



2021-01-31

IBD – Vårdprogram

Inflammatorisk tarmsjukdom hos
barn och ungdomar

Petter Malmberg
SVENSKA FÖRENINGEN FÖR PEDIATRISK GASTROENTEROLOGI,
HEPATOLOGI OCH NUTRITION – SPGHN
Version 7.5/ 2021-01-31

Vårdprogram för inflammatorisk tarmsjukdom hos barn och ungdomar

Detta vårdprogram med versionsbeteckning 7.5 är daterat 2021-01-31 och ersätter det tidigare vårdprogrammet med versionsbeteckning 7.4 daterat 2020-10-13.

Vårdprogrammet är utarbetat av IBD-arbetsgruppen på uppdrag av *Svenska föreningen för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition – SPGHN.*

I arbetsgruppen som arbetat med revisionen av vårdprogrammet har ingått:

Petter Malmberg (redaktör)

Robert Saalman

Ulrika Fagerberg

Torbjörn Lind

Pernilla Stenström

Pia Karlsland Åkeson

Jens Bäckström

Ola Olén

Till denna version av vårdprogrammet har även väsentliga bidrag lämnats av:

Thomas Casswall

Timo Käppi

Maja Idestrom

Natalia Mouratidou

Lotta Söderberg

Ingalill Detlofsson

Erika Lidgren

I utarbetande av tidigare versioner av vårdprogrammet (som ligger till grund för det nuvarande) har även dåvarande medlemmarna i IBD-vårdprogramgruppen deltagit:

Mats Edenholt

Hans Hildebrand

Eva Lindberg

Urban Myrdal

Jan Neiderud

Gun Persson

Lars Stenhammar

Johan Svahn

Tomas Wester

Synpunkter och idéer kring vårdprogrammets innehåll kan skickas till vårdprograms-redaktör Petter Malmberg, petter.malmberg@sll.se

Synpunkter och idéer när det gäller webblayout skickar du till webbmaster Marianne Bergström, webmaster@barnlakarforeningen.se

Vårdprogrammet publiceras på BLF's hemsida med adress www.gastro.barnlakarforeningen.se (under länken: VÅRDPROGRAM).

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning.....	iii
Inledning.....	1
Definition av IBD	1
Epidemiologi.....	2
Etiologi och patogenes.....	2
Diagnostik.....	2
Klinisk bild vid IBD	2
Anamnes.....	3
Status.....	3
Endoskopi	4
Tunntarmsutredning	5
Differentialdiagnoser och ytterligare utredning att överväga	5
Kriterier för IBD-diagnos.....	7
Differentialdiagnostik mellan ulcerös kolit och Crohns sjukdom	7
Prognos	8
Klassificering	8
Bedömning av sjukdomsaktivitet	10
Symptombaserade index.....	10
Livskvalitets-index	14
Endoskopi-index	14
IBD-behandling - introduktion	15
Livsstilsråd	17
Nutritionsbehandling	17
Nutritionsbedömning	17
Total enteral nutrition	18
Partiell enteral nutrition	18
Nutritionsstöd vid malnutrition och IBD	19
Annan kostbehandling och specialkost vid IBD	19
Parenteral nutrition.....	19
Farmakologisk behandling.....	20
5-ASA-preparat.....	22
Kortikosteroid-preparat.....	23
Antibiotika.....	25
Antimetaboliter (tiopuriner och metotrexat)	26
Biologiska läkemedel.....	30
Småmolekylläkemedel	35
Mikrobiotamodulering	35
Probiotika	35
Fekal mikrobiell transplantation	36
Växtbaserade behandlingar	36
Kirurgisk behandling.....	36
Vid ulcerös kolit.....	38
Vid Crohns sjukdom.....	39
Vid perianal Crohn's sjukdom	42
Psykosocialt stöd.....	43
Akut svår kolit – riktlinjer för handläggning.....	44
Initial handläggning - Bedömning och utredning	44
Första linjens behandling	46
Ställningstagande till andra linjens behandling.....	48
Andra linjens behandling.....	49
Tredje linjens behandling	50
Kirurgisk behandling - Akut kolektomi	50

Handläggning vid terapivar på farmakologisk rescue-behandling	51
Algoritm för handläggning av akut svår kolit hos barn	52
Uppföljning av barn och ungdomar med IBD.....	52
Återbesök	52
Endoskopiska och radiologiska kontroller vid IBD	53
Infektioner och Vaccinationer.....	55
Om infektioner och särskilt opportunistiska infektioner	55
Om vaccinationer	56
Frågeformulär om vaccinationsbehov	59
Risk för cancer vid IBD förvärvad under barndomen	60
IBD och cancer.....	60
Extraintestinala manifestationer - introduktion.....	63
Inflammationstillstånd som i varierande grad kan vara relaterade till aktiv IBD.....	64
Hudmanifestationer	64
Artralgiar	64
Artriter.....	64
Inflammationstillstånd i ryggen.....	64
Inflammation i munhåleregionen.....	65
Inflammationstillstånd i ögat	65
Inflammationstillstånd i skelettet	65
IBD-relaterade systemkomplikationer.....	65
Tillväxtavvikelse/försenad pubertet.....	65
Tromboemboliska manifestationer.....	65
Störd bentäthetsutveckling.....	66
Anemi och järnbrist.....	66
Samsjuklighet i autoimmuna/immunrelaterade tillstånd	70
IBD-associerad leversjukdom	70
Ankyloserande spondylit.....	75
Pankreatit	75
Preventivmedel.....	76
Profylax och råd vid utlandsresa (182)	76
Organisation av IBD-vården	77
Allmänt om organisationen.....	77
IBD-teamets sammansättning, arbete och resurser	77
IBD-register.....	79
Referenser	80

