurologiske komplikasjoner. I den retrospektive studien til Scultheiss et al seponerte 63 av 529 (11,9%) behandling grunnet bivirkninger hvor 54 (85,7%) var kvinner. Her endte 7 (1,3%) med å seponere grunnet en neurologisk komplikasjon. Dette er en noe høyere prosent enn resultat fra denne studien, noe som kan skyldes at studien inkluderer pasienter behandlet med både infliximab, adalimumab og golimumab. Man vet da ikke sikkert om en lik studie med kun IFX-behandlede pasienter ville fått en lik seponeringsprosent. I den retrospektive studien av Baki et al med kun 72 deltagere seponerte 1 (1,4%) grunnet neurologiske komplikasjoner og 2 (2,8%) grunnet leverpåvirkning (27). Shelton et al studerte spesifikt på utvikling av leverpåvirkning ved anti-TNF behandling, noe som kan være en årsak til at hele 9 av 48 (18,8%) seponerte av den grunn (15). Andre bivirkninger som førte til seponering i vår studie var dyspne (0,2%), hårtap (0,2%) trøtthet (0,2%) og en med uspesifikk bivirkning (0,2%). Ingen av disse bivirkningene er blitt nevnt i litteraturen som seponeringsårsak. Motsatt er det to artikler i litteraturen som har tatt for seg lupuslignende reaksjoner (16, 24) og to artikler som har tatt for seg hjerteproblem som seponeringsårsak (24, 44).

Det kan være flere årsaker til at funn i litteraturen er ulik fra funn i databasen, blant annet valg av metode. I denne studien er det brukt en epidemiologisk, deskriptive databasestudie på en uselektert nasjonal studiekohort. En styrke med denne metoden er at man ikke gjør en direkte intervensjon av studiepopulasjonen, og man i motsetning til en klinisk studie inkluderer alle pasienter med UC i Danmark, både unge, eldre, syke og komorbiditet, noe som gjør at det ikke oppstår seleksjonsbias (35). Dette gjør at man får et mere reelt syn på hvilke bivirkninger som oppstår under behandling med IFX og hvilke man må seponere av. Som nevnt tidligere kan det være vanskelig å få svar på dette i de studiene som kun inkluderer pasienter som utvikler en bestemt bivirkning (15-17, 19, 20, 23, 29, 42, 43). I disse studiene vil man naturlig få en høyere prosent med seponerte pasienter sammenlignet med annen litteratur og vår studie, hvor fokuset ligger i hvilke bivirkninger som oppstår under behandling hos en uselektert studiekohort.

Kliniske kvalitetsdatabaser gjør det mulig å gjennomføre populasjonsbaserte studier av store kohorter med komplett data og fullstendig oppfølging. I vår studie ble det i en periode på 3 år inkludert 594 pasienter, hvor hver pasient ble fulgt opp i 12 måneder. Oppfølging av en så stor studiekohort over en så lang periode gjøre våre funn troverdige, da man får mulighet til å undersøke mer sjeldne bivirkninger og langtidseffekter av legemiddelet. Det kan diskuteres hvor troverdig funn fra artikkelen til Baki et al er som gikk over 3 år, men kun bestod av 72 deltagere. Til å ha så få studiedeltagere var dette en av artiklene med høyest seponeringsprosent, med 20,8% (27). En lik andel deltagere som seponerer behandling vil utgjøre en større prosentandel når størrelsen på studiekohorten er liten. Det ville dermed vært en fordel om studien bestod av flere studiedeltagere, slik at resultater var enklere å sammenligne og funn hadde blitt mere troverdig. I vår studie så man ikke økt forekomst av malignitet under behandling med IFX. Det kan tenkes at en studieperiode på 1-3 år er for lite for å oppdage en slik bivirkning. I studiene til O`donnell og Schultheiss som gikk over 10 og 6 år, var det henholdsvis 0,4% og 1,5% som seponerte grunnet malignitet (13, 44). I studien til O`donnell var det to pasienter som utviklet karsinom i lungene. Begge var eldre enn 60 år og røykere, noe som kan være en årsak til utviklingen av kreft. I tillegg var det en pasient som utviklet kreft i tarmen, som trolig kan skyldes betennelse og alvorlighetsgrad av sykdom ved manglende effekt av IFX. Det er dermed viktig å se på pasientspesifikke egenskaper og mulige konfundere før man trekker en mulig kobling mellom IFX-behandling og utvikling av malignitet.

