

Kartlegging av pasienter med inflammatorisk tarmsykdom som behandles med vedolizumab - et kvalitetssikringsprosjekt



Anette Ellingsen Carlson
&
Ane Sofie Bratlie Lund

Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet
Veileder: Lydia Celine Tansem Buer, MD, Ph.D, Gastromedisinsk avdeling,
Oslo universitetssykehus, Ullevål

UNIVERSITETET I OSLO

Vår 2021

Abstract

The introduction of biological therapies, in particular TNF- α -inhibitors, has changed the treatment algorithm for inflammatory bowel disease (IBD) tremendously. Although this has improved the outcome for many patients, some patients experience no response, loss of response or intolerance towards treatment with TNF- α -inhibitors. Therefore, Vedolizumab (VDZ) has become a good treatment alternative for many patients, due to its different mechanism of action.

The main aim of this project was to register all patients receiving VDZ at the medical outpatient clinic at Oslo university hospital, Ullevål, in 2019. In addition, the aim was to describe this population in more detail regarding disease characteristics and clinical presentation. This data will contribute to further quality assurance projects.

Patient record data from 155 patients treated with VDZ in 2019 has been collected and analyzed. In this group 84 had Crohn's disease (CD) and 71 had ulcerative colitis (UC). The group consisted of patients with severe disease, complicated disease courses and most of them had tried several biologicals before VDZ.

Our project is important for further quality assurance, and forms the basis for future studies regarding biological treatment for IBD patients. There is a need for more knowledge about the use of biological therapy in “real world populations”.

Innledning

Inflammatorisk tarmsykdom (på engelsk Inflammatory Bowel Disease, forkortet til IBD) er en samlebetegnelse på kroniske sykdommer i gastrointestinaltraktus (GI-traktus), karakterisert av tilbakevendende inflammasjon. Man har to hovedgrupper; Crohns sykdom (CD) og ulcerøs kolitt (UC). Disse har mange likhetstrekk, men skilles fra hverandre ved hjelp av blant annet endoskopiske, radiologiske og histologiske funn, samt kliniske symptomer. Diaré, magesmerter, plutselig avføringstrang og redusert allmenntilstand er noen av symptomene pasienter med IBD kan oppleve. IBD debuterer ofte i ung alder, noe som gjør at sykdommen kan påvirke store deler av livsløpet til pasientene.

Biologiske legemidler, i første rekke anti-TNF- α , har revolusjonert behandlingen av IBD, og har forbedret prognosen for sykdommen betraktelig. Likevel er det en stor andel pasienter som opplever bivirkninger eller ikke har effekt av denne behandlingen. Vedolizumab (VDZ) er et biologisk legemiddel med helt annen virkningsmekanisme enn de tradisjonelle anti-TNF- α . Dette legemidlet dukket opp som et sårt tiltrengt alternativ i Norge fra 2014/2015, og har i mange år vært tredjelinjebehandling ved moderat til alvorlig IBD.

Som en del av kvalitetssikringen av behandlingen hos IBD-pasienter ved Gastromedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus (OUS), Ullevål, har man siden 2018 arbeidet med å opprette et register som på sikt skal omfatte alle IBD-pasienter som er under behandling med biologiske legemidler, deriblant VDZ. Registeret vil omfatte over 800 pasienter, og inkluderingen er et stort og omfattende arbeid. Registeret skal inneholde data om pasientenes sykdomsforløp, samt laboratorieverdier og kliniske parametre.

Hovedmålet med oppgaven har vært å:

- Registrere alle pasienter som i perioden 2019 var under behandling med VDZ.
- Beskrive denne pasientpopulasjonen nærmere med tanke på sykdomskarakteristika og klinisk presentasjon ved overgang/oppstart av VDZ.
- Bidra til videre kvalitetssikringsprosjekter som omfatter kohorten som står på VDZ.

Innholdsfortegnelse

1	Bakgrunn	1
1.1	Epidemiologi.....	1
1.2	Etiologi.....	1
1.3	Klinisk presentasjon av IBD	2
1.4	Assosierte tilstander og komplikasjoner	3
1.5	Behandling	4
1.5.1	Konvensjonell behandling.....	4
1.5.2	Biologisk behandling	5
1.5.3	Vedolizumab	5
2	Metode	7
3	Resultater	9
3.1	Pasientkarakteristika	9
3.2	Sykdomsutbredelse og sykdomsforløp	9
3.3	Sykdomsaktivitet	11
3.4	Laboratoriedata ved overgang/oppstart av VDZ.....	12
3.4.1	Hb.....	12
3.4.2	CRP	12
3.4.3	Nærmeste FeCal-test	13
3.5	Kirurgi.....	13
3.6	Antall biologiske legemidler før overgang/oppstart av VDZ	13
3.7	Årsak til overgang/oppstart av VDZ.....	15
4	Diskusjon.....	18
4.1	Pasientkarakteristika	18
4.2	Røyking.....	19
4.3	Sykdomsutbredelse og sykdomsforløp	20

4.4 Sykdomsaktivitet og laboratoriedata	20
4.5 Kirurgi.....	21
4.6 Årsak til overgang/oppstart av VDZ.....	22
4.7 Forventet effekt av VDZ behandling	22
4.8 Videre bruk av data.....	23
5 Styrker og svakheter ved oppgaven.....	23
6 Konklusjon	24
7 Tabeller og vedlegg	25
Litteraturhenvisninger	29

1 Bakgrunn

1.1 Epidemiologi

Insidensen av IBD varierer betydelig rundt om i verden, med klart høyest insidens i industrialiserte land (1;2). De siste 50 årene har man sett en økende forekomst av IBD mest uttalt i vestlige land, og særlig har man sett økning i insidens av CD hos unge voksne (3;4). Insidensen ser ut til å stabilisere seg i vesten, men øker fortsatt i områder som Øst-Europa, Asia og i utviklingsland (5;6).

Det finnes ikke ferske norske insidenstall. Resultater fra “The inflammatory Bowel Disease in Southern Norway (IBSEN) study” fra 90-tallet viste imidlertid at Norge hadde den til da høyeste rapporterte insidensen av IBD i verden. Tallene viste en insidens på 5.8/100 000 personer per år for CD og 13.6/100 000 personer per år for UC. I Norge har prevalensen for CD og UC økt kraftig fra 1999 til 2014. For CD økte prevalensen fra 88 til 185 tilfeller per 100 000, UC fra 139 til 250 tilfeller per 100 000 (7). Dette samsvarer med det man vet om forekomsten av andre autoimmune sykdommer, slik som cøliaki og astma (8).

CD og UC debuterer vanligvis i ung voksen alder (9). Gjennomsnittlig sykdomsdebut er 15-25 år for CD, 25-35 år for UC, og noen diagnostiseres allerede som barn. CD er vanligere enn UC i den yngste aldersgruppen (10). Når det gjelder kjønnsfordeling, er CD hyppigere hos kvinner (20-30% hyppigere), mens UC forekommer oftere hos menn (60% hyppigere).

1.2 Etiologi

Årsakene til IBD er sammensatte. Både genetiske og miljømessige faktorer spiller inn, men mye er fortsatt usikkert. Arv spiller en betydelig rolle, og det er blant annet sett høy konkordanse mellom monozygote tvillinger (11;12). Studier har identifisert flere IBD-assosierte gener (13). Felles for mange av disse er at de har innvirkning på immunsystemet og homeostasen i tarmen.

Miljøfaktorer assosiert med utvikling av IBD er blant annet tidligere appendektomi, antibiotika i barneår, infeksjoner, keisersnitt og vestlig diett (6). Røyking er den

miljøfaktoren man kjenner til som er sterkest assosiert med IBD. Røyking virker negativt for CD, mens det merkelig nok synes å ha en beskyttende effekt for UC.

1.3 Klinisk presentasjon av IBD

IBD er en fellesbetegnelse på kroniske betennelsessykdommer i tarmen og omfatter UC, CD og uklassifiserbar IBD-kolitt. Mange er unge når de får diagnosen, og må leve med sykdommen gjennom store deler av livet (3;4). Sykdomsforløpet er varierende; fra et mildt forløp til et mer alvorlig forløp med mange sykehusinnleggelser og repeterte kirurgiske inngrep. I tillegg er sykdomsforløpet ofte svingende, bestående av noen gode perioder med lav sykdomsaktivitet/remisjon og andre perioder med høy aktivitet. Symptomene på CD og UC er ganske like, men begge har sine karakteristika som er mest typisk for hver enkelt gruppe. Diagnosen stilles basert på kliniske symptomer, samt endoskopiske, histologiske og radiologiske funn (14).

Ved CD har ca. 35-45% av pasientene sykdom lokalisert til kolon på diagnosetidspunktet. 25-35% har sykdom i både ileum og kolon, mens 15-30% har utelukkende sykdom i terminale ileum (15). Betennelsen er ikke nødvendigvis kontinuerlig, og den kan involvere alle lag av tarmveggen.

CD klassifiseres på diagnosetidspunktet ved hjelp av Montrealklassifikasjonen (vedlegg 1). Klassifiseringen baseres på hvor gammel pasienten er på diagnosetidspunktet, hvor betennelsen sitter anatomisk og hvordan sykdommen oppfører seg (16). Man kan ha sykdom i terminale ileum (L1), i kolon (L2) eller i ileokolon (L3) (13). Øvre GI-traktus (L4) kan også være affisert, men meget sjeldent alene.

I tillegg til utbredelse, er det vanlig å notere seg om pasientene har ikke-penetrerende ikke-fistulerende sykdom (B1), strikturerende sykdom (B2) eller fistulerende sykdom (B3). Man noterer seg også om pasienten har perianal affeksjon (p). Ved CD er det vanlig å ha vedvarende betennelse, som vanligvis ikke øker i utbredelse (15). Derimot kan vedvarende betennelse føre til komplikasjoner som strikturer, fistler og abscesser. Symptomene ved CD er magesmerter og diaré (17;18). Blod i avføringen er mindre vanlig (10). Systemiske symptomer som feber, redusert allmenntilstand og vekttap tyder på mer alvorlig sykdom.