-
- Bilaga 1. [Gastrointestinal patologi; rekommendationer från KVASt-studiegruppen](#) (2014-05-07)
- Bilaga 2. [Koloskopisk övervakning av patienter med långvarig ulcerös kolit](#) (2017-11-30)
- Bilaga 3. [Praktiska råd vid nutritionsbehandling med total enteral nutrition](#) (2020-10-13)
- Bilaga 4. [Kvalitetssäkring av endoskopisk undersökning av mag-tarmkanalen hos barn](#) (2013-09-01)
- Bilaga 5. [Vaccinationsfrågeformulär vid IBD](#) (2019-11-21)

Inledning

Vårdprogrammet för pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom har utarbetats på uppdrag av Svenska föreningen för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition – SPGHN. Det sammanfattar vad vi i gruppen har funnit vara evidensbaserad och vedertagen handläggning av inflammatorisk tarmsjukdom (IBD). Gruppen har gemensamt diskuterat innehåll och bidragit med idéer och utformning.

Vårdprogrammet skall vara ett stöd för läkare och andra medlemmar i team som diagnostiserar och behandlar barn och ungdomar med IBD, men det skall även kunna fungera som en handledning för den som i en akut situation först tar emot en ung IBD-patient. Syftet med detta nationella vårdprogram är dessutom att stimulera utvecklingen i hela landet mot en mer enhetlig vård av hög standard. Förhoppningen är att vårdprogrammet kommer att användas i kvalitetssäkringsarbete. Programmet skall även kunna vara till hjälp för dem som organiserar och avsätter resurser till vården. De råd om utredning och kontroller som ges i vårdprogrammet skall betraktas som en basal handlägningsnivå - i de enskilda patientfallen måste inte sällan ytterligare prover och tester genomföras.

Farmakologisk behandling redovisas översiktligt i tabell och text. Intentionen är att ange de olika läkemedlens plats vid behandlingen av barn och ungdomar utifrån diagnos, utbredning och inflammationsgrad. Traditioner, erfarenheter samt beslut i läkemedelskommittéer bestämmer ofta de lokala preparatvalen.

Nytt för denna version av vårdprogrammet är att referenser infogats i texten. Dessa referenser hänvisar ofta vidare till riktlinjer och kunskapsammansättningar från andra nationella (typ Svensk Gastroenterologisk Förening (SGF)) och internationella organisationer (typ European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) och European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)). Ambitionen med vårdprogrammet är att fortlöpande tillhandahålla kunskap och praktiska råd om hur vi med ledning av vetenskap och beprövad erfarenhet bäst tar hand om barn och ungdomar med IBD.

Många användare kommer säkert att ha synpunkter på innehållet. Vi ser fram emot en fortlöpande dialog som successivt kan förbättra och utveckla vårdprogrammet!

Definition av IBD

IBD indelas i:

- Crohns sjukdom är en kronisk inflammation som kan uppträda i hela mag-tarmkanalen. Inflammationen är ofta segmentell och omfattar alla tarmens vägglager. Inflammationen kan ge upphov till komplicerande fistlar och stenoser.
- Ulcerös kolit är en kronisk inflammation som uppträder i ändtarmen och kan utbreda sig i oral riktning till att omfatta delar av eller hela tjocktarmen. Inflammationen är kontinuerlig och omfattar oftast endast slemhinnan.
- IBD oklassificerad (IBD-U)* är en kolit där man trots utredning inte kan särskilja mellan Crohns sjukdom och ulcerös kolit.
*Diagnosen obestämd kolit (indeterminant colitis) skall reserveras för de koliter där man trots histopatologisk bedömning av kolonresektat efter kolektomi inte kan särskilja mellan Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

Epidemiologi

En global ökning i incidensen av pediatrik IBD och då framförallt Crohns sjukdom har noterats under de senaste två decennierna (1, 2). Den högsta förekomsten av IBD bland barn och ungdomar har noterats i de nordiska länderna och Kanada (3-5).

Uppskattningsvis insjuknar årligen cirka 350 barn (under 18 år) i IBD och det finns ungefär 1500 barn (under 18 år) som lever med IBD i Sverige (4).

Etiologi och patogenes

Orsaken till IBD är ofullständigt känd. Tvillingstudier talar för att genetiska faktorer är betydelsefulla särskilt vid Crohns sjukdom (6, 7). Ett stort antal genvarianter har påvisats som ökar risken för att drabbas av IBD men varje enskild variant ger bara upphov till en blygsam riskökning (8). Ett modernt levnadssätt med goda hygieniska förhållanden verkar medföra en ökad risk för att insjukna i IBD (9). Sammantaget talar tillgängliga data för att tarminflammationen vid IBD orsakas av en obalans mellan tarmens mikrobiota och immunsystemet (10).