Det meste av litteraturen inkludert i denne studien er av typen epidemiologisk studie hvor man har registrert bivirkninger retrospektivt. En ulempe med denne metoden er at man ofte ikke ser på årsakssammenheng. Det kan dermed være vanskelig å si for sikkert om bivirkningene skyldes behandlingen eller om det er en konfundering inn i bildet. En annen ulempe ved å se retrospektivt på noe er at man kan glemme ting som har skjedd i fortiden, og dermed medføre recalbias eller registreringsbias. I dette tilfellet kan informasjonsskeivhet ha oppstått i måten data er blitt samlet inn på. Mange av studiene i litteraturen har samlet inn data via pasientjournaler (15, 19, 20, 25, 27, 45, 46). Her kan det tenkes at opplysninger i journalene er mangelfulle, da en mulig sammenheng mellom behandling og bivirkning den gang ikke var relevant, eller at ting er blitt overrapportert uten at det faktisk har en sammenheng med legemiddelet. Pasientjournaler kan styrkes ved å kobles opp med annen datainnsamling. En styrke med vår studie er at vi har hentet inn data om hvert enkelt individ via mange ulike registre, i tillegg til data fra Bio-IBD. Dette gjør at man får full oversikt over pasientens sykdom, behandling, bivirkninger og utfall. Denne metoden vil være mere troverdig sammenlignet med studien til Checkley et al med hele 796 deltagere, hvor pasientene selv måtte rapportere inn sene infusjonsreaksjoner (17). Det kan dermed ha forekommet en underrapportering, noe som kan være årsak til at artikkelen skiller seg ut med kun 9 (1,1%) seponerte pasienter. For å bli inkludert i studien til Afzali et al, måtte også her pasienter selv rapportere inn om psoriasisutbrudd (42). Selvrapportering krever mye av pasienten selv og kan være stor årsak til registreringsbias. En underrapportering kan også ha forekommet i artikkelen til Hellström et al med ingen seponerte, hvor sykepleiere ble bedt om å rapportere eventuelle kutane plager ved å tegne å skrive ned notaer på ark (20). Dette kan ha ført til rapporteringsskjevhet ved at notatene kan ha vært vanskelig å tolke i tillegg til at skjulte utbrudd på kroppen, som på hode og rygg, ikke er blitt tatt med.

Pasienter inkludert i vår studie ble fulgt nøye opp gjennom hele perioden ved at de jevnlig var på kontroll og måtte svare på kontrollskjema (vedlegg 2). Ved at pasientene måtte svare «Ja» eller «Nei» ved spørsmål om opplevde bivirkninger og utfall av situasjonen fikk vi tall på både pasienter som opplevde bivirkninger, men også de som ikke opplevde bivirkninger i forbindelse med behandlingen. Vi er den eneste studien som har fått tall på antall pasienter som ikke opplever bivirkninger. Dette er med på å styrke vår studie, da vi har kontroll på en eventuell underrapportering, i tillegg til at det gir oss mulighet til å regne en relativ risiko for utvikling av bivirkninger i forbindelse med IFX-behandling. En svakhet er likevel at man ikke har full kontroll på hvilken bivirkning som faktisk førte til seponering, da en pasient kan ha

rapportert inn flere bivirkninger. Fra Bio-IBD var det 13 (2,2%) pasienter som seponerte, mens det var rapportert inn 22 årsaker til seponering. Det er dermed vanskelig å si konkret hvilken bivirkning som førte til at pasienten seponert behandlingen, eller om det var en samlet vurdering av plagene. En annen svakhet med denne studien er at det kan være vanskelig å sammenligne funn fra litteraturen med funn fra Bio-IBD, da det er få artikler i litteraturen som kun inneholder pasienter med UC. I de fleste artiklene er det både UC- og CD-pasienter inkludert, hvor CD-pasientene gjerne er i stort overtall. Man skal også stille seg kritisk til om IFX er årsak til alle seponeringene i litteraturen da mange av artiklene også inkluderer pasienter behandlet med ADA. Det var ikke alltid mulig å skille hvilken pasient som seponerte og under hvilken behandling, noe som gjør det vanskelig å trekke en konklusjon basert på vårt forskningsspørsmål.