UC kjennetegnes av en kontinuerlig inflammasjon av tykktarmens slimhinne (mucosa og eventuelt submucosa) (19). Mikroskopisk kan man finne kryptabscesser og kryptitt. Utbredelsen klassifiseres ut ifra hvilke anatomiske deler av tarmen som er affisert og ut ifra sykdomsaktiviteten, ved hjelp av Montrealklassifikasjonen (16;vedlegg 2;vedlegg 3). Man kan ha proktitt (E1) (inflammasjon som kun involverer rektum), venstresidig kolitt (E2) (inflammasjon fra rektum opp til venstre fleksur) eller totalkolitt (E3) (inflammasjon fra rektum og proksimalt for venstre fleksur). Sykdommen starter alltid distalt, og kan spre seg proksimalt (16;20). De vanligste symptomene ved UC er diaré, samt blod og slim i avføringen (17). Noen opplever også magesmerter og plutselig avføringstrang. Ved alvorlig sykdom kan pasienten få symptomer som tyder på systemisk påvirkning, slik som dårlig appetitt, feber, og generell sykdomsfølelse (21).

1.4 Assosierte tilstander og komplikasjoner

Ekstraintestinale manifestasjoner (EIMs) sees hos mange pasienter med IBD (22). Andelen av pasienter med EIMs varierer i ulike studier fra 6-47%. Det sees gjennomgående oftere hos pasienter med CD enn UC (23). EIMs kan involvere mange ulike organsystemer. De vanligste er hud og muskel- og skjelettsystemet (22). Leddaffeksjon er den aller hyppigste manifestasjonen, noe som inkluderer alt fra artralgi til akutt artritt. Både perifere og aksiale ledd kan påvirkes. De vanligste IBD-assosierte hudmanifestasjonene er erythema nodosum og pyoderma gangrenosum, samt psoriasis og orale ulcerasjoner (22).

Ved affeksjon av ledd og hud kan det kliniske bildet kompliseres, da noen medikamenter som brukes i behandlingen av IBD kan forårsake artralgi og hudplager som bivirkning (23). Både immunomodulatorer og anti-TNF- α kan blant annet indusere leddsmerter. EIMs kan også involvere betennelser i øyne, lever og galleganger.

Det fleste IBD pasienter med EIMs debuterer med tarminflammasjon, men noen utvikler imidlertid de ekstraintestinale symptomene i forkant av tarmsymptomene (22). De fleste EIMs vil forekomme parallelt med sykdomsaktiviteten i tarmen. Behandlingen man får mot IBD vil dermed også kunne ha effekt på EIMs.

Anemi er også hyppig forekommende hos pasienter med IBD (24). Omtrent en tredjedel av IBD pasienter har hemoglobinnivåer under 12 g/dL. Ofte korrelerer anemi med lavere

livskvalitet, noe som understreker viktigheten av å behandle anemi hos pasienter med kronisk sykdom. Det finnes mange ulike årsaker til anemi hos pasienter med IBD. Deriblant sees en mikrocytær anemi ved en kronisk blødning i tarmen eller malabsorpsjon av jern.

1.5 Behandling

Behandlingen av IBD omfatter både medikamenter og kirurgi. Tradisjonelt sett har man tatt utgangspunkt i en behandlingspyramide, der man starter på nederste trinn med den mildeste og minst toksiske behandlingsformen (25). Dette kalles step-up strategi. Hvis dette ikke gir tilstrekkelig effekt, har man gått oppover til neste trinn i behandlingspyramiden.

Målet med behandlingen var tidligere å oppnå klinisk remisjon. I dag har man i stor grad endret målet med behandlingen fra å oppnå klinisk remisjon til å oppnå slimhinnetilheling (26). Grunnen til dette er at man har sett at slimhinnetilheling forbedrer utfallet av sykdommen (27;28;29). Det forhindrer også sykkelighet og skade på lang sikt. På grunn av dette har man i dag en større tilbøyelighet til å begynne med en mer aggressiv behandling fra start (25). Dette betegnes ofte top-down strategi, i motsetning til den mer tradisjonelle step-up strategien.

1.5.1 Konvensjonell behandling

Pasienter med ileocøkal CD behandles med lokalt virkende steroider (budesonide) som førstevalg (30;31). Da steroider har mange, velkjente bivirkninger brukes ikke dette som vedlikeholdsbehandling (32). Ved mer alvorlig sykdom eller ved dårlig respons på steroider, er det vanlig å vurdere immunmodulatorer (azatioprin eller metotreksat) eller biologiske legemidler. Mest sannsynlig benyttes en kombinasjon av disse (32;33;34). Kirurgi er også et alternativ ved alvorlig sykdom eller mangel på respons av medikamenter (30;31;35).

Førstelinjebehandling for pasienter med mild til moderat UC er 5-aminosalisylater (5-ASA preparater) (33). Disse kan gis oralt eller lokalt i form av stikkpiller eller klyster. Ved alvorlig sykdom, eller manglende effekt av 5-ASA, er det vanlig å legge til steroider. Pasienter med alvorlig kolitt som ikke responderer på steroider etter få dager, skal vurderes for biologisk behandling (32;33;36). Det samme gjelder for pasienter som har hatt behov for flere steroidkurer i løpet av et år. Indikasjoner for kirurgi ved UC er blant annet ukontrollerbar blødning, perforasjon og kolorektal cancer/dysplasi (37;38).

1.5.2 Biologisk behandling

Biologiske legemidler defineres som legemidler som er laget av levende organismer, slik som celler, bakterier eller sopp (39). Slike medisiner har de siste par tiårene blitt brukt blant annet for å hindre, og for å dempe inflammasjon i tarm. Det finnes ulike typer biologiske legemidler, som hver retter seg mot en spesifikk type molekyl som er involvert i inflammasjonsprosessen (40). Undergruppene av biologiske legemidler som brukes ved IBD i Norge i dag er anti-TNF- α (adalimumab, infliksimab og golimumab), interleukinhemmere (ustekinumab (UST)) og anti-integriner (VDZ) (41).

1.5.3 Vedolizumab

De biologiske legemidlene av typen anti-TNF- α har som nevnt revolusjonert behandlingen av IBD. Det er likevel slik at noen pasienter opplever lite effekt, tap av effekt eller intoleranse overfor denne behandlingen (42). Dermed har det vært stor etterspørsel etter medikamenter med annen virkningsmekanisme til en raskt økende gruppe av pasienter. Fra 2014 kom VDZ som et alternativ, og har siden blitt viktig i behandlingen av moderat til alvorlig IBD i Norge.

VDZ er et såkalt anti-integrin (43). Det er et monoklonalt antistoff som hemmer adhesjon og migrasjon av hvite blodceller fra blodbanen og ut i tarmslimhinnen. Dette skjer ved at et protein på overflaten til leukocytene, kalt $\alpha 4\beta 7$ -integrin, blokkeres. For at hvite blodceller skal migrere til tarmen, må $\alpha 4\beta 7$ -integrin binde seg til et annet protein kalt MAdCAM-1. MAdCAM-1 finnes hovedsakelig på endotel i blodårer i GI-traktus. VDZ binder seg til $\alpha 4\beta 7$, og hemmer bindingen til MAdCAM-1. Dermed kan ikke leukocytene adherere eller migrere til tarmen, og på denne måten reduserer man inflammasjonen i tarmslimhinnen.

VDZ har vist seg å være effektiv som induksjons- og vedlikeholdsbehandling både ved CD og UC (44;45;46). Til forskjell fra anti-TNF- α , har VDZ en tarmspesifikk anti-inflammatorisk effekt, og har vist å ha lite systemiske bivirkninger (47).

Også "real world studier" har vist at mange pasienter har god effekt av VDZ. En studie bestående av 294 IBD pasienter, uten effekt av anti-TNF- α , viste at ca. en tredjedel av pasientene oppnådde steroidfri klinisk remisjon etter 14 uker på VDZ (48). Studien konkluderte også med at VDZ var et trygt behandlingsalternativ. En annen studie viste at man kunne oppnå langsiktig effekt ved behandling med VDZ (49).

I Norge har VDZ i praksis vært brukt som tredjelinjehandling, det vil si der anti-TNF- α har sviktet eller er kontraindisert (23). Fra 2020 tok interleukinhemmeren ustekinumab (UST) over som den foretrukne tredjelinjehandling i Norge. Dette styres via nasjonale anbudsrunder og avgjøres i all hovedsak av pris. Dette har ført til at færre pasienter har startet med VDZ det siste året, fordi det er et dyrere medikament enn UST.

2 Metode

Oppgaven baseres på en retrospektiv gjennomgang av pasientjournaler. Dette er en del av et større kvalitetssikringsarbeid som omfatter pasienter med IBD som behandles ved Gastromedisinsk avdeling, OUS, Ullevål.

Pasientene i kohorten omfatter samtlige pasienter ved avdelingen som fikk minst en behandling med VDZ i perioden januar til november 2019. Pasientene i vår studie ble identifisert via den totale pasientkohorten ved infusjonsenheten (Dagposten) på Gastromedisinsk avdeling, Ullevål. Denne pasientgruppen skal som helhet inngå i et større IBD-register som avdelingen nå etablerer, kalt MedInSight. Dette er et dynamisk, klinisk register som er laget for Gastromedisinsk avdeling, og er stadig i utvikling. Her skal alle pasienter som mottar biologiske legemidler inngå. VDZ-populasjonen utgjør per i dag omlag en femtedel av alle pasientene som skal inngå i registeret. Pasientene i vår studie ble inkludert i MedInSight i perioden 2018-2020. Arbeidet med å registrere akkurat disse pasientene vil danne forarbeidet for et doktorgradsprosjekt som skal se nærmere på denne spesifikke pasientgruppen som står på VDZ.

Kvalitetssikringsarbeidet er gjennomført i henhold til retningslinjer for interne kvalitetsregistre etter overordnet godkjenning fra Personvernombudet ved OUS, datert 12.01.18. Det er innhentet egen tilråding fra Personvernombudet vedrørende bruk av data som inngår i dette prosjektet, datert 05.01.20. Signert samtykke fra pasienter om å være med i registeret, er også innhentet.

Vi har samlet inn kliniske data fra pasientenes journaler. Disse opplysningene inkluderer blant annet laboratoriedata, kliniske skåringsverktøy, sykdomstype og utbredelse, tidligere medikamentell behandling, årsak til overgang/oppstart av VDZ, tidligere kirurgi, EIMs, komorbiditeter, høyde, vekt, røykestatus, endoskopiske og radiologiske vurderinger.