Diagnostik

Diagnostiken av IBD baseras på den samlade bilden från sjukhistoria, kliniska tecken, endoskopiska, histologiska och radiologiska fynd samt att man uteslutit ett antal differentialdiagnostiska tillstånd; huvudsakligen infektioner och födoämnesinducerade enterokoliter (11).

Klinisk bild vid IBD

Ulcerös kolit och Crohns sjukdom ger ofta upphov till liknande symptom. Diarré och buksmärtor är mycket vanligt vid båda formerna av IBD. Blod i avföringen är vanligt; vid ulcerös kolit har nästan alla symptomet. Ett över månader mer smygande insjuknande i IBD är vanligast, men sjukdomen kan ibland debutera akut. Symptombilden beror på lokalisering, grad och typ av tarminflammation. Låggradig feber förekommer främst vid Crohns sjukdom. Viktnedgång, avplanad längdtillväxt, försenad pubertet och perianal sjukdom är alla betydligt vanligare vid Crohns sjukdom. Vid Crohns sjukdom kan tillväxtpåverkan och försenad pubertet vara de enda manifestationerna av tillståndet.

Jämfört med IBD hos vuxna har pediatrik IBD tydliga särdrag. Hit hör att barn med ulcerös kolit oftast har en mer utbredd koloninflammation och att engagemang av tjocktarmen är vanligare hos barn med Crohns sjukdom (12, 13).

Symtom och fynd som inger misstanke om IBD

Vanliga symtom	Crohns sjukdom	Ulcerös kolit
Buksmärta	+++	++
Diarré	++	+++
Blödning	+	+++
Viktnedgång	++	+
Trötthet	+	(+)
Matleda	+	(+)
Feber	+	(+) vid akut svår kolit
Fynd		
Anala fistlar, abscesser/sår	+	
Tillväxtavplaning	+	(+)
Försenad pubertet	+	(+)
Lever sjukdom	(+)	+
Hudsjukdom*	(+)	(+)
Artralgi/artrit	(+)	(+)
Uveit	(+)	(+)
Munslemhinneförändringar	(+)	

+++ = typiskt fynd ++ = vanligt + = förekommer (+) = ovanligt.

* Erythema nodosum, pyoderma gangrenosum

Anamnes

Sjukhistoria: *Exposition för tarminfektioner (utlandsresa)? Födoämnesutlösta symptom?*

Läkemedelsassocierade besvär (NSAID och antibiotika)? Sjukdomsduration (> 6 veckor stärker misstanken om IBD)?

Hereditet: *Finns IBD eller autoimmun sjukdom i släkten?*

Avföringsmönster: *Antal? Natliga avföringar? Konsistens? Blodtillblandning? Trängningar?*

Buksmärtor: *Lokalisation? Koppling till tarmtömning? Koppling till måltid?*

Perianala besvär: *Smärta? Flytningar?*

Allmäntillstånd: *Trötthet? Nedsatt aptit?*

Extraintestinala manifestationer: *Hud-, ögon- eller led-besvär?*

Status

Allmäntillstånd

Tillväxt

Pubertetsutveckling

Munhåla: *Ulcerationer? Läppsvullnad?*

Hjärta: *Takykardi kan indikera hög sjukdomsaktivitet eller anemi.*

Buk: *Ömhet? Organförstoring? Resistenser?*

Perianalt: *Hudflikar? Fissurer? Fistlar? Abscesser?*

Extraintestinala manifestationer: *Hud-, ögon- och led-status.*

Prover att överväga vid diagnostisk utredning av IBD

Blodanalyser*	Tolkning
Blodstatus	Anemi? Se stycket om anemi .
CRP, SR, albumin**	Systemisk inflammation?
ASAT, ALAT, ALP, GT, bilirubin (konj o okonj), PK	Leversjukdom? Se stycket om IBD-associerad leversjukdom
Ferritin	Järnbrist? Se stycket om anemi .
25-OH-Vitamin D	D-vitaminbrist? Se stycket om bentäthet .
Pankreas-amylas	Pankreatit? Se stycket om extraintestinala manifestationer .
Kreatinin	Inför läkemedelsbehandling och kontraströntgen.
Transglutaminas-antikroppar	Celiaki?
VZV-serologi	Inför förstärkt vaccination. Se stycket om
HBV-serologi	Opportunistiska infektioner och vaccinationer vid IBD .
IGRA-test	Inför immunmodulerande behandling. Se styckena om
TPMT	Tiopuriner och Biologiska läkemedel
Avföringsprover	
Kalprotektin***	Tarminflammation?
Salmonella, Campylobacter, Shigella, Yersinia, EHEC	Gastrointestinal infektion?
Clostridioides difficile-toxin	
Giardia, Amöba, Kryptosporidier	

* De föreslagna proverna bör betraktas som ett baspaket. Ytterligare prover bör övervägas vid uttalade och avvikande symptom.

**Normala systemiska inflammationsmarkörer utesluter inte IBD.

***Kalprotektin < 50 mg/kg som gränsvärde är utprovat för barn från 4 års ålder (14). Kalprotektin är en ospecifik inflammationsmarkör och förhöjda värden kan förklaras av en infektiös gastroenterit. Kalprotektinnivå under gränsvärdet talar mycket starkt emot aktiv IBD (15). Vid ileit noteras ibland endast lätt förhöjd nivå av F-kalprotektin.

