

GUT HEALTH

SCIENTIFIC NEWSLETTER



Nr 3 2022

MÅNADENS REDAKTÖR



LINA VIGREN

MD, PhD

VD på GHP
Gastro Center Skåne

Nu väntar härliga sommartider och kanske lite välbehövlig vila för er alla. Bifogar lite lästips till hängmattan soliga dagar eller till att krypa upp i soffan med under regniga dagar.

Trevlig sommar!

Lina Vigren



GUT HEALTH
LEGACY, COMMITMENT, INNOVATION



Nya epidemiologiska data från USA på mikroskopiska koliter

CLIN GASTROENTEROL HEPATOL. 2022 MAY;20(5):1085-1094. THE EPIDEMIOLOGY OF MICROSCOPIC COLITIS IN OLMTSTED COUNTY, MINNESOTA: POPULATION-BASED STUDY FROM 2011 TO 2019 JUNE TOME ET AL.

Nya epidemiologiska data mellan 2011–2019 från Olmsted County i Minnesota som under lång tid publicerat återkommande epidemiologiska studier. 268 patienter med nydiagnostiserad mikroskopisk kolit identifierades. Medianåldern var 64 år och 77% var kvinnor. Incidensen var 25,8/100 000 där lymfocy-

tär kolit (LK) stod för 15,8 och kollagen kolit (KK) för 9,9 per 100 000 invånare. Högre ålder och kvinnligt kön var riskfaktorer som identifierades. Incidensen var stabil under perioden. Prevalensen beräknades till 246,2/100 000 (146,1 och 100,1 respektive för LK och KK) vilket var högre än vid tidigare mätningar.

KOMMENTAR

Under en längre period har vi nu kunnat följa incidensen för mikroskopisk kolit. Vi har tidigare även sett att det finns en nord/syd gradient med en högre incidens i norr och att incidensen verkade stabiliseras. Dessa nya data bekräftar detta och i Minnesota har incidensen legat stabilt under hela perioden. Detta är kanske ett tecken på att sjukdomen nu är så pass känd och att man lärt sig ta biopsier vid koloskopier på alla patienter med diarré så färre missas. Den höga incidensen och prevalensen visar dessutom åter på att mikroskopisk kolit är en vanlig förekommande variant på inflammatorisk tarmsjukdom som bör beaktas hos patienter med diarré, inte minst då det dessutom finns goda behandlingsmöjligheter och en stor påverkan på livskvaliteten hos dessa patienter vid aktiv sjukdom.

Biologiska läkemedel under graviditet

CLIN GASTROENTEROL HEPATOL. 2022 JAN;20(1):74-87.E3. BIOLOGICS FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND THEIR SAFETY IN PREGNANCY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OLE HAAGEN NIELSEN ET AL.

Biologiska läkemedel används allt mer rutinmässigt hos gravida kvinnor med inflammatorisk tarmsjukdom och i denna artikel har man gjort en sammanställning av kunskapsläget på området just nu genom att sammanfatta 48 artiklar med erfarenhet från 6963 graviditeter. Man såg en poolad prevalens vid gravida kvinnor med biologisk behandling låg på samma nivå som för annan graviditet avseende tidig abort (8%), för tidig födsel (9%), låg födelsevikt hos barnet (8%),

medfödda missbildningar (1%) och dödfödda (0%). Vedolizumab (4 studier) och Ustekinumab (2 studier) hade i en subgrupp av studier möjligen en lite högre risk för just tidig abort (17 och 18% respektive) som observandum medan anti TNF poolat låg på 7%. Fortsatt anti TNF användning under tredje trimestern fann man i denna sammanställning statistiskt inte var associerat med någon högre risk för förtidig födsel, låg födelsevikt eller medfödda missbildningar.