Etter å ha gjennomgått samtlige journaler, registrerte vi opplysningene inn i MedInSight. Datamaterialet som analyseres i denne oppgaven er hentet ut fra dette registeret ved hjelp av registerets rapportmodul, og er analysert ved hjelp av IBM SPSS Statistics 25. Kontinuerlige variabler er angitt som median eller gjennomsnitt. Kategoriske variabler er angitt som andeler eller prosent.

Datamaterialet som analyseres og presenteres i oppgaven konsentreres om pasientstatus ved overgang/oppstart av VDZ. Følgende data gjennomgås:

- Kjønn, alder ved diagnosetidspunkt, KMI og røykestatus er inkludert der det var opplysninger om det i pasientjournalene.
- Sykdomsaktivitet ved overgang/oppstart av VDZ. For å illustrere pasientenes sykdomsaktivitet, ble det ved Gastromedisinsk avdeling benyttet kliniske skåringsverktøy, henholdsvis Harvey-Bradshaw index (HBI) for pasienter med CD og Partiell Mayo score (PMS) for pasienter med UC. Dette ble basert på pasientens egen angivelse av symptomer. Forhøyet HBI tilsvarte en score over fire, og forhøyet PMS tilsvarte en score over én.
- Sykdomsklassifisering. Montrealklassifiseringen ble benyttet for å bedømme sykdomstype og sykdomsutbredelse. Grunnet for bedømmelsen baserte seg på endoskopibeskrivelser, biopsisvar, radiologiske vurderinger og legenotater. I vår studie har vi ikke inkludert alvorlighetsgraden (Severity) i klassifiseringen av UC fordi disse dataene manglet i pasientjournalene ved oppstartsdato for VDZ.
- Laboratorieverdier fra dato for overgang/oppstart av VDZ: Hb, CRP og nærmeste fekal calprotectin-test (FeCal-test) (ikke eldre enn seks måneder fra overgang/oppstart av VDZ). Referanseverdiene for anemi er hentet fra WHO's definisjon av anemi og er < 12 mg/l for kvinner og < 13 mg/l for menn. Øvre referansegrense for normal CRP ble satt til 4 mg/L. Alt over dette regnet vi som forhøyet CRP. FeCal-tester ble regnet som forhøyet dersom de var høyere enn 250 mg/kg.
- Kirurgi. IBD-relatert kirurgi inkluderer blant annet tynntarmsreseksjon, strikturoplastikk, segmental/total (prokto)kolektomi, anleggelse av ileorektal anastomose, ileocøkalreseksjon, kirurgi på fistler eller abscesser. I vår studie har vi valgt å kun se på om pasientene har utført IBD-relatert kirurgi eller ikke.
- Medikamenter. Vi har sett på årsak til overgang/oppstart av VDZ og antall biologiske legemidler før overgang/oppstart av VDZ.

3 Resultater

3.1 Pasientkarakteristika

Det var 155 pasienter som ble inkludert i registeret (Tabell 1). Av disse hadde 84 CD og 71 UC. Det var noe større andel pasienter med CD enn UC (henholdsvis 54,2% og 45,8%). Kjønnfordelingen var relativt lik i begge gruppene, men det var flest menn i både pasientgruppen for CD og UC (CD menn 51,2%, UC menn 54,9%).

Median alder ved diagnosetidspunktet var 23,5 år for CD gruppen (spredning 11-56), mot 24,5 år for UC pasientene (spredning 11-83) (Tabell 1). Hos CD pasientene fikk 28,6% diagnosen som 16 år eller yngre, 52,4% i alderen 17-39 år og 19,0% fikk den etter de var fylt 40 år. Hos pasientene med UC fikk 25,4% sykdommen som 16 år eller yngre, 62,0% i alderen 17-40 år og 12,7% fikk diagnosen etter de var fylt 40 år.

Median antall år fra sykdomsdebut til oppstart av VDZ var 8,5 år for CD pasientene (spredning 0-47), og 8,5 år for UC pasientene (spredning 0-34).

Median kroppsmasseindeks (KMI) ved oppstart av VDZ var 22 hos CD pasientene (spredning 14-35), og 23 for UC pasientene (spredning 17-47).

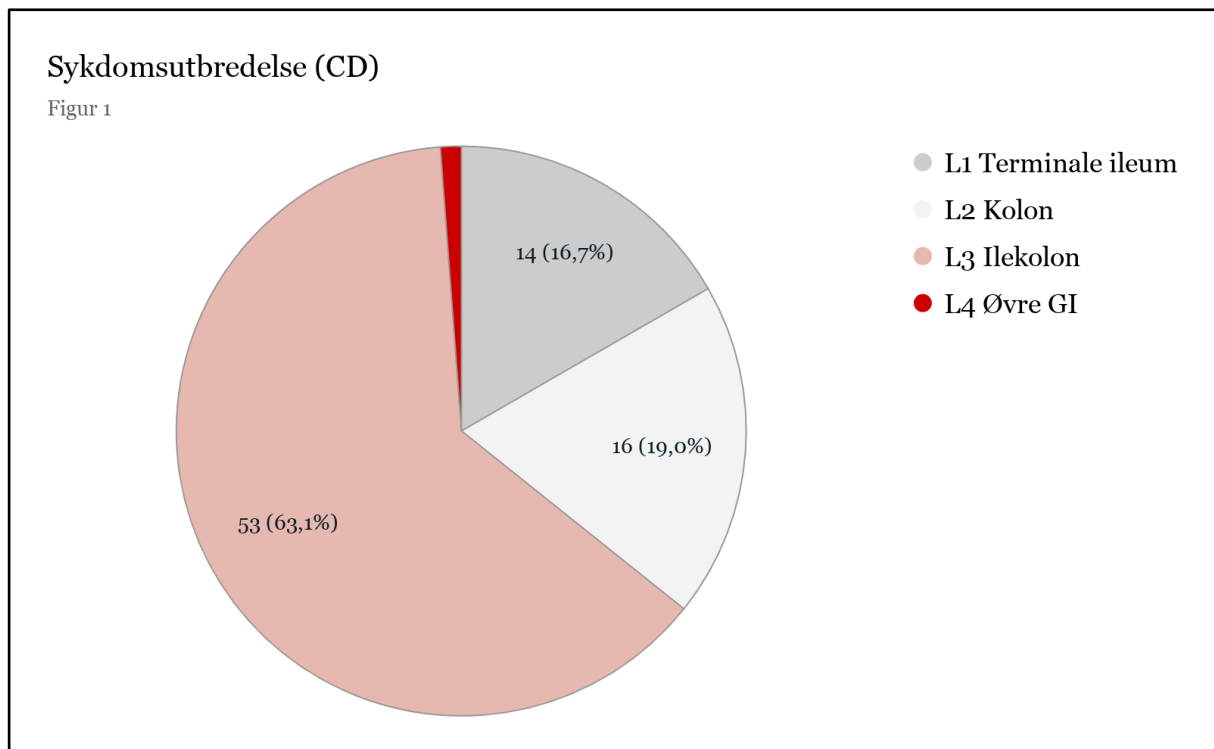
Ved oppstart av VDZ var 15,5% av CD pasientene røykere (Tabell 1). 22,6% var tidligere røykere, mens 53,6% aldri hadde røyket. Blant UC pasientene var 1,4% røykere ved oppstart, 26,8% var tidligere røykere, mens 52,1% aldri hadde røyket.

3.2 Sykdomsutbredelse og sykdomsforløp

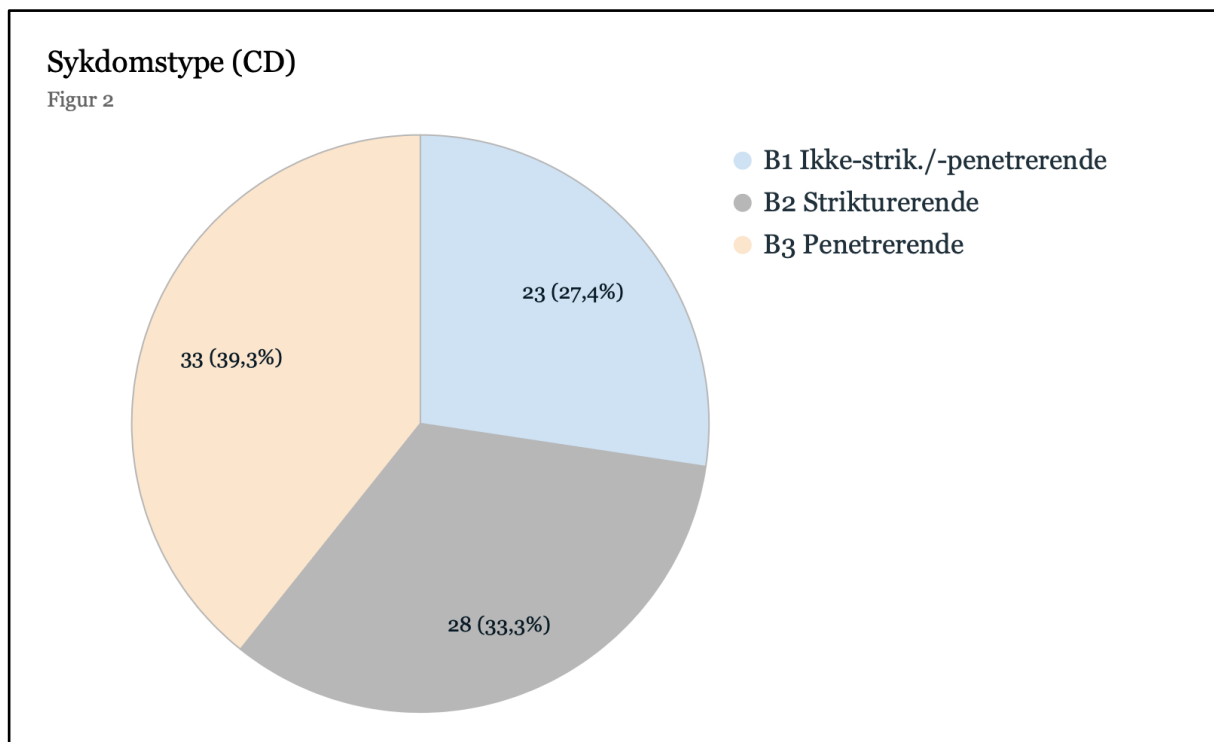
Av de 84 pasientene med CD, hadde 14 sykdom lokalisert til terminale ileum (L1) (16,7%), 16 hadde sykdom i kolon (L2) (19,0%) og 53 i ileokolon (L3) (63,1%). Én pasient hadde kun affeksjon av øvre GI-traktus (L4) (1,2%) (Tabell 1, Figur 1).