Endoskopi

I en fullständig IBD-utredning ingår esofago-gastro-duodenoskopi och ileo-koloskopi (11). Minst 2 biopsier från varje tarmavsnitt bör tas oavsett om makroskopiska förändringar föreligger eller ej. Ett minimum vid den diagnostiska utredningen är således att biopsier tas från ileum, caekum, ascendens, transversum, descendens, sigmoideum och rektum vid nedre endoskopi och från duodenum, bulbus duodeni, antrum, corpus och esofagus vid övre endoskopi. Vid svårt skov och risk för perforation begränsas undersökningen till rektosigmoideoskopi. I dessa fall bör en fullständig endoskopisk utredning genomföras i ett senare skede. Undersökning med övre endoskopi motiveras av möjligheten att dels finna Crohn-förändringar, dels för differentialdiagnostik (esofagit, ulcus, celiaki). Endoskopiska undersökningar av mag-tarm-kanalen på barn och ungdomar bör följa SPGHNS riktlinjer, se bilaga 5: ["Kvalitetssäkring av endoskopisk undersökning av mag-tarmkanalen hos barn och ungdomar"](#)

Tunntarmsutredning

Alla barn och ungdomar som utreds för IBD (utom de med uppenbar ulcerös kolit) bör genomgå någon form av tunntarmundersökning i anslutning till den diagnostiska endoskopin (11). Den radiologiska kartläggningen syftar till att påvisa aktiv inflammation och komplikationer till kronisk inflammation i tunntarmen. Inom pediatriken finns bäst vetenskapligt stöd för användning av magnetresonanstomografi (MRT). Ultraljudsledd kartläggning av tunntarmen (UL) är dock en teknik i utveckling och anses i internationella vuxen-rekommendationer vara jämställd med MRT (16). På mindre barn är ultraljudsundersökning också att föredra då MRT av tunntarmen kan vara svår att genomföra utan sövning. Datortomografiröntgen bedöms på grund av strålning inte vara ett alternativ vid planerad tunntarmsutredning hos barn och ungdomar. Vid både MRT och UL förordas undersökning efter intag av kontrast (drickkontrast). Kontrast tillförd via nasoduodenal intubation kan ge viss ytterligare information men metoden bedöms inte kunna försvaras hos barn och ungdomar då den är betydligt mer invasiv (11).

Kapselendoskopi ger ingen information om tarmväggsinflammation och extraintestinala inflammationstecken (fettvävsförändringar) men har hög sensitivitet för slemhinneförändringar i tunntarm. Metoden kan övervägas vid misstanke om tunntarmsinflammation trots avsaknad av diagnostiska fynd vid endoskopisk och radiologisk tunntarmsdiagnostik. En komplikation är kapselretention och försök till kapselendoskopi bör därför föregås av tunntarmspassageradiologi och/eller passage av upplösbar testkapsel. Vid svårighet att svälja kapseln kan denna föras ner i magsäcken med hjälp av gastroskop i narkos.

Differentialdiagnoser och ytterligare utredning att överväga

Infektiösa enterokoliter

- **Bakterier**

- Salmonella, Campylobacter, Shigella, Yersinia, EHEC, Clostridioides difficile, Mycobacterium tuberculosis.

Antikroppstest mot Yersinia bör övervägas vid kort sjukhistoria och fynd av terminal ileit.

IGRA-test och lungröntgen samt direktmikroskopi, PCR och odling av tarmbiopsier bör övervägas hos barn med tarminflammation och ursprung från regioner där tuberkulos är betydligt vanligare än IBD (Afrika söder om Sahara).

- **Virus**

- Rotavirus, Adenovirus, CMV och HIV.
Virusorsakad kolit ses företrädesvis hos spädbarn eller barn med underliggande immundefekt eller som står på immunosupprimerande behandling

HIV serologi-antigentest bör främst övervägas hos barn med enterokolit och viktnedgång och ursprung från regioner (Afrika söder om Sahara) med hög förekomst av HIV-infektion.

- **Parasiter**

- Giardia, Amöba, Kryptosporidier

Icke-infektiösa enterokoliter

- **Allergiska enterokoliter**

Hos småbarn bör man också ha i åtanke att födoämnesallergi kan ge upphov till IBD-liknade enterokolit. Denna typ av kolit ger dock vanligen inte upphov till mikroskopiska förändringar i slemhinnearkitekturen.
- **Mikroskopiska koliter**

Vid skopi ser slemhinnan makroskopiskt normal ut men histologiskt ses inflammation (lymfocytär kolit, kollagen kolit). Både lymfocytär och kollagen kolit är mycket ovanliga tillstånd hos barn.
- **Immunbristtillstånd**

Speciella differentialdiagnostiska överväganden bör göras för yngre barn med IBD-liknande symptom. Tarminflammation kan vara det första eller enda tecknet på en immunbristsjukdom. IBD-behandling kan för dessa patienter vara skadlig. Yngre barn (<2 år) som insjuknar i IBD-liknande bild bör därför genomgå immunologisk och genetisk utredning.
- **Cord colitis syndrome**

Kan uppträda hos benmargstranplanterade patienter och kan ge upphov till en sjukdomsbild som är förvillande lik IBD.
- **Peri-anastomosinflammation**

Många år efter tidig tarmkirurgi (framför allt barn som genomgått operation under spädbarnsåret) kan en IBD-liknade inflammation uppträda kring tarmanastomoserna.
- **Kronisk granulomatös sjukdom**
- **Vaskulitsjukdomar**
 - Behcets sjukdom, Henoch-Schönleins purpura

Funktionella mag-tarmproblem

- Återkommande buksmärtor hos barn.
- Irritable bowel syndrome (IBS).