KOMMENTAR

Ibland glömmer vi bort de risker som finns vid en vanlig graviditet även i välutvecklade länder som Sverige inte minst då vi är kända ute i världen för väldigt låg förlossningsmortalitet och låg andel graviditetskomplikationer. Vi oroar oss kanske däremot oftare för vad som händer när vi behandlar våra IBD patienter under deras graviditet därför är studier och sammanställningar som denna så viktiga. ►



► forts KOMMENTAR

Författarna visa i sin metaanalys att biologisk behandling hos de kvinnor med inflammatorisk tarmsjukdom som kräver detta, inte medför någon statistisk ökad risk under graviditeten. Avgörande är istället sjukdomsaktiviteten och krävs behandling så kan det vara säkrare med biologisk behandling än att gå med obehandlad inflammation samt viktigt att man väljer biologisk behandling där det finns säkerhetsdata enligt författarna.

Denna systematiska genomgång och metaanalysen visar att negative medicinska händelser under graviditeten hos kvinnor som exponeras för anti TNF inte är större än i befolkningen. Nyare biologiska (VDZ vedolizumab och UST, ustekinumab) hade lite avvikande resultat vid subanalyser så här bör man vara lite försiktig och invänta mer data. Författarna konstaterade också att det krävs mer data även kring de nya perorala biologiska läkemedel där man har väldigt lite information då dessa läkemedel är så nya.

Tidigare studie har visat att avbruten anti TNF före v 24 under graviditeten ökar risken för sjukdomsåterinsjuknande men resultaten av denna metaanalys stödjer nu att man om man behöver kan fortsätta anti TNF hela graviditeten och att det enligt deras bedömning är säkert och utan koppling till för tidig födsel, låg födelsevikt eller medfödda missbildningar.

Levermanifestationer vid IBD

J PHYSIOL PHARMACOL. 2021 OCT;72(5). CURRENT APPROACH TO HEPATOBILIARY MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. K MAJCHRAK ET AL.

Inflammatorisk tarmsjukdom, både UC och CD, har en koppling till extraintestinala manifestationer (EIM) från flera organområden. I denna sammanställning fokuserar man på de hepatobiliära. Till exempel primär scleroserande kolangit (PSC), primär biliär kolangit

(PBC), gallsten, autoimmuna hepatit, NAFLD, hepatit B och C, samt medicinrelaterad hepatotoxitet och ger en kort och lättläst översikt av de hepatobiliära extraintestinala manifestationerna vid IBD.

KOMMENTAR

De olika inflammatoriska tarmsjukdomarna är olika starkt kopplade till extraintestinala hepatobiliära manifestationer. Författarna konstaterar att ulcerös kolit (UC) är lite mer associerad med PSC, de IgG4 associerade och PBC medan leverabscesser, leveramyloidos och gallstenar (särskilt efter ileocekalresektion) är lite mer kopplade till Crohns sjukdom än UC även om prevalensen och incidensen av komplikationerna är högst olika för de olika tillstånden. Portal ventrombos, NAFLD, hepatit B och C har ungefär lika stark koppling till båda subtyperna. Det finns även medicinassocierad hepatotoxitet vid till exempel metotrexat, tiopuriner (inte sällan pga reducerad TPMT aktivitet) och en del biologiska behandlingar så man bör regelbundet monitorera leverprover avseende funktion och aktivitet hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom enligt författarna.



Nya ECCO guidelines avseende terapibehandling vid UC

J CROHNS COLITIS. 2022 FEB 23;16(2):179-189. ECCO GUIDELINES ON THERAPEUTICS IN ULCERATIVE COLITIS: MEDICAL TREATMENT. RAINE T ET AL.

Författarna konstaterar i dessa nya guidelines att 5-ASA dos på >2g/dag ska användas för att inducera remission hos patienter med mild-moderat aktiv ulcerös kolit (UC). Lokal 5-ASA dos på rektalt på ≥ 1 g/dag föreslås för remissionsinduktion av aktiv distal kolit samt en kombination av oral och topikal 5-ASA är mer effektiv än bara oral behandling för remission hos vuxna UC patienter med åtminstone rektosigmoidal utbredning. Nytt är att kolonutsöndrad kortikosteroider rekommenderas för remissionsinduktion hos patienter med mild-moderat UC. Tiopuriner rekommenderas fortsatt som möjlig monoterapi för remissionsinduktion och 5-ASA ≥ 2 g/dag för underhållsbehandling vid UC liksom topikal 5-ASA som

underhållsbehandling vid distal UC.