Ser man på sykdomstype, hadde 23 ikke-strikturerende ikke-penetrerende sykdom (B1) (27,4%), 28 hadde strikturerende sykdom (B2) (33,3%) og 33 hadde penetrerende sykdom

(B3) (39,3%) (Tabell 1, Figur 2). Av de 84 pasientene med CD hadde 23 også affeksjon av øvre GI i tillegg til L1/L2/L3 (27,4%). 30 pasienter hadde også perianal sykdom (35,7%).

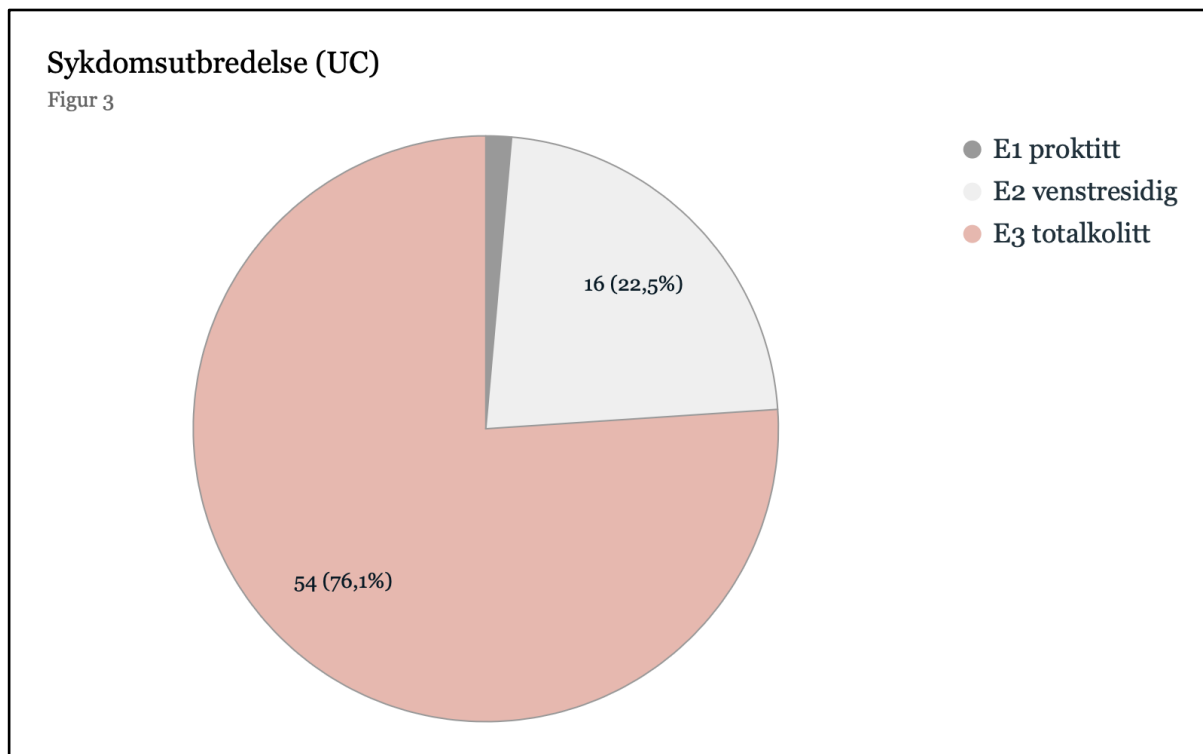


Figur 1. Sykdomsutbredelse (CD).



Figur 2. Sykdomstype (CD).

Ser man på sykdomsklassifikasjonen av pasientene med UC, hadde kun én av 71 pasienter proktitt (E1) (1,4%), 16 hadde venstresidig kolitt (E2) (22,5%) og 54 hadde totalkolitt (E3) (76,1%) (Tabell 1, Figur 3).



Figur 3. Sykdomsutbredelse (UC).

3.3 Sykdomsaktivitet

I CD gruppen hadde 60 pasienter en registrert HBI ved første infusjon av VDZ (71,4 %) (Tabell 1). 24 pasienter manglet denne informasjonen (28,6%). Gjennomsnittlig HBI var 6,1 og median var 5,0. Laveste registrerte verdi var 0, og den høyeste var 22. 33 pasienter hadde skår på over fire som angir forhøyet klinisk sykdomsaktivitet (55,0 %).

I UC gruppen hadde 56 pasienter en registrert PMS ved første infusjon av VDZ (78,9 %) (Tabell 1). 15 pasienter manglet denne verdien (21,1%). Gjennomsnittlig PMS var 2,2 og median var 2,0. Laveste registrerte verdi var 0, og den høyeste var 6. 30 pasienter hadde en skår på over én som angir forhøyet klinisk sykdomsaktivitet (53,6%).

3.4 Laboratoriedata ved overgang/oppstart av VDZ

3.4.1 Hb

Gjennomsnittlig Hb hos pasientene med CD var ved oppstart av VDZ 13,4 g/dL (Tabell 1). Median var 13,5 g/dL. Den laveste verdien var 9,5 g/dL og den høyeste var 16,8 g/dL. Disse verdiene var oppgitt uavhengig av kjønn. Fire pasienter i denne gruppen hadde ikke målt Hb (4,8%). Totalt antall pasienter med anemi i CD gruppen, uavhengig av kjønn, var 14 (17,5%).

Ser man på de ulike kjønnene hver for seg, var det 38 av totalt 41 kvinner med målt Hb i CD gruppen (Tabell 1). Av disse hadde seks anemi (15,8%). Det var 42 av totalt 43 menn med målt Hb i CD gruppen. Av disse hadde åtte anemi (19,0%).

I gruppen med UC var gjennomsnittlig Hb 13,7 g/dL uavhengig av kjønn (Tabell 1). Median var 13,6 g/dL. Den laveste verdien i denne gruppen var 11,4 g/dL og den høyeste var 16,4 g/dL. Hos fire av pasientene manglet Hb (5,6%). Totalt antall pasienter med anemi i UC gruppen, uavhengig av kjønn, var seks (9,0%).

Ser man på de ulike kjønnene hver for seg, var det 31 av totalt 32 kvinner med målt Hb blant UC pasientene (Tabell 1). Av disse hadde to anemi (6,3%). Det var 36 av totalt 39 menn med målt Hb i samme gruppe. Av disse hadde fire anemi (11,1%).

3.4.2 CRP

80 av totalt 84 pasienter i gruppen med CD hadde målt CRP ved oppstart av VDZ (95,0%) (Tabell 1). Fire pasienter manglet CRP (4,8%). Gjennomsnittlig CRP for pasientene med CD var 10 mg/L på dette tidspunktet, mens median var 4,8 mg/L. Flere av pasientene i studien hadde en lavere CRP enn 0,6 mg/L, som er den minste målbare verdien ved blodprøvetaking. For denne gruppen valgte vi å angi en felles verdi på 0,3 mg/L. Den høyeste registrerte CRP-verdien var 52,4 mg/L. 42 pasienter hadde forhøyet CRP (52,5%).

Når det gjelder pasientgruppen med UC, ble det målt CRP hos 66 av totalt 71 pasienter ved oppstart av VDZ (93,0%) (Tabell 1). Fem pasienter manglet CRP (7,0%). Gjennomsnittlig CRP var 4,9 mg/L og median var 2,1 mg/L. Laveste verdi for denne gruppen ble også her definert som 0,3 mg/L. Den høyeste målte verdien var 42,7 mg/L. 23 pasienter hadde forhøyet CRP (34,9%).

3.4.3 Nærmeste FeCal-test

Av de 84 CD pasientene, hadde 77 avlagt en FeCal-test i nær tid før oppstart av VDZ (91,7%) (Tabell 1). Syv pasienter manglet denne prøven (8,3%). Gjennomsnittlig FeCal-verdi var 1489 mg/kg, mens median var 988 mg/kg. Laveste verdi var 10 mg/kg og høyeste verdi var 6000 mg/kg. Dette er den høyeste målbare verdien testen kan vise. 58 hadde en forhøyet FeCal-test ved oppstart av VDZ (75,5%).

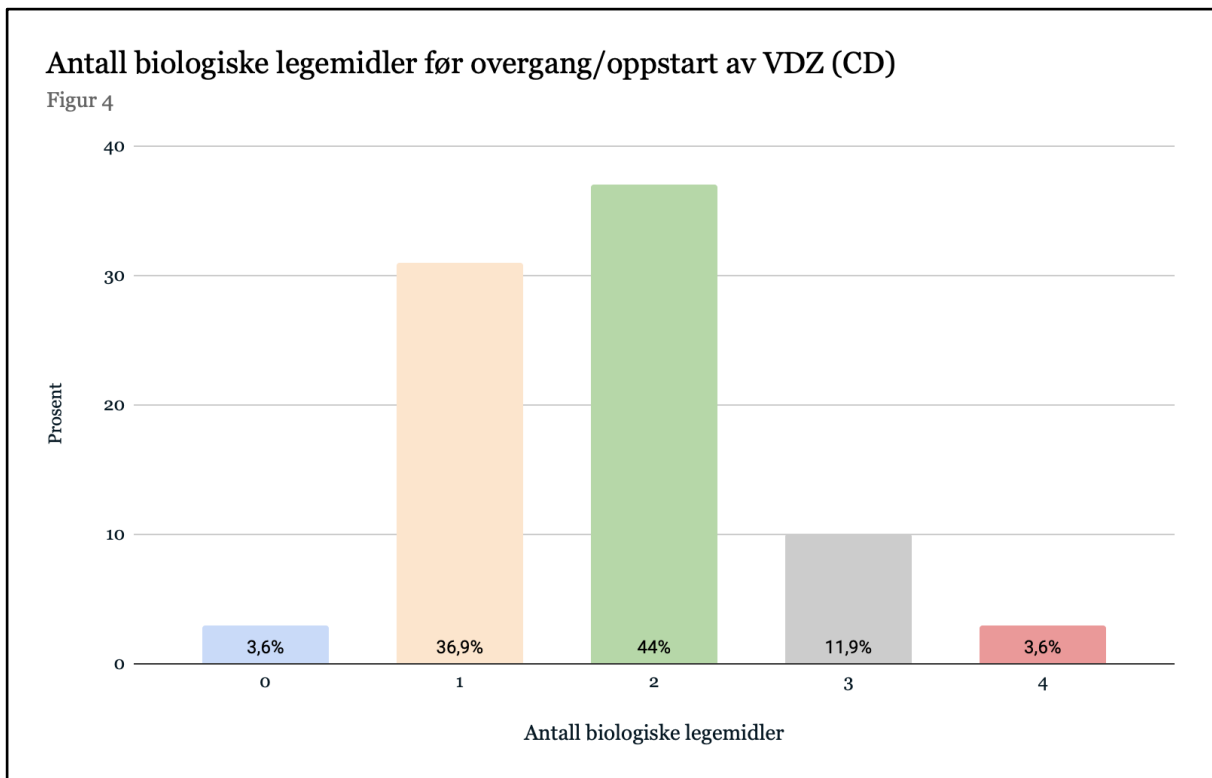
Av 71 pasienter med UC, hadde 67 avlevert en FeCal-test innen den aktuelle tidsperioden (94,4%) (Tabell 1). Fire pasienter hadde ikke avlevert en slik prøve (5,6%). Gjennomsnittlig verdi var 1487 mg/kg og median var 826 mg/kg. Laveste verdi var 15 mg/kg og høyeste verdi var 6000 mg/kg. 48 pasienter hadde en forhøyet FeCal-test (71,6%).