Exempel på andra sjukdomar, symptom eller fynd som kan bereda differentialdiagnostiska svårigheter och ibland förekomma parallellt med IBD

- Celiaki
- Esofagit
- Magsår
- Polyper i mag-tarmkanalen
- Rektal invagination med sår (solitary ulcer syndrome)
- Läkemedelsbiverkan. *Ex NSAID som kan orsaka inflammation i mage och tarm.*

Kriterier för IBD-diagnos

Det finns ännu inte några allmänt accepterade internationella kriterier för vad som krävs för att uppfylla en IBD-diagnos (17, 18). I forsknings-sammanhang brukar kriterierna innefatta en sjukdomsduration om mer än sex veckor då infektiösa enterokoliter mycket sällan blir så långvariga (19). Barn och ungdomar som insjuknar i tarminflammation bedöms ha IBD om de efter utredning, omfattande endoskopi, histologi, radiologi och biokemi, uppvisar för sjukdomen typiska avvikelser (med förbehållet att möjliga differentialdiagnoser skall ha uteslutits) (11).

Differentialdiagnostik mellan ulcerös kolit och Crohns sjukdom

Inte heller finns det allmänt accepterade internationella kriterier för vad som krävs för att sätta underdiagnoserna Crohns sjukdom, ulcerös kolit eller IBD-U (17, 18). I de reviderade pediatrika kriterierna från 2013 görs dock ett ambitiöst försök att med kriterier tydligare definiera vilka barn och ungdomar som bör diagnosticeras med IBD-U (och därmed också avgränsar vilka som bör klassificeras som ulcerös colit och Crohns sjukdom) (11):

Diagnostik av ett barn med kolit enligt Porto-rekommendationerna 2013.*

Sannolikhet för UC	Tecken	Diagnos
Klass-1 Ses ej vid UC	Inflammerade perianala hudflikar	Crohns sjukdom
	Längsgående slemhinnear, kullerstensmönstrad inflammerad slemhinna	
	Fistlar - intestinala eller perianala	
	Strikturer	
	Ileal inflammation utan cecal kolit	
	Tydlig transmural inflammation i tunntarmen	
	Diskontinuerlig intestinal inflammation**	
	Äkta (icke-perikryptala) granulom	
Klass-2 Sällsynt vid UC (<5%)	Hämmad tillväxt (tillväxthastighet <2 SDS).	IBD-U, om fynd av ett klass-2 tecken.***
	Makro- och mikroskopiskt rektumspärande tarminflammation	
	Omvänd inflammationsgradient – mer proximal än distal inflammation (rektumspärande inflammation undantagen)	
	Transmural inflammation trots endast mild-måttlig kolit	
	Sår i duodenal- eller esofagus-slemhinnan	
	Multipla aftösa erosioner i magsäcken	
	Positiv ASCA men negativ p-ANCA****	
Klass-3 Ovanligt vid UC (5-10%)	Icke blodig diarré	IBD-U om fynd av minst två klass-3 tecken.***
	Aftösa sår i kolon eller övre magtarmkanal	
	Tydlig hackighet (scalloping) i duodenal- eller magsäcksslemhinne-strukturen	
	Fokal kronisk duodenit i multipla biopsier	
	Fokal aktiv kolit i mer än en biopsi	

* En applikation för mobiltelefon har tagits fram som hjälpmedel vid differentialdiagnostik inom pediatrik IBD: Appen heter "IBD classes" och kan laddas ner gratis från nätet.

** En makroskopiskt relativt rektumspärande inflammation kan ses hos barn med UC. En avgränsad inflammation runt blindtarmsbihangets mynning (peri-appendiceal inflammation) kan ses hos UC-patienter med begränsad kolit.

*** Sannolikheten för CROHNS SJUKDOM ökar med stigande antal klass-2 och klass-3 tecken.

**** Påvisande av p-ANCA stödjer diagnosen ulcerös kolit och förekomst av ASCA pekar mot Crohns sjukdom. Antikroppsanalyserna kan därför övervägas på patienter där differentialdiagnosen mellan ulcerös kolit och Crohns sjukdom är oklar.

Prognos

Den framtida sjukdomsördan för de barn och ungdomar som insjuknar i IBD kommer att vara väldigt varierande beroende på underdiagnos, sjukdomsutbredning och sjukdomsaktivitet. Det tål att påpekas att prognosen för de barn och ungdomar som nu insjuknar i allvarligare former av IBD till stor del kommer att bestämmas av den framtida medicinska utvecklingen.