KONKLUSJON

Denne studien viser at pasienter behandlet med IFX etter induksjonsbehandling, vanligvis tolererer behandling på lang sikt, hvor kun et fåtall av pasientene ender med seponering som følge av bivirkninger. De bivirkningene som enkelte pasienter utvikler har som oftest en mild alvorlighetsgrad (1-3), som lar seg behandle lokalt eller går over av seg selv. Ser man bort i fra infusjonsreaksjoner kan man konkludere med at dermatologiske plager er den største årsaken til seponering blant pasientene. Infeksjoner var som forventet også en stor årsak til seponering både i litteraturen og i vår studie. I forhold til eksisterende litteratur avviker vår studie ved at leddplager var en av de hyppigste årsakene til seponering, mens i litteraturen var nevrologiske komplikasjoner en bivirkning som ofte gikk igjen. Denne studien viser også at det er noen kjønnsforskjeller, hvor kvinner har større tendens til å utvikle bivirkninger sammenlignet med menn. Kvinner er også mest utsatt for seponering når det kommer til dermatologiske bivirkninger og leddplager.

Da vi har unngått recal- og seleksjonsbias i vår metode å samle inn data på, mener vi denne studie gir et mere reelt bilde av hvilke bivirkninger som oppstår og hvilke som fører til seponering under vedlikeholdsbehandling av IFX. I fremtiden burde det likevel gjennomføres flere registerbaserte studier av UC-pasienter behandlet med IFX og andre anti-TNF midler for å få mer data om emnet. Det kan også være en fordel å utføre studier i en lengre tidsperiode, slik at langtidseffekter som malignitet og lupuslignende reaksjoner også kan studeres nærmere.

KILDER

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70.
2. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113-22.
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
4. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis(). *Dis Mon*. 2019;65(12):100851.
5. McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(3):223-40.
6. Rawla P, Sunkara T, Raj JP. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: current trends and future perspectives. *J Inflamm Res*. 2018;11:215-26.
7. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
8. Caviglia R, Boskoski I, Cicala M. Long-term treatment with infliximab in inflammatory bowel disease: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(5):617-32.
9. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-84.
10. Ashton JJ, Green Z, Kolimarala V, Beattie RM. Inflammatory bowel disease: long-term therapeutic challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(11):1049-63.
11. Armuzzi A, Pugliese D, Nardone OM, Guidi L. Management of difficult-to-treat patients with ulcerative colitis: focus on adalimumab. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:289-96.
12. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76.
13. Schultheiss JPD, Brand EC, Lamers E, van den Berg WCM, van Schaik FDM, Oldenburg B, et al. Earlier discontinuation of TNF- α inhibitor therapy in female patients with inflammatory bowel disease is related to a greater risk of side effects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(4):386-96.
14. Hemperly A, Vande Castele N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(8):929-42.
15. Shelton E, Chaudrey K, Sauk J, Khalili H, Masia R, Nguyen DD, et al. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(10):972-9.
16. Macaluso FS, Sapienza C, Ventimiglia M, Renna S, Cottone M, Orlando A. Lupus-like reactions in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-TNFs are insidious adverse events: data from a large single-center cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(9):1102-6.
17. Checkley LA, Kristofek L, Kile S, Bolgar W. Incidence and Management of Infusion Reactions to Infliximab in an Alternate Care Setting. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):855-62.
18. Mourad AA, Boktor MN, Yilmaz-Demirdag Y, Bahna SL. Adverse reactions to infliximab and the outcome of desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(2):143-6.
19. Andrade P, Lopes S, Gaspar R, Nunes A, Magina S, Macedo G. Anti-Tumor Necrosis Factor- α -Induced Dermatological Complications in a Large Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2018;63(3):746-54.
20. Hellström AE, Färkkilä M, Kolho KL. Infliximab-induced skin manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(5):563-71.
21. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3.

22. Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;30(1):1-10.
23. Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen O, Brynskov J, Ainsworth MA. Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(1):51-8.
24. Zabana Y, Domènech E, Mañosa M, Garcia-Planella E, Bernal I, Cabré E, et al. Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(5):553-60.
25. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. 2009;58(4):501-8.
26. Seo GS, Chae SC. Biological therapy for ulcerative colitis: an update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13234-8.
27. Baki E, Zwickel P, Zawierucha A, Eehalt R, Gotthardt D, Stremmel W, et al. Real-life outcome of anti-tumor necrosis factor α in the ambulatory treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(11):3282-90.
28. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, Pedersen N, Mortensen C, Jess T, et al. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(11):1212-7; quiz 176.
29. George LA, Gadani A, Cross RK, Jambaulikar G, Ghazi LJ. Psoriasiform Skin Lesions Are Caused by Anti-TNF Agents Used for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60(11):3424-30.
30. Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, Smith SCL, Iacucci M, Moran GW, et al. Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):664-80.
31. Legemiddelhåndboka
https://www.legemiddelhandboka.no/G5/Bivirkninger_og_legemiddeloverv%C3%A5king (mai 2021)
32. Sørensen HT, Pedersen L, Jørgensen J, Ehrenstein V. Danish clinical quality databases - an important and untapped resource for clinical research. *Clin Epidemiol*. 2016;8:425-7.
33. Nørgaard M, Johnsen SP. How can the research potential of the clinical quality databases be maximized? The Danish experience. *J Intern Med*. 2016;279(2):132-40.
34. Christiansen T. Organization and financing of the Danish health care system. *Health Policy*. 2002;59(2):107-18.
35. Larsen L, Jensen MD, Larsen MD, Nielsen RG, Thorsgaard N, Vind I, et al. The Danish National Registry for Biological Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Epidemiol*. 2016;8:607-12.
36. Schmidt M, Schmidt SA, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol*. 2015;7:449-90.
37. Pottegård A, Schmidt SAJ, Wallach-Kildemoes H, Sørensen HT, Hallas J, Schmidt M. Data Resource Profile: The Danish National Prescription Registry. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):798-f.
38. Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Public Health*. 2011;39(7 Suppl):22-5.
39. Schmidt M, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish Civil Registration System as a tool in epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(8):541-9.
40. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43(1):29-32.
41. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
42. Afzali A, Wheat CL, Hu JK, Olerud JE, Lee SD. The association of psoriasiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):480-8.

43. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11-12):1318-27.
44. O'Donnell S, Murphy S, Anwar MM, O'Sullivan M, Breslin N, O'Connor HJ, et al. Safety of infliximab in 10 years of clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(7):603-6.
45. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho GT, Forsythe RO, Marquez L, et al. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(3):286-97.
46. Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Rác I, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Ulcerative Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice. *J Crohns Colitis.* 2016;10(1):26-30.

VEDLEGG

Vedlegg 1. Basisskjema

Databasen for Biologisk Behandling af Inflammatoriske Tarmsygdomme (BIOIBD)

Gældende fra november 2016

Basisskema Der henvises til "Datadefinitioner for Biologisk behandling af inflammatoriske tarmsygdomme (BIOIBD)" for specifikation af registreringen på www.kcks-vest.dk .		<i>Patient label</i>
Diagnose	<input type="checkbox"/> Colitis ulcerosa (DK51.0-51.9) <input type="checkbox"/> Crohns sygdom (DK50.0-50.9) <input type="checkbox"/> IBD-unclassified Diagnose dato d d m m å å	
Tidligere biologisk behandling	<input type="checkbox"/> Biologisk naiv <input type="checkbox"/> Skift i igangværende biologisk behandling <input type="checkbox"/> Tidligere biologisk behandling	
Valg af biologisk lægemiddel	<input type="checkbox"/> Infliximab <input type="checkbox"/> Adalimumab <input type="checkbox"/> Golimumab <input type="checkbox"/> Certolizumab <input type="checkbox"/> Natalizumab <input type="checkbox"/> Vedolizumab <input type="checkbox"/> Andet, angiv _____	
Dato for start af biologisk behandling	 d d m m å å	
Klinisk manifestation	<i>Udfyldes kun for Colitis ulcerosa (DK51.0-51.9) og IBD-unclassified:</i> <input type="checkbox"/> Svær akut UC <input type="checkbox"/> Kronisk aktiv UC <input type="checkbox"/> Pouchitis	
	<i>Udfyldes kun for Crohns sygdom (DK50.0-50.9):</i> <input type="checkbox"/> Fistulerende CD <input type="checkbox"/> Luminal CD	
	<input type="checkbox"/> Ekstraintestinal manifestation af IBD <input type="checkbox"/> Arthropati <input type="checkbox"/> Uveitis <input type="checkbox"/> Erythema nodosum <input type="checkbox"/> Pyoderma gangrenosum <input type="checkbox"/> Andet, angiv _____	
Indikation for start af biologisk behandling	<input type="checkbox"/> Aktiv sygdom <input type="checkbox"/> Recidivprofylakse	
Respons på tidligere behandling	Steroid: <input type="checkbox"/> Ikke relevant <input type="checkbox"/> Utilstrækkelig effekt <input type="checkbox"/> Intolerant <input type="checkbox"/> Aktivt fravalgt <input type="checkbox"/> dependens Budesonid <input type="checkbox"/> Ikke relevant <input type="checkbox"/> Utilstrækkelig effekt <input type="checkbox"/> Intolerant <input type="checkbox"/> Aktivt fravalgt <input type="checkbox"/> dependens 5-ASA/SASP <input type="checkbox"/> Ikke relevant <input type="checkbox"/> Utilstrækkelig effekt <input type="checkbox"/> Intolerant <input type="checkbox"/> Aktivt fravalgt AZA/6-MP: <input type="checkbox"/> Ikke relevant <input type="checkbox"/> Utilstrækkelig effekt <input type="checkbox"/> Intolerant <input type="checkbox"/> Aktivt fravalgt MTX: <input type="checkbox"/> Ikke relevant <input type="checkbox"/> Utilstrækkelig effekt <input type="checkbox"/> Intolerant <input type="checkbox"/> Aktivt fravalgt Antibiotika: <input type="checkbox"/> Ikke relevant <input type="checkbox"/> Utilstrækkelig effekt <input type="checkbox"/> Intolerant <input type="checkbox"/> Aktivt fravalgt Ernæringsterapi: <input type="checkbox"/> Ikke relevant <input type="checkbox"/> Utilstrækkelig effekt <input type="checkbox"/> Intolerant <input type="checkbox"/> Aktivt fravalgt Andet: <input type="checkbox"/> Ikke relevant <input type="checkbox"/> Utilstrækkelig effekt <input type="checkbox"/> Intolerant <input type="checkbox"/> Aktivt fravalgt Angiv andet _____	
Højde	_____ cm	