3.5 Kirurgi

Av de totalt 84 pasientene med CD, hadde et flertall gjennomgått en form for IBD-relatert kirurgi før oppstart av VDZ. 48 CD pasienter hadde hatt IBD-relatert kirurgi (57,1%) (Tabell 1). I UC gruppen hadde 12 av 71 pasienter gjennomgått IBD-relatert kirurgi (16,9%). (Tabell 1).

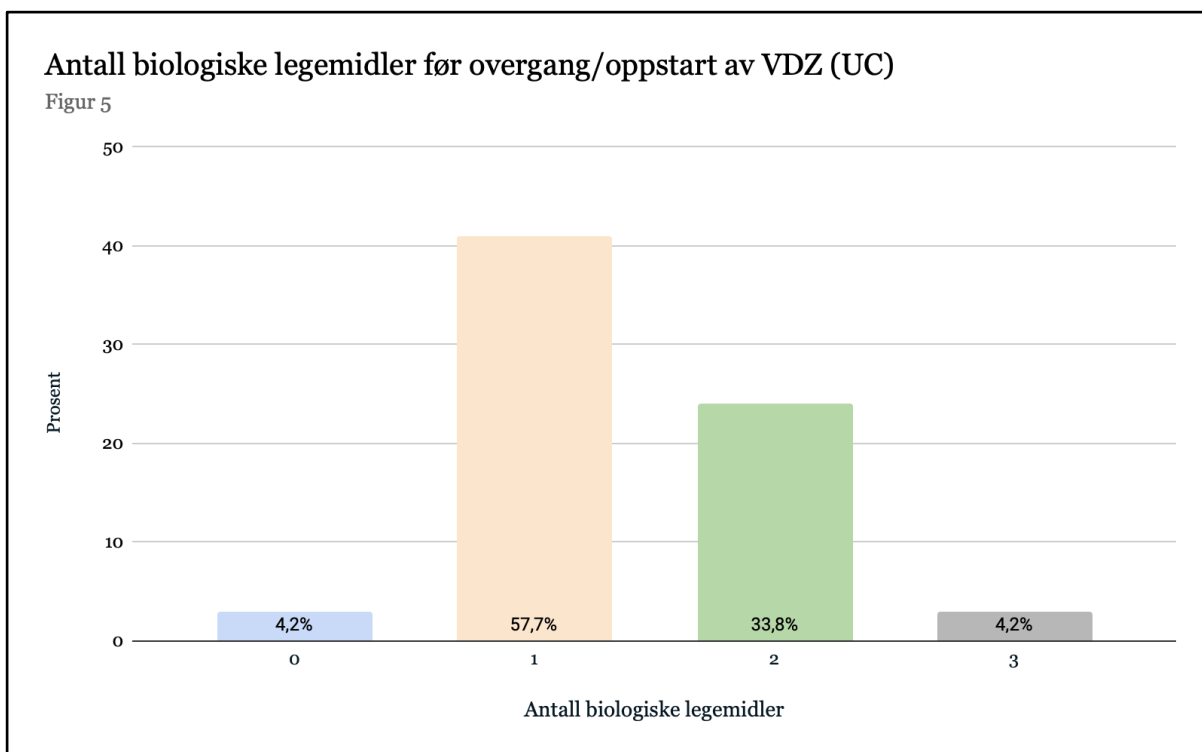
3.6 Antall biologiske legemidler før overgang/oppstart av VDZ

For CD-pasientene var det kun tre pasienter som ikke hadde stått på annet biologisk legemiddel før VDZ (3,6%) (Figur 4). Hos disse pasientene var VDZ altså det første biologiske legemiddelet de forsøkte. 31 pasienter i CD gruppen hadde prøvd ett biologisk legemiddel (36,9%), 37 pasienter hadde stått på to biologiske legemidler (44,0%), ti hadde stått på tre biologiske legemidler (11,9%) og tre pasienter hadde stått på fire biologiske legemidler før oppstart av VDZ (3,6%). Median antall biologiske legemidler før oppstart av VDZ i CD gruppen var 2.



Figur 4. Antall biologiske legemidler før overgang/oppstart av VDZ (CD).

I UC gruppen var det også tre pasienter som begynte rett på VDZ uten å ha brukt annet biologisk legemiddel forut (4,2%) (Figur 5). 41 pasienter i gruppen hadde stått på ett annet biologisk legemiddel (57,7%), 24 hadde stått på to biologiske legemidler (33,8%) og tre pasienter hadde brukt tre biologiske legemidler før oppstart av VDZ (4,2%). I motsetning til CD gruppen, hadde ingen av UC pasientene stått på fire biologiske legemidler forut. Median antall biologiske legemidler før oppstart av VDZ i UC gruppen var 1.

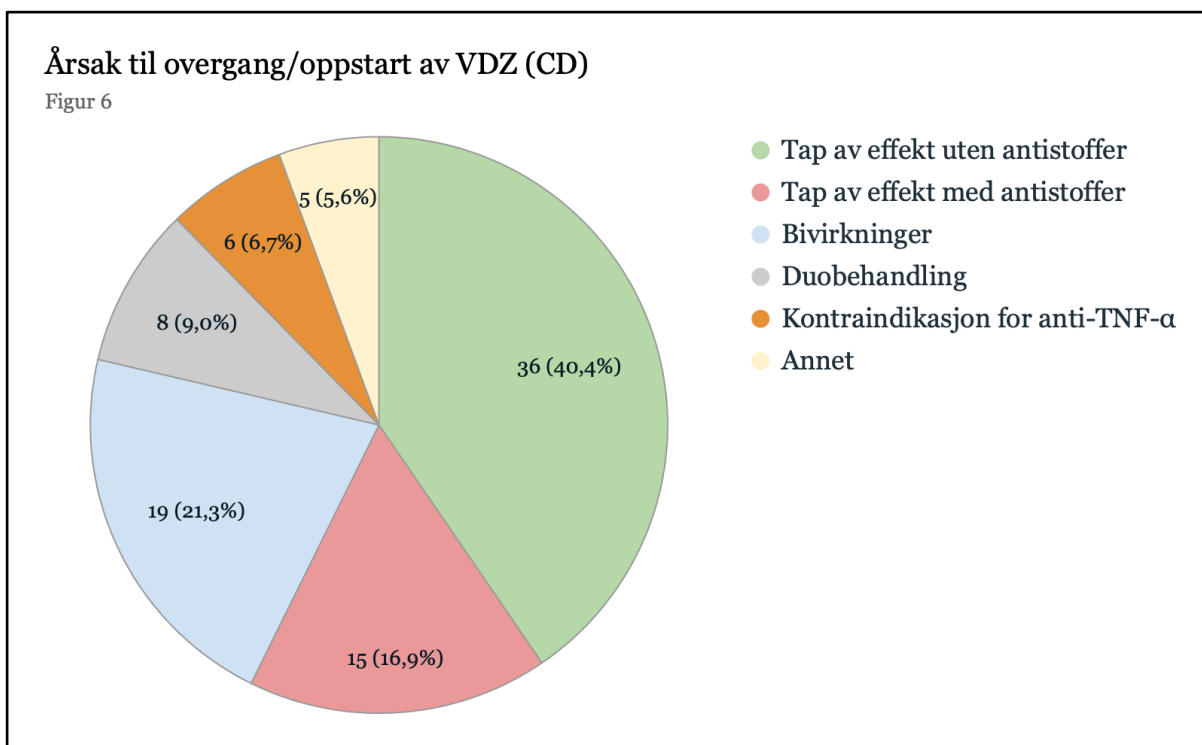


Figur 5. Antall biologiske legemidler før overgang/oppstart av VDZ (UC).

3.7 Årsak til overgang/oppstart av VDZ

Årsakene til overgang/oppstart av VDZ i gruppen med CD pasienter er vist i figur 6. Den hyppigste årsaken var uteblitt respons eller tap av respons uten antistoffdannelse (40,4%). Den nest hyppigste årsaken var bivirkninger av foregående biologisk legemiddel (21,3 %). En annen vanlig årsak i gruppen var tap av effekt med samtidig påviste antistoffer (16,9%). Det samme var duobehandling (9,0%). Duobehandling betyr at pasientene legger til VDZ i tillegg til å fortsette med det biologiske legemiddelet de allerede står på.

Noen få av pasientene startet opp med VDZ uten å ha prøvd andre biologiske legemidler forut. Dette skyldtes utelukkende kontraindikasjon for anti-TNF- α -behandling, eksempelvis malign sykdom eller hjertesvikt (6,7%) (Figur 6). Resterende årsaker er samlet i gruppen kalt “annet”, og omfatter blant annet autoseponering av tidligere biologiske legemidler og kirurgi (5,6%).