Den pediatrika-IBD fenotypen utmärks av större sjukdomsutbredning (13). Patienter som insjuknar i IBD tidigt i barndomen har oftare en mindre allvarlig sjukdom än de som insjuknar under tonåren (20). Vid jämförelse med några andra europeiska länder verkar barn och ungdomar som insjuknar i IBD i Sverige ha en mindre allvarlig prognos (12, 13, 21, 22). De flesta barn och ungdomar som insjuknade i IBD i Stockholm kring millenieskiftet kom att vara närmast besvärsfria under större delen av de tio första åren efter diagnos. En betydande andel av IBD-patienterna (cirka 20%) kom dock, trots medicinsk och kirurgisk behandling, att tyngas av begränsade sjukdom under barndomen upp i vuxen ålder (12).

Prognosstudier på åldersblandade kohorter har visat att de allra flesta patienter som insjuknar i ulcerös kolit kan räkna med ett tämligen stillsamt sjukdomsförlopp som endast i begränsad utsträckning påverkar vardagsliv och större livsval (23). Med diagnosen följer dock en risk för att insjukna i skov med akut kolit som hos en minoritet (ca 5 % inom 10 år efter diagnos) av patienterna kommer att kräva kolektomi (24). Patienter som insjuknar i ulcerös kolit under barn- och ungdomsåren har en ökad risk för att utveckla tjockarmscancer på längre sikt (25). Modern läkemedelsbehandling och medicinsk uppföljning* har dock varit så framgångsrik att patienter med ulcerös kolit i Skandinavien idag inte verkar ha någon betydande ökad dödlighet i kolorektal-cancer (26). De barn och ungdomar som nu insjuknar i ulcerös kolit (undantaget patienter med samtidig PSC (27)) kan förväntas ha en nästan lika lång livslängd som normalbefolkningen (28).

Jämförande studier har visat att patienter med Crohns sjukdom har något lägre upplevd livskvalitet än patienter med ulcerös kolit (29). Benägenheten för tarminflammationen vid Crohns sjukdom att ge upphov till transmural fibros (som orsakar strikturer och fistlar) förklarar varför de flesta patienter i historiska långtidsuppföljningar med tiden har kommit att behöva genomgå tarmresektioner (30). Med nuvarande behandlingsmetoder kan man anta att ungefär en femtedel av de barn och ungdomar som insjuknar i Crohns sjukdom kommer att kräva bukkirurgi inom 10 år efter diagnos (31, 32). Studier från de senaste åren har visat att patienter som insjuknar i Crohns sjukdom med tiden har fått en bättre prognos men att de som grupp fortfarande har något kortare förväntad livslängd än normalbefolkningens (33). Denna överrisk verkar till viss del kunna förklaras av den ökade förekomsten av rökare bland patienter med Crohn sjukdom (34).

[Svensk gastroenterologisk förenings rekommendationer om kolorektal-cancer screening av patienter med kolit hittas via länk som ligger som bilaga 2 till vårdprogrammet.](#)

Klassificering

Den varierande prognosen för de som insjuknar i IBD har givit upphov till olika försök att riskklassificera grupper av patienter så att val och intensitet av behandlingar kan anpassa till sjukdomsfenotypen. Den viktigaste klassificeringen vid försök att förutsäga sjukdomsförloppet hos en patient som insjuknar i IBD är kategoriseringen i ulcerös kolit eller Crohns sjukdom.

Det finns dock även stora gruppskillnader i prognos inom de båda huvudkategorierna. Patienter med proktit löper till exempel betydligt mindre risk för att drabbas av akut svår kolit och kolorektal-cancer än de som insjuknar i extensiv ulcerös kolit. Ungdomar som insjuknar i Crohns sjukdom med inflammation begränsad till tunntarmen har också en större risk för att drabbas av tillväxthämning och tarmstriktur än de som insjuknar i en Crohn-kolit.

Paris-klassifikationen, som presenterades 2010, är den första pediatrika klassificeringen av IBD (35). Paris-klassifikationen är en något modifierad variant av Montreal-klassifikationen från 2006, vilken används inom vuxengastroenterologin (36).

Enligt Paris-klassifikationen föreslås att pediatrik IBD indelas i undergrupper baserat på ålder vid insjuknande och förekomst av tillväxthämning. Patienter som drabbats av ulcerös kolit kan även delas in i olika fenotyper beroende på slemhinneinflammationens utbredning och förekomst av allvarlig sjukdomsaktivitet. Patienter som drabbats av Crohns sjukdom delas in i fenotyper beroende på inflammationens lokalisering och utbredning samt om tarminflammationen ger upphov till komplikationer.

Inflammationens utbredning respektive lokalisering bestäms enligt Paris-klassifikationen av den endoskopiska bilden med inflammation i form av ulcerationer i slemhinnan (icke-erosiva förändringar som rodnad eller knottig slemhinna räknas inte), eller radiologiskt påvisad väggförtjockning. Klassifikationen baseras således inte på mikroskopiska fynd.

Differentialdiagnostiken och klassificeringen i olika fenotyper bygger på påvisade skillnader i sjukdomsburda mellan olika IBD-patientgrupper. Den nuvarande fenotyp-indelningen har dock begränsad förmåga att förutspå det individuella sjukdomsförloppet. Patienter som under barndomen insjuknar i IBD med svåra symptom, tillväxthämning, utbredd sjukdom, tarmstriktur och perianala fistlar har förvisso större risk för att drabbas av ett allvarligt sjukdomsförlopp men prediktioner baserade på dessa kliniska karakteristika rymmer ändå ett stort mått av osäkerhet. Försök att klassificera IBD-patienterna utifrån genetiska, serologiska och immunologiska fynd har dock ännu inte visats vara bättre på att förutsäga den framtida sjukdomsburdan (37, 38).