Nu har nyare läkemedel såsom tofacitinib och ustekinumab kommit med och dessa rekommenderas för remissionsinduktion hos patienter med moderat till svår UC när man fått inadekvat svar eller intolerans på annan konventionell behandling. Däremot anser gruppen att det just nu finns för lite evidens för eller emot att rekommendera läkemedelsmonitorering för att förbättra kliniska utfallet. Vedolizumab rekommenderas över adalimumab för underhållsbehandling vid moderat till svår UC och tofacitinib finns nu med på rekommendationslistan för underhållsbehandling vid UC för patienter som fått remissionsinduktion med detta läkemedel.

KOMMENTAR

Del 1 av 2 av nya uppdaterade evidensbaserade guidelines från ECCO. Denna del fokuserar på medicinsk behandling vid ulcerös kolit. Innehåller ovan återgivna och mycket annat matnyttigt. Av värde för varje kliniker som följer och behandlar patienter med ulcerös kolit. Uppdaterade ECCO guidelines avseende medicinsk behandling vid ulcerös kolit.

[Finns med fri access att läsa här](#)

Nya ECCO guidelines avseende akut svår UC och kirurgisk behandling vid UC

ECCO GUIDELINES ON THERAPEUTICS IN ULCERATIVE COLITIS: SURGICAL TREATMENT. J CROHNS COLITIS. 2022 FEB 23;16(2):179-189. SPINELLI A ET AL.

Detta är den andra delen av två evidensbaserad konsensus avseende hantering av vuxna patienter med ulcerös kolit (UC). Denna andra del fokuserar på medicinsk behandling av akut svår ulcerös kolit samt kirurgisk behandling av medicinsk refraktära

UC patienter. Innehåller även konsensus hur man preoperativt optimerar patienten, kirurgiska strategier och tekniska problem att beakta och ger råd kring flera olika kliniska och kirurgiska situationer.

KOMMENTAR

En bra uppdaterad sammanställning intressant för alla som behandlar och följer patienter med ulcerös kolit. Den sammanfattar evidens och hur vi i Europa enats om hanteringen av dessa patienter bäst görs. Dessutom tillgänglig som gratisartikel för alla att läsa. Bl a avhandlas risk för tidiga ►



► forts KOMMENTAR

kirurgiska komplikationer och pouch-specifika komplikationer sekundärt till >20 mg prednisolon under mer än 6 veckor. Steroider ska sättas ut innan kirurgin annars ska man överväga skjuta på kirurgin, preoperativ tiopuriner och cyklosporin bedömer de inte ger ökad risk för postoperativa komplikationer däremot anses biologiska läkemedel ge en ökad risk för utveckling av tidiga och sena pouch-specifika komplikationer. De fastslår också att vi bör undvika enstegsförfarande vid proktokolektomi hos patienter som får biologiska läkemedel och påminner om profylaktisk antikoagulantia-behandling bör ges vid inläggande vård av vuxna patienter med aktivt skov då de har en hög risk för venös tromboembolism.

[Artikeln är tillgänglig för läsning här](#)

Beskrivning av hur ett arbete med att ta fram ett PROM för mikroskopiska koliter går till

THE PROCESS OF DEVELOPING A DISEASE ACTIVITY INDEX IN MICROSCOPIC COLITIS.
LESNOVSKA ET AL J CROHNS COLITIS. 2022 MAR 14;16(3):452-459.

Ett PROM för mikroskopisk kolit togs fram genom att mäta patientupplevd påverkan av sjukdomen på dagliga funktioner i studien kallat E-MCAI. (The European Microscopic Colitis Activity Index) Detta index togs fram i fyra steg som beskrivs i studien. De symp-

tom som till slut valdes ut var: avföringskonsistens, avföringsfrekvens, nattlig tarmtömning, akut behov av tarmtömning (urgency), ofullständig tarmtömning med känsla att tömma tarmen igen efter tidigare tarmtömning, avföringsläckage och buksmärtor.