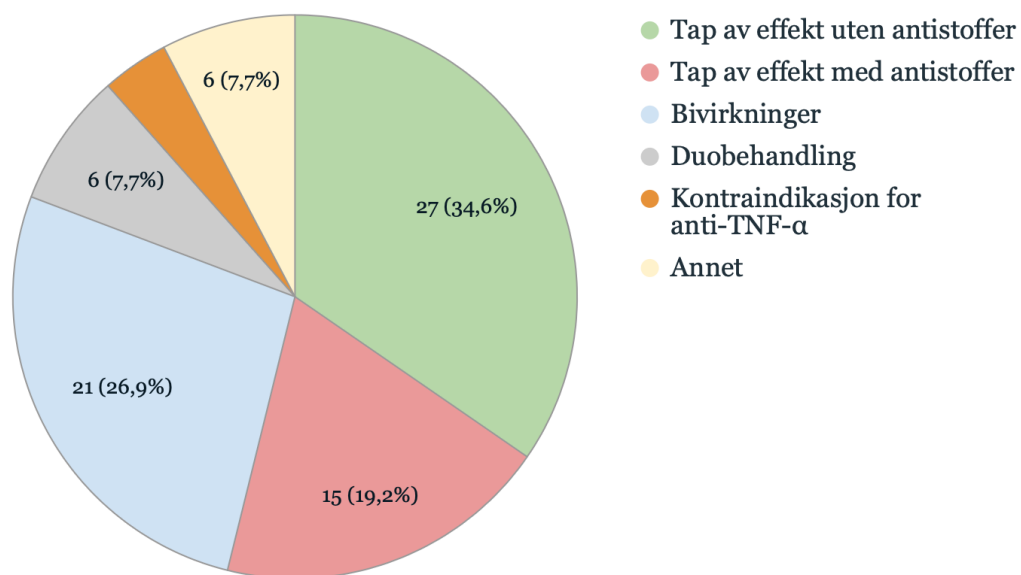


Figur 6. Årsak til overgang/oppstart av VDZ (CD).

Når det gjelder pasientgruppen med UC, fordeler årsakene til overgang/oppstart av VDZ seg relativt likt som ved CD. De fleste seponerte tidligere biologisk legemiddel grunnet tap av effekt uten dannelse av antistoffer (34,6%) (Figur 7). Den neste hyppigste årsaken til overgang/oppstart av VDZ var bivirkninger (26,9%). Tap av effekt med dannelse av antistoffer var også relativt vanlig (19,2%). Også i UC gruppen gikk en mindre andel pasienter over til duobehandling (7,7%). I denne gruppen begynte også noen pasienter rett på VDZ uten å ha prøvd tidligere biologiske legemidler. Dette skyldtes også her kontraindikasjon mot anti-TNF- α -behandling (3,8%).

Årsak til overgang/oppstart av VDZ (UC)

Figur 7



Figur 7. Årsak til overgang/oppstart av VDZ (UC).

4 Diskusjon

Denne oppgaven beskriver pasientpopulasjonen som i perioden 2019 fikk behandling med det biologiske legemiddelet VDZ ved Gastromedisinsk avdeling, OUS, Ullevål.

4.1 Pasientkarakteristika

På populasjonsnivå forekommer UC omtrent dobbelt så hyppig som CD (50). Imidlertid består vår kohort av en stor andel CD pasienter (54,2%). En forklaring på hvorfor vår kohort består av så mange CD pasienter, kan være at CD ofte gir et mer alvorlig og komplisert forløp i forhold til UC. Flere i denne pasientgruppen vil derfor ha behov for biologisk behandling (51). Våre resultater sammenfaller med resultater fra andre “real world studier” av pasienter under behandling med VDZ (52;53;54).

Median alder ved sykdomsdebut hos pasientene i vår studie var 23,5 år for CD og 24,5 år for UC. Flere fikk også diagnosen allerede som barn. Dette sammenfaller nokså godt med tall fra andre “real world studier” av pasienter som står på biologisk behandling (55). Sammenlignet med den generelle IBD-populasjonen er dette derimot relativt ungt, særlig for pasienter med UC. En årsak til at median alder ved sykdomsdebut var lavere for pasientene i vår studie enn i den generelle IBD populasjonen, kan være at vi har en svært selektert gruppe pasienter, som har et mer alvorlig sykdomsforløp.

Man har sett at ung alder ved sykdomsdebut er en prediktor for utvikling av alvorlig sykdom. Det sees også en generell tendens til at alder for sykdomsdebut har blitt lavere med tiden (56;57;58). Dette støttes av nasjonale norske insidenstall, som viser at særlig antallet unge pasienter med CD øker (59). Konsekvenser av dette er blant annet at jo tidligere sykdomsdebut, desto større del av livet vil sykdommen påvirke pasienten. Samtidig vil det påføre samfunnet store kostnader i form av tidligere og lengre bruk av medisiner, deriblant biologiske legemidler, som er kostbart.

I vår kohort var det flest menn i begge grupper (CD 51,2%, UC 54,9%). Det var størst forskjell mellom kjønnene blant UC pasientene. Disse tallene avviker fra en studie publisert i “Inflammatory Bowel Diseases” som tar for seg forskjellen i prevalens for IBD mellom kjønnene (60). Denne studien viste en større andel kvinner enn menn med CD, mens det i vår

studie var omvendt. Ser man på UC og kjønnsfordeling i studien publisert i “Inflammatory Bowel Diseases”, viste den ingen signifikant forskjell i prevalens mellom kjønnene. Det var det i vår studie.

Forskjellene mellom vår studie og den publisert i “Inflammatory Bowel Diseases” kan skyldes at vår kohort er relativt liten og således ikke representerer den generelle IBD populasjonen. Det kan heller ikke utelukkes at menn har en tendens til å favoriseres i helsevesenet i Norge, og lettere ender opp med avansert og kostbar behandling.

4.2 Røyking

Blant pasientene i vår kohort var det en relativt stor andel nåværende røykere i gruppen med CD (15,5%). Dette sammenfaller med andre studier (61). At mange i denne gruppen fortsatt røyker er uheldig, da disse pasientene kunne hatt utbytte av røykeslutt. Samtidig kan det fungere som en forklaring på utvikling av alvorlig, behandlingsresistent sykdom. En studie publisert i “Gastroenterology Review” viste at røyking er en viktig risikofaktor for å utvikle CD (62). Denne studien konkluderte med at nåværende røykere med CD hadde et mer alvorlig sykdomsforløp, sammenlignet med tidligere røykere og ikke-røykere. Den viste også at flere nåværende røykere måtte begynne på immunosuppressiv behandling. I tillegg hadde de flere sykehusinnleggelseser og måtte gjennomgå kirurgi oftere enn pasienter fra andre subgrupper.

I vår studie var det en lav andel nåværende røykere blant UC pasientene (1,4%), en større andel tidligere røykere (26,8%) og en stor andel ikke-røykere (52,1%). Studier som har sett på den kliniske effekten røyking har på UC, har konkludert med at nåværende røykere hadde færre sykehusinnleggelseser i forhold til ikke-røykere (62;63). Det er også vist at tidligere røykere som sluttet før sykdomsdebut av UC, hadde flere sykehusinnleggelseser enn ikke-røykere og nåværende røykere. Kirurgi forekom også oftere i denne gruppen. Det kan altså se ut som at røykeslutt er uheldig for UC pasienter. Dette kan ha vært bidragsytende for utvikling av alvorlig sykdom i vår pasientgruppe.

4.3 Sykdomsutbredelse og sykdomsforløp

Mange av pasientene i vår kohort hadde utbredt sykdom. For eksempel hadde kun én av pasientene med UC sykdom lokalisert til rektum, som er den mildeste sykdomsutbredelsen. Sammenlignet med tall fra den norske IBSEN-kohorten skiller våre pasienter seg tydelig ut på mange områder, med faktorer som indikerer mer alvorlig sykdom og forløp (65).

Pasientene i vår studie var som nevnt en svært selektert gruppe med pasienter, der tredjelinjebehandling har blitt startet opp. De har altså enten feilet på flere ulike behandlinger, eller hatt alvorlig sykdom fra start og igangsatt behandling med biologiske legemidler tidlig i forløpet.

Vår gruppe med pasienter har stor spredning i alder og har fått sin diagnose på ulike tidspunkter. Man er per i dag mer tilbøyelig til å starte biologisk behandling tidlig i sykdomsforløpet hos IBD pasienter med alvorlig sykdom ved debut. Dette styres dog fortsatt av pris. Pasientene får som regel anti-TNF- α -behandling som første biologiske legemiddel, da denne gruppen medikamenter er de billigste.

4.4 Sykdomsaktivitet og laboratoriedata

HBI/PMS er basert på pasientens subjektive oppfatning av allmenntilstand og sykdomsaktivitet. Dette sammenfaller ikke alltid med objektive funn. Det anbefales derfor å bruke flere objektive parametere for å bedømme sykdomsaktivitet (66). Laboratoriedata som CRP, Hb og FeCal-verdi er viktige slike parametre.

I vår kohort var andelen pasienter med forhøyet HBI eller PMS 55,0% i CD gruppen og 53,6% i UC gruppen. Det vil si at nær halvparten av pasientene angav relativt lite plager ved overgang/oppstart av VDZ. Dette kan til dels forklares med at mange pasienter måtte gå over til behandling med VDZ grunnet bivirkninger av tidligere biologisk legemiddel, ikke på grunn av tap av effekt. Det vil si at legemiddelet fortsatt hadde effekt på sykdommen, og dempet inflammasjonen og de subjektive symptomene hos pasientene.

En større andel av pasientene i både gruppen med CD og UC hadde normale laboratorieverdier. Likevel valgte man at disse skulle begynne med VDZ. En årsak til dette kan som nevnt være at en del av pasientene har gått over til VDZ grunnet bivirkninger ved

tidligere medikamentell behandling. De kan dermed muligens ha vært i remisjon ved overgang/oppstart av VDZ. Grunnen til at man likevel ville starte disse pasientene på VDZ, var fordi man ikke ville ta sjansen på å la dem gå ubehandlet på grunn av deres alvorlige sykehistorie (66;32;67).