Vedlegg 2. kontrollskjema

<p>Kontrollskema – colitis ulcerosa / uklassificeret IBD</p> <p>Der henvises til "Datadefinitioner for Biologisk behandling af inflammatoriske tarmsygdomme (BIOIBD)" for specifikation af registreringen på www.kcks-vest.dk.</p>	<p>Patient label</p>
<p>Kontrol dato</p>	<p>_____</p> <p>d d m m å å</p>
<p>Bivirkninger siden sidste besøg</p> <p>Grad 1: Asymptomatisk eller milde symptomer; klinisk eller diagnostisk observation; Behandling ikke indiceret.</p> <p>Grad 2: Minimal, lokal eller non-invasiv indgriben indiceret.</p> <p>Grad 3: Svær eller medicinsk signifikant men ikke umiddelbart livstruende; behov for hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold.</p> <p>Grad 4: Livstruende; behov for hasteindgreb</p> <p>Grade 5: Død</p>	<p><input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja</p> <p>Hvis ja</p> <p>Injektionssmerter: <input type="checkbox"/> Grad 1 <input type="checkbox"/> Grad 2 <input type="checkbox"/> Grad 3 <input type="checkbox"/> Grad 4 <input type="checkbox"/> Grad 5</p> <p>Infusionsreaktion: <input type="checkbox"/> Grad 1 <input type="checkbox"/> Grad 2 <input type="checkbox"/> Grad 3 <input type="checkbox"/> Grad 4 <input type="checkbox"/> Grad 5</p> <p>Anafylaksi: <input type="checkbox"/> Grad 1 <input type="checkbox"/> Grad 2 <input type="checkbox"/> Grad 3 <input type="checkbox"/> Grad 4 <input type="checkbox"/> Grad 5</p> <p>Dyspnø: <input type="checkbox"/> Grad 1 <input type="checkbox"/> Grad 2 <input type="checkbox"/> Grad 3 <input type="checkbox"/> Grad 4 <input type="checkbox"/> Grad 5</p> <p>Ledgener: <input type="checkbox"/> Grad 1 <input type="checkbox"/> Grad 2 <input type="checkbox"/> Grad 3 <input type="checkbox"/> Grad 4 <input type="checkbox"/> Grad 5</p> <p>Infektion: <input type="checkbox"/> Grad 1 <input type="checkbox"/> Grad 2 <input type="checkbox"/> Grad 3 <input type="checkbox"/> Grad 4 <input type="checkbox"/> Grad 5</p> <p>Hudgener: <input type="checkbox"/> Grad 1 <input type="checkbox"/> Grad 2 <input type="checkbox"/> Grad 3 <input type="checkbox"/> Grad 4 <input type="checkbox"/> Grad 5</p> <p>Neurologiske: <input type="checkbox"/> Grad 1 <input type="checkbox"/> Grad 2 <input type="checkbox"/> Grad 3 <input type="checkbox"/> Grad 4 <input type="checkbox"/> Grad 5</p> <p>Andre: <input type="checkbox"/> Grad 1 <input type="checkbox"/> Grad 2 <input type="checkbox"/> Grad 3 <input type="checkbox"/> Grad 4 <input type="checkbox"/> Grad 5</p> <p>Angiv andre bivirkninger: _____</p>
<p>Fortsat biologisk behandling</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Skift</p> <p>Hvis nej eller skift</p> <p><input type="checkbox"/> Remission <input type="checkbox"/> Operation <input type="checkbox"/> Bivirkninger <input type="checkbox"/> Patientønske <input type="checkbox"/> Infektion</p> <p><input type="checkbox"/> Graviditet <input type="checkbox"/> Cancer <input type="checkbox"/> Ophør af effekt <input type="checkbox"/> Projekt <input type="checkbox"/> Manglende effekt</p> <p><input type="checkbox"/> Andet Angiv _____</p>
<p>Simple Clinical Colitis Activity Index</p>	<p>.</p>
<p>Antal afføringer</p>	<p>Dag:</p> <p><input type="checkbox"/> 0: 0 - 3 gange</p> <p><input type="checkbox"/> 1: 4 - 6 gange</p> <p><input type="checkbox"/> 2: 7 - 9 gange</p> <p><input type="checkbox"/> 3: > 9 gange</p> <p>Nat:</p> <p><input type="checkbox"/> 0: Ingen</p> <p><input type="checkbox"/> 1: 1 - 3 gange</p> <p><input type="checkbox"/> 2: 4 - 6 gange</p>
<p>Afføringstrang</p>	<p><input type="checkbox"/> 0: Kan holde sig</p> <p><input type="checkbox"/> 1: Stærk øget trang</p> <p><input type="checkbox"/> 2: Her og nu trang (imperios)</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Kan ikke holde sig (inkontinens)</p>