KOMMENTAR

I studien mättes patientupplevd påverkan av sjukdomen på dagliga funktioner som sedan kunde anges som ett E-MCAI dvs ett Europeiskt mikroskopisk kolit aktivitetsindex. På detta sätt identifierades symptom som vid sjukdomen verkar påverka dagliga funktioner och flera av dessa symptom är just de som de flesta av oss känner igen och bör efterfråga i anamnesen hos patienter med diarrésjukdom och vi vet sedan tidigare studier att flera av dessa symptom kraftigt påverkar livskvaliteten, ffa vattentunn diarré (avföringskonsistens) och avföringsinkontinens.



Nya läkemedel vid IBD

J CROHNS COLITIS. 2022 JAN 28;16(1):2-17. ALIMENT PHARMACOL THER. 2022 APR;55(7):789-804. REVIEW ARTICLE: EMERGING DRUG THERAPIES IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. LAURIE B GROSSBERG ET AL.

I den här studien genomlyser författarna nyare läkemedel för inflammatoriska tarmsjukdomar under utveckling och prövning samt beskriver deras effektmekanism och vilka tillgängliga kliniska data på som finns. Studien har genomförts genom en sammanställning av publicerade kliniska prövningar, prövningsregister och abstracts från större gastroenterologiska konferenser under 2020–2021.

Vid ulcerös kolit (UC) har man fas 2b och/eller fas 3 studies som når primära uppsatta mål för S1P re-

ceptor agonister (estrasimod, ozanimod), anti-IL-23 behandling (mirikizumab), antilymfocyt behandling (ontamalimab, subkutan vedolizumab), JAK hämmare (upadacitinib, filgotinib) samt TLR9 agonister (cobitolimod). Vid Crohns sjukdom (CD) finns anti-IL-23 behandlingar (risankizumab, mirikizumab, guselkumab), JAK hämmare (upadacitinib, filgotinib) och antilymfocyt behandlingarna (ontamalimab, etrolizumab) som når primära uppsatta mål i randomiserade kontrollerade försöksstudier enligt författarna.

KOMMENTAR

Spännande tider med flera nya IBD-läkemedel som har bra effekt och säkerhetsdata i tidiga studier ser lovande ut för oss kliniker som alltid efterfrågar fler möjligheter till individuell behandling av våra patienter med inflammatorisk tarmsjukdom. Med fler angreppspunkter tvingas man uppdatera sina immunologikunskaper för att förstå mekanismer vilka flera av dem inte ens var upptäckta när en del av oss läste immunologi under vår utbildning.

Tarmfibros vid IBD

NAT REV GASTROENTEROL HEPATOL. 2022 MAR;19(3):169-184. DOI: 10.1038/S41575-021-00543-0. REVISITING FIBROSIS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: THE GUT THICKENS BY SILVIA D'ALESSIO ET AL.

Intestinal fibros som ofta är en konsekvens av kronisk inflammation och är en komplikation till inflammatoriska tarmsjukdomar. De senaste åren har man kommit lite längre avseende gåtan kring patogenesen, diagnos och handläggning av tarmfibros. Författarna menar att speciellt av intresse har inflammationskopplade mekanismer som ligger bakom de

fibrotiska processerna, genetiken och miljöfaktorer (t ex microbiota) samt nya in vitro och in vivo sätt att studera detta i tarmen. Biomarkörer för att förutse och förutspå intestinal fibros samt utveckling och validering av vad man ska följa i studier. De går kort igenom dagsläget.

KOMMENTAR

En sammanställning av det senaste kunskapsläget kring patogenesen bakom flera allvarliga IBD relaterade komplikationer där man bl a beskriver möjliga målområden för antifibrotisk terapi, strategi att hantera dessa samt lite prognostiska faktorer som spelar roll för fibrosprogress och svar på sådan behandling. ■