Over halvparten av CD pasientene i vår kohort hadde forhøyet CRP, og over to tredjedeler hadde forhøyet FeCal-test ved oppstart av VDZ. Det var noe lavere andel UC pasienter med forhøyet CRP, men nesten like mange med forhøyet FeCal-test. Dette er som forventet da CD er en mer systemisk gjennomgripende tilstand enn UC, med affeksjon av hele tarmveggen og mulighet for blant annet fistulering. Denne systemaffeksjonen gir oftere CRP-stigning enn lokalisert affeksjon av tarmens mucosa. Relativt få pasienter hadde anemi. Dette kan skyldes tett oppfølging og lav terskel for bruk av intravenøst jern hos pasienter med lave jernlagre.

Gullstandarden for å bedømme sykdomsaktivitet er ileokoloskopisk evaluering, og eventuelt MR av tynntarm eller bekken. Dette er imidlertid både ressurskrevende og ubehagelig for pasientene, og har ikke blitt gjort systematisk i oppfølgingen ved Gastromedisinsk avdeling. Mye taler for at det likevel bør tilstrebes ved et behandlingsskifte og responseevaluering. Dette er i tråd med at man i dag i størst mulig grad tilstreber slimhinnetilheling, og ikke nøyer seg med å oppnå klinisk remisjon hos pasientene.

4.5 Kirurgi

I vår pasientgruppe hadde kun 57,1% av CD pasientene gjennomført IBD-relatert kirurgi. Studier viser at man tradisjonelt har regnet med at mellom 70-90% av CD pasienter må gjennomføre kirurgi i løpet av livet (68). Man har imidlertid sett en tendens til lavere kirurgirater de siste 20 årene. Man regner med at dette har sammenheng med bruk av biologiske legemidler. Om pasientene i vår kohort kan forvente færre kirurgiske inngrep enn pasienter i den “pre biologiske æra”, gjenstår å se.

I UC gruppen var det nesten 17% som hadde gjennomgått kirurgi. Tallene avslører ikke detaljer om type inngrep, men man må regne med at det i stor grad er snakk om kolektomier. Således er det oppsiktsvekkende at såpass mange UC pasienter uten kolon fortsatt har behov for biologisk behandling. Dette kan dreie seg om pasienter med reservoir og gjentatte pouchitter. Det er dog ingen dokumentert effekt av VDZ på pouchitter.

4.6 Årsak til overgang/oppstart av VDZ

Det var flere årsaker til at pasientene i vår gruppe gikk over til, eller startet opp med VDZ. For både CD og UC pasientene, fant vi at den hyppigste årsaken til seponering av foregående biologiske legemiddel, var tap av effekt. Den nest hyppigste årsaken til seponering i begge pasientgrupper var bivirkninger. Samlet gjenspeiler våre data at mange pasienter ikke responderer på, mister effekt eller ikke tolererer anti-TNF- α behandling (69).

Kun en liten andel pasienter var såkalt biologisk naïve ved oppstart med VDZ. Dette vil si at VDZ ble initiert som første biologiske legemiddel. Denne andelen er lavere enn i andre studier (51;52;53). Dette kan ha sammenheng med de strenge økonomiske føringene som styrer bruk av biologiske legemidler i Norge. Noen få pasienter startet med VDZ i tillegg til annet biologisk legemiddel, såkalt duobehandling. Dette har blitt gjort hos en del pasienter ved Gastromedisinsk avdeling, der man mener at anti-TNF- α -behandling har noe effekt, men ikke er tilstrekkelig. Duobehandling er en kostbar behandling, men har vist seg å kunne være et godt alternativ for de sykeste pasientene der man mangler alternativer (23).

4.7 Forventet effekt av VDZ behandling

Man har etter hvert fått god dokumentasjon på at biologiske legemidler har best effekt hos biologisk naïve pasienter (70;71). I vår kohort hadde de aller fleste brukt et eller flere biologiske legemidler tidligere. Dette reduserer sannsynligheten for effekt av et nytt biologisk legemiddel på gruppenivå. Det er gjennomgående i "real world studier" av VDZ at en stor andel pasienter allerede har prøvd en eller flere biologiske legemidler. I en systematisk gjennomgang av "real world studier", der man så på effekten av VDZ, var under 20% av pasientene biologisk naïve (72). Man fant her ut at 30% av pasientene med CD (95% konfidensintervall 20-42%) og 46% av pasientene med UC (95% konfidensintervall 37-56%) var i klinisk remisjon etter 12 måneders behandling med VDZ. Det er foreløpig lite data som har kunnet peke ut hvilke faktorer ved pasientene som tilsier effekt av et sekundært eller tertiært biologisk legemiddel.

Siden februar 2020 har VDZ blitt regnet som tredjelinjebehandling av IBD i Norge. Ved fjorårets LIS-anbud rykket nemlig interleukinhemmeren UST fram i køen som tredjelinjebehandling i Norge for både CD og UC. Dette har ført til en drastisk reduksjon av

nye brukere av VDZ i Norge siste år. Imidlertid viser det seg at det også for UST er betydelig forskjell i effekt, gitt om pasienten er biologisk naïv eller ikke (73). Det er stort behov for mer kunnskap om faktorer som kan predikere hvilket biologisk legemiddel som vil gi størst effekt for den enkelte pasient.

4.8 Videre bruk av data

Frem til mars 2021 skal VDZ bli administrert som intravenøs infusjon i sykehus. Legemidlet har nylig blitt tilgjengelig for subkutan administrasjon (74;75). Fordelen med dette er at pasientene kan administrere medisinen hjemme selv. Dette vil trolig føre til færre sykehusbesøk, mindre bruk av sykehusets ressurser og lavere kostnader. I tillegg tenker man seg at dette vil øke pasientenes livskvalitet.

I løpet av våren 2021 skal alle pasienter ved Gastromedisinsk avdeling, OUS, bytte fra intravenøs til subkutan administrering av VDZ. Dette skal gjennomføres som en kvalitetssikringsstudie, og inngå i et nytt doktorgradsprosjekt ved avdelingen. Vår samling av data danner forarbeidet til denne mer omfattende studien, som skal se på kostnader og klinisk presentasjon i forbindelse med bytte av administrasjonsform. Det planlegges også å gjøre sammenligninger mellom effekt av tredjelinjebehandling med VDZ versus UST.

5 Styrker og svakheter ved oppgaven

En styrke ved vår oppgave er at vi har en stor pasientpopulasjon som har fått oppfølging ved samme avdeling. Dette er med på å sikre at de har fått, og vil få, ensrettet oppfølging fra samme personell. Dette vil særlig være viktig i det videre arbeidet, og vil kunne hindre skjevheter grunnet systematisk ulik behandling mellom sykehusene.

En svakhet ved vår oppgave er at data er innhentet retrospektivt. Dette gjør at en del opplysninger er usikre eller mangler. For eksempel mangler det laboratoriedata og kliniske skåringer for flere pasienter. Også opplysninger om røykestatus og tidligere kirurgi mangler hos noen. Det videre arbeidet med gruppen skal baseres på prospektive data.

For å kartlegge bedre alvorlighetsgraden til våre pasienter, burde vi ha inkludert opplysninger om antallet kirurgiske inngrep, samt hvilke type inngrep som var blitt gjennomført. Det ville

også vært en stor fordel å ha innhentet endoskopiske data fra alle pasientene før oppstart av VDZ. Dette for i størst mulig grad å kunne kartlegge sykdomsaktiviteten per oppstartstidspunkt.

6 Konklusjon

I arbeidet med denne oppgaven har vi registrert og beskrevet gruppen av pasienter som i 2019 ble behandlet med VDZ ved Gastromedisinsk avdeling, OUS, Ullevål. Dette er en stor gruppe både på landsbasis og i europeisk forstand. Den består i stor grad av alvorlige syke pasienter, som har prøvd mange ulike medisiner. Den initiale kartleggingen av disse pasientene er et viktig arbeid for videre kvalitetssikring og kommende studier. Det er et stort behov for mer kunnskap om bruk av biologiske legemidler i “real world populasjoner” for denne gruppen.

7 Tabeller og vedlegg

Tabell 1. Pasientkarakteristika

	CD	UC
Diagnose	84 (54,2%)	71 (45,8%)
Kjønn		
Menn	43 (51,2%)	39 (54,9%)
Kvinner	41 (48,8%)	32 (45,1%)
Alder diagnosetidspunkt		
Median alder diagnosetidspunkt (spredning)	23,5 (11-56)	24,5 (11-83)
16 år eller yngre (A1)	24 (28,6%)	18 (25,4%)
17-40 år (A2)	44 (52,4%)	44 (62,0%)
Over 40 år (A3)	16 (19,0%)	9 (12,7%)
År fra diagnosetidspunkt til oppstart av VDZ		
Median antall år (spredning)	8,5 (0-47)	8,5 (0-34)
KMI		
Median KMI ved oppstart av VDZ (spredning)	22 (14-35)	23 (17-47)
Røyk		
Nåværende røykere	13 (15,5%)	1 (1,4%)
Tidligere røykere	19 (22,6%)	19 (26,8%)
Aldri røyket	45 (53,6%)	37 (52,1%)
Ukjent	7 (8,3%)	14 (19,7%)
HBI		
Antall med oppgitt HBI	60 (71,4%)	

Antall som manglet HBI	24 (28,6%)	
Gjennomsnitt	6,1	
Median (spredning)	5,0 (0-22)	
Antall med forhøyet HBI	33 (55,0%)	
PMS		
Antall med PMS		56 (78,9%)
Antall som manglet PMS		15 (21,1%)
Gjennomsnitt		2,2
Median (spredning)		2,0 (0-6)
Antall med forhøyet PMS		30 (53,6%)
Sykdomstype CD		
Inflammatorisk (B1)	23 (27,4%)	
Strikturerende (B2)	28 (33,3%)	
Penetrerende (B3)	33 (39,3%)	
Perianal sykdom (p) (kan legges til B1 – B3)	30 (35,7%)	
Øvre GI affeksjon (kan legges til L1 – L3)	23 (27,4%)	
Sykdomsutbredelse CD		
Terminale ileum (L1)	14 (16,7%)	
Kolon (L2)	16 (19,0%)	
Ileokolon (L3)	53 (63,1%)	
Øvre gastrointestinal traktus alene (L4)	1 (1,2%)	
Sykdomsutbredelse UC		
Proktitt (E1)		1 (1,4%)
Venstresidig kolitt (E2)		16 (22,5%)

Totalkolitt (E3)		54 (76,1%)
Laboratorieverdier		
<i>Hb</i>		
Hb gjennomsnitt *	13,4	13,7
Hb median (spredning) *	13,5 (9,5-16,8)	13,6 (11,4-16,4)
Antall med anemi *	14 (17,5%)	6 (9,0%)
Antall som manglet Hb *	4 (4,8%)	4 (5,6%)
Antall kvinner med anemi	6 (15,8%)	2 (6,3%)
Antall menn med anemi	8 (19,0%)	4 (11,1%)
<i>CRP</i>		
CRP gjennomsnitt	10	4,9
CRP median (spredning)	4,8 (0,3-52,4)	2,1 (0,3-42,7)
Antall med forhøyet CRP	42 (52,5%)	23 (34,9%)
Antall som manglet CRP	4 (4,8%)	5 (7,0%)
<i>FeCal-test</i>	%	
FeCal-test gjennomsnitt	1489	1487
FeCal-test median (spredning)	988 (10-6000)	826 (15-6000)
Antall med forhøyet FeCal-test	58 (75,5%)	48 (71,6%)
Antall som manglet FeCal-test	7 (8,3%)	4 (5,6%)
Kirurgi		
IBD-relatert kirurgi	48 (57,1%)	12 (16,9)

* Uavhengig av kjønn

Tabell 1.