Paris-klassifikationen

Debutålder (Age)

- A1a <10 år
- A1b 10- <17 år
- A2 17-40 år
- A3 >40 år

Tillväxthämning (Growth retardation)

- G0- Ingen tillväxthämning
- G1- Tillväxthämning, definierad som längd <-2SD (vissa förtydligande tillägg finns avseende tillväxthastighet och relation till Target Height).

*Utbredning och sjukdomsbeteende***Ulcerös kolit (UC)**

Utbredning av slemhinneinflammation (Extension)

- E1 Ulcerös proktit (distalt om sigmoideum)
- E2 Västersidig UC (distalt om vänster kolonflexur)
- E3 Extensiv UC (höger kolonflexur och distalt därom)
- E4 Pankolit (proximalt om höger kolonflexur)

Förekomst av allvarlig sjukdomsaktivitet

- S0 Ingen episod med allvarlig sjukdomsaktivitet
- S1 Minst en episod med allvarlig sjukdomsaktivitet (PUCAI ≥ 65)

Crohns sjukdom

Belägenhet av tarminflammation (Location)

- L1 Distala 1/3 av tunntarmen \pm begränsad inflammation i caecum
- L2 Kolon
- L3 Ileum och kolon
- Som tillägg (+/-)
- L4a Ovan Treitz ligament
- L4b Ovan distala 1/3 av tunntarmen men nedom Treitz ligament

Sjukdomsbeteende (Behaviour)

- B1 Icke-strikturerande, icke-penetrerande sjukdom
- B2 Strikturerande sjukdom
- B3 Penetrerande sjukdom
- B2 B3 Både strikturerande och penetrerande, antingen vid samma eller olika tillfällen
- Som tillägg (+/-):
- P Perianal sjukdom

Bedömning av sjukdomsaktivitet

Utöver sjukdomslokaliseringen och huvudkategori (ulcerös kolit eller Crohns sjukdom) är det sjukdomsaktiviteten som är grunden för val av behandling och behandlingsintensitet. Som hjälp för bedömning av sjukdomsaktivitet har olika index tagits fram.

Symptombaserade index

Sjukdomsaktiviteten vid ulcerös kolit kan beskrivas med symptombaserade index (39). Vid akuta kolitiskov har sjukdomsaktivitetsmätning enligt PUCAI (se nedan) visats vara bättre på att förutsäga behovet av akut kolektomi än endoskopisk gradering av inflammationen i slemhinnan (40). Vid ulcerös kolit föreligger även ett starkt samband mellan skattningen av sjukdomsaktiviteten med PUCAI och endoskopisk inflammationsaktivitet (41).

Vid Crohns sjukdom är sambandet mellan symptombaserad mätning av sjukdomsaktiviteten och endoskopiskt påvisad inflammationsaktivitet betydligt lägre (42). Fullständigt pediatrikt aktivitetsindex för Crohns sjukdom (PCDAI) omfattar förutom symptom även biokemiska markörer (SR, albumin, hematokrit), längd- och viktuppgifter, extraintestinala manifestationer och kroppundersökningsfynd (bukresistens och perianala fynd) (43). PCDAI är tämligen omständligt att använda som vägledning i det kliniska vardagsarbetet och indexet har därför främst kommit att användas som utfallsmått i behandlingsstudier.

Följande sjukdomsaktivitetsindex rekommenderas för närvarande inom pediatriken:

Physicians global assessment (PGA) (44).

PGA används som guldstandard vid framtagande av olika sjukdomsaktivitetsmått vid både ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Indexet baseras på läkarens bedömning av patientens sjukdomsaktivitet (normal (0), mild (1), måttlig (2), svår (3)) genom anamnes, kroppsundersökning och i förekommande fall även biokemi och skopiresultat. SWIBREG har förtydligat aktivitetsindexet enligt nedan och har döpt om det till **Professional** global assesment så att det även kan användas av icke läkare i svensk sjukvård.