Blod i afføring		<input type="checkbox"/> 0: Ingen <input type="checkbox"/> 1: Spor <input type="checkbox"/> 2: Jævnligt <input type="checkbox"/> 3: Hver gang
Almentilstand		<input type="checkbox"/> 0: God/tilfredsstillende <input type="checkbox"/> 1: Ikke helt tilfredsstillende <input type="checkbox"/> 2: Dårlig <input type="checkbox"/> 3: Meget dårlig <input type="checkbox"/> 4: Rædsom
Komplikationer		<input type="checkbox"/> Arthropati (ledsygdom) <input type="checkbox"/> Uveitis (regnbuehindebetændelse) <input type="checkbox"/> Erythema nodosum (knuderosen) <input type="checkbox"/> Pyoderma gangrenosum (dyb sårdannelse i huden)
Samlet score		Udregnes automatisk _____
SHS	Sværhedsgrad af symptomer	<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"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ingen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Værst tænkelig
	Påvirkning af daglig aktiviteter	<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"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ingen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Svært nedsat funktion
	Bekymring over sygdom	<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"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ingen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Konstant
	Alment velbefindende	<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"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Godt 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Rædselsfuldt
Global Assessment <i>Klinikerens vurdering</i>		<input type="checkbox"/> 1: Ingen aktivitet <input type="checkbox"/> 2: Let aktivitet <input type="checkbox"/> 3: Moderat aktivitet <input type="checkbox"/> 4: Svær aktivitet
Graviditet og amning		Gravid <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Ammer <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej
Vægt		Vægt _____ kg
Biologisk behandling		Præparat: _____ mg givet ____; ordination mg pr legemsvægt ____ behandlingsinterval ____ uge
Anden medicin anvendt siden sidste kontrolbesøg og anden samtidig IBD medicin		<input type="checkbox"/> Steroid: <input type="checkbox"/> Lokalt <input type="checkbox"/> systemisk <input type="checkbox"/> Budesonid: <input type="checkbox"/> 5-ASA/SASP: <input type="checkbox"/> Lokalt <input type="checkbox"/> systemisk <input type="checkbox"/> AZA/6-MP: <input type="checkbox"/> MTX: <input type="checkbox"/> Antibiotika: <input type="checkbox"/> Ernæringsterapi: <input type="checkbox"/> Andet: Angiv _____