Table 1 Vienna and Montreal classification for Crohn's disease

	Vienna	Montreal
Age at diagnosis	A1 below 40 y A2 above 40 y	A1 below 16 y A2 between 17 and 40 y A3 above 40 y
Location	L1 ileal L2 colonic L3 ileocolonic L4 upper	L1 ileal L2 colonic L3 ileocolonic L4 isolated upper disease*
Behaviour	B1 non-stricturing, non-penetrating B2 stricturing B3 penetrating	B1 non-stricturing, non-penetrating B2 stricturing B3 penetrating p perianal disease modifier†

*L4 is a modifier that can be added to L1–L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.
†"p" is added to B1–B3 when concomitant perianal disease is present.

Vedlegg 1. Montrealklassifikasjon for CD (76).**Table 2** Montreal classification of extent of ulcerative colitis (UC)

Extent	Anatomy	
E1	Ulcerative proctitis	Involvement limited to the rectum (that is, proximal extent of inflammation is distal to the rectosigmoid junction)
E2	Left sided UC (distal UC)	Involvement limited to a proportion of the colorectum distal to the splenic flexure
E3	Extensive UC (pancolitis)	Involvement extends proximal to the splenic flexure

Vedlegg 2. Montrealklassifikasjon for UC (76).**Table 3** Montreal classification of severity of ulcerative colitis (UC)

Severity	Definition	
S0	Clinical remission	Asymptomatic
S1	Mild UC	Passage of four or fewer stools/day (with or without blood), absence of any systemic illness, and normal inflammatory markers (ESR)
S2	Moderate UC	Passage of more than four stools per day but with minimal signs of systemic toxicity
S3	Severe UC	Passage of at least six bloody stools daily, pulse rate of at least 90 beats per minute, temperature of at least 37.5°C, haemoglobin of less than 10.5 g/100 ml, and ESR of at least 30 mm/h

ESR, erythrocyte sedimentation rate.

Vedlegg 3. Montrealklassifikasjon/alvorlighetsgrad for UC (76).

Litteraturhenvisninger

1. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology, *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(4):357-62.
2. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 2014;63(4):588-97.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
4. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflammatory bowel diseases.* 2011;17(1):423-39.
5. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):313-21.e2.
6. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Jr., Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(4):630-49.
7. Hoivik M, Moum B, Glomsaker T, editors. Inflammatory bowel disease in Norway 1999 to 2014: increasing prevalence and local geographical differences. *ECCO 2016; 2016.*
8. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2007;26(9):1217-25.
9. Buer LCT, Moum BA. Inflammatorisk tarmsykdom – diagnostikk og behandling. *Indremedisinen.* 2016;2.
10. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1785-94.
11. Bengtson MB, Solberg C, AAmo G, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, et al. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. *Journal of Crohn's and colitis.* 2009;3(2):92-99.
12. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2000;35(10):1075-81.

13. Luo Y, de Lange KM, Jostins L, Moutsianas L, Randall J, Kennedy NA, et al. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nature genetics*. 2017;49(2):186-192.
14. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1989;170:2-6;discussion 16-9.
15. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(2):289-97.
16. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
17. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):7-27.
18. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MHm et al. Clinical course in Crohn's disease: result of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2007;42(5):602-10.
19. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(4):431-40.
20. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2005;19 Suppl A:5a-36a.
21. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(10):965-90.
22. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology and hepatology*. 2011;7(4):235-241.
23. Buer LCT. New biological therapies and treatment strategies in inflammatory bowel disease - studies from real world clinical practice [doktoravhandling]. Oslo: Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo; 2018, 65 s.

24. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(46):7227-7236.
25. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9613):660-7.
26. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut*. 2007;56(4):453-5.
27. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133(2):412-22.
28. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1194-201.
29. Bouguen G, Levesque BG, Feagen BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(6):1042-50.e2.
30. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106 Suppl 1:S2-25; quiz S6.
31. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):28-62.
32. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(1):3-25.
33. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(7):769-84.

34. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(1):4-22.
35. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(2):155-68.
36. 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. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(7):769-84.
37. 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. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(6):649-70.
38. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(1):4-25
39. Biosimilars in th EU - Informationguide for healthcare professionales: European Medicines Agency; 2017. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf
40. NHI. Biologiske legemidler [Internett]. [Oppdatert 04. jan 2018; hentet 26. des 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/legemiddel/biologiske-legemidler/?page=1>.
41. eHåndbok. Biologisk behandling ved inflammatorisk tarmsykdom – voksne pasienter (>=18 år) [Internett]. Oslo: Oslo universitetssykehus; [Oppdatert 04. nov 2020; hentet 28. des 2020]. Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/129970>
42. Scribano, ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(23): 2457–67.
43. Entyvio. ENTYVIO: The Only GI-Focused Biologic for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease [Internett]. [Hentet 28. des 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.entyvio.com/how-entyvio-works>.

44. Sandborn WJ, Feagen BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:711-21.
45. Vivio EE, Kanuri N, Gilbertsen JJ, Monroe K, Dey N, Chen CH, et al. Vedolizumab Effectiveness and Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice. *J Crohns Colitis*. 2016;10(4):402-9.
46. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:699-710.
47. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66:839-851.
48. Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(11):1593-1601.e2.
49. Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M, et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017;52(6-7):722-729.
50. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, et al. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. *Journal of Crohn's & colitis*. 2009;3(2):92-9.
51. Lirhus SS, Hoivik ML, Moum B, Melberg HO. Regional differences in anti-TNF-alpha therapy and surgery in the treatment of inflammatory bowel disease patients: a Norwegian nationwide cohort study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2018;53(8):952-7.
52. Christensen B, Colman RJ, Micic D, Gibson PR, Goeppinger SR, Yarur A, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance for Inflammatory Bowel Disease: 12-month Effectiveness and Safety. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(4):849-60.
53. Helwig U, Mross M, Schubert S, Hartmann H, Brandes A, Stein D, et al. Real-world clinical effectiveness and safety of vedolizumab and anti-tumor necrosis factor alpha treatment in ulcerative colitis and Crohn's disease patients: a German retrospective chart review. *BMC Gastroenterology*. 2020;20(211):1-15.
54. Stallmach A, Langbein C, Atreya R, Bruns T, Dignass A, Ende K, et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease - a

prospective multicenter observational study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;44(11-12):1199-212.

55. Loftus EV. Update on the Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Gastroenterology and hepatology*. 2016;12(11):704-707.
56. Loftus EV, Silverstein M, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*. 2000;46(3):336-43.
57. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
58. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(1):423-39.
59. Kristensen V. Inflammatory Bowel Disease of South-Eastern Norway - IBSEN III-studien - Første års inklusjon viser økende insidens av IBD. *Gastroenterologen*. 2018;1.
60. Brant SR, Nguyen GC. Is there a gender difference in the prevalence of Crohn's disease or ulcerative colitis? *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008;14(2):S2-S3.
61. Aldhous MC, Satsangi J. The impact of smoking in Crohn's disease: no smoke without fire. *Frontline Gastroenterology*. 2010;1(3):156-164.
62. Karczewski J, Poniedziałek B, Rzymiski P, Rychlewska-Hańczewska A, Adamski Z, Wiktorowicz K. The effect of cigarette smoking on the clinical course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Review*. 2014;9(3):153-159.
63. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of Cigarette Smoking on the Clinical Course of Ulcerative Colitis. 2009;23(9):1147-1152.
65. Kristensen VA, Opheim R, Ricanek P, Huppertz-Hauss G, Perminow G, Detlie TE, et.al. IBSEN III - a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(1):S526-S527.
66. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(9):1324-38.
67. 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. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(7):769-84.

68. Lewis RT, Maron DJ. Efficacy and Complications of Surgery for Crohn's Disease. *Gastroenterology and Hepatology*. 2010;6(9):587-596.
69. Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(23):2457-2467.
70. Feagan BG, Lasch K, Lisssoos T, Cao C, Wojtoxicz AM, Khalid JM, et.al. Rapid Response to Vedolizumab Therapy in Biologic-Naive Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17:130–138.
71. Yarur A, Bassel M, Stein D, Kim H, Radulescu G, Lopez C, et. al. Vedolizumab Outcomes in Real-world Bio-naive Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients (EVOLVE) in North America. *The American Journal of Gastroenterology*. 2018;113:s375.
72. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, et. al. Systematic reviews with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology*. 2018;53(9):1048-1064.
73. Kotze PG, Ma C, Almutairdi A, Panaccione R. Clinical utility of ustekinumab in Crohn's disease. *Journal of Inflammation Research*. 2018;11:35-47.
74. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, et.al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3): 562-572.e12.
75. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, et.al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation for ulcerative colitis: results of the visible trial. *Gut*. 2019;68(Suppl 2):A1-A269.
76. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. 2006;55(1):749-753.