	Inaktiv sjukdom (0)	Mild sjukdom (1)	Måttlig sjukdom (2)	Allvarlig sjukdom (3)
	Under den senaste veckan har patienten haft minimala eller inga symtom	Under den senaste veckan har patienten haft milda återkommande eller ihållande symtom	Under den senaste veckan har patienten haft måttliga återkommande eller ihållande symtom	Under den senaste veckan har patienten haft allvarliga återkommande eller ihållande symtom
Buksmärta	Inga symtom	Mild buksmärta flera gånger i veckan	Måttlig buksmärta	Svår buksmärta
Avföring	Milda symtom vid ett eller två tillfällen som försvann spontant	Mild återkommande diarré, utan nattlig avföring	Måttlig diarré evt med blod som kan innefatta nattlig diarré	Signifikant diarré evt med blod som kan innefatta nattlig diarré
Trötthet	Inga symtom	Symptomfri eller milda symtom som försvunnit spontant	Signifikant trötthet	Signifikant trötthet
Aktivitet	Inga symtom	Symptomfri eller milda symtom som försvunnit spontant	Oförmåga att upprätthålla normal aktivitet	Allvarlig försämring av den normala aktivitetsförmågan
Fistel	Ingen eller en icke inflammerad fistel	Aktiv fistel eller andra perianala symtom utan associerade symtom	Aktiv fistel eller annan perianal sjukdom i kombination med andra symtom	Aktiv fistel eller annan perianal sjukdom i kombination med andra symtom
Viktninskning	Ingen oförklarlig viktninskning	Ingen oförklarlig viktninskning	Signifikant oförklarlig viktninskning	Signifikant oförklarlig viktninskning
Bukresistens, ömhet	Ingen	Ingen	Ömhet i buken och/eller liten bukresistens	Bukresistens och/eller ömhet
Sjukligt utseende	Nej	Nej	Nej	Verkar sjuk
Laboratorieprover (Hb, Alb, CRP)	Inga eller minimala övergående avvikelser	Ihållande och betydande avvikelser	Signifikant anemi, lågt albumin och/eller förhöjt CRP	Signifikant anemi, lågt albumin och/eller förhöjt CRP

Pediatric ulcerative colitis index (PUCAI) (39)

PUCAI är ett framtaget pediatrikt aktivitetsindex som rekommenderas som stöd vid handläggning av svårt kolitiskov. Skattningen av PUCAI beräknas på de två senaste dygnens sjukdomsaktivitet förutom vid snabba förändringar, som vid akut svår kolit, då daglig beräkning kan behövas.

Beräkning av PUCAI-index**Buksmärtor (0-10 poäng)**

- 0** Ingen
5 Smärta som kan ignoreras
10 Smärta som inte kan ignoreras

Blodiga avföringar (0-30 poäng)

- 0** Inget blod
10 Lite blod i mindre än hälften av avföringarna
20 Lite blod i mer än hälften av avföringarna
30 Mycket blod (> 50 % av avföring)

Avföringskonsistens (0-10 poäng)

- 0** Formad avföring
5 Delvis formad avföring
10 Lös avföring

Antal avföringar per dygn (0-15 poäng)

- 0** 0-2 avföringar
5 3-5 avföringar
10 6-8 avföringar
15 >8 avföringar

Nattliga tarmtömningar (0-10 poäng)

- 0** Nej
10 Ja

Aktivitetsnivå (0-10 poäng)

- 0** Ingen begränsning av aktivitet
5 Någon gång begränsad aktivitet
10 Allvarligt begränsad aktivitet

Begreppsdefinition med ledning av PUCAI

Remission	< 10 poäng
Mild sjukdomsaktivitet	10-34 poäng
Måttlig sjukdomsaktivitet	35-64 poäng
Svår sjukdomsaktivitet	≥ 65-85 poäng
Respons på terapi: Minskning med 20 poäng	

Short pediatric Crohn's Disease Activity Index (Sh-PCDAI) (45)

Förkortad och mer användarvänlig form av PCDAI där laboratorieanalyser, perianala fynd och längdtillväxt plockats bort. Sh-PCDAI används i SWIBREG för värdering av symptombördan under den senaste veckan hos barn och ungdomar med Crohns sjukdom.

Beräkning av Sh-PCDAI index (46)

Allmäntillstånd (0-10-20 poäng)

Buksmärta (0-10-20 poäng)

Viktutveckling (0-10-20 poäng)

Avföringar och förekomst av blod per dygn (0-5-10 poäng)

Bukpalpation (0-5-10 poäng)

Extraintestinala manifestationer (0-5-10 poäng)

Begreppsdefinition

Remission <10 poäng

Mild sjukdomsaktivitet 15-25 poäng

Måttlig sjukdomsaktivitet 26-40 poäng

Svår sjukdomsaktivitet > 40-90 poäng

Måttlig respons på terapi= minskning med > 30 poäng

Liten förbättring =>10-30 poäng

Ingen respons = ≤10 poäng

Livskvalitets-index

Som exempel på frågeformulär som skattar hälsorelaterad livskvalitet vid IBD kan nämnas:

IMPACT-III QOL (47).

Ett index som skattar livskvalitet vid pediatrik IBD. Indexet är översatt till svenska och validerat på svenska ungdomar med IBD (48). Det har hittills främst använts för att utvärdera självupplevd hälsa vid forskning kring ungdomar med IBD.

Short Health Scale (SHS) (49, 50).

Ett svenskt frågeformulär som utvärderats på vuxna IBD-patienter och som används i SWIBREG.

Endoskopi-index

Det finns upp mot ett hundratal olika index för att gradera inflammationsaktivitet vid endoskopi.

Nedan redovisar vi den gradering som föreslås användas i SWIBREG:

Skopigradering enligt SWIBREG

Ulcerös kolit och obestämbart kolit*

- 0. Normal/inaktiv
- 1. Mild inflammation (rodnad, minskad kärlteckning, mild kontaktblödning)
- 2. Måttlig inflammation (tydlig rodnad, frånvaro av kärlteckning, kontaktblödning, erosioner)
- 3. Svår inflammation (spontanblödning, sår)
- X. Ej undersökt/receserat

Crohns sjukdom**

- 0. Normal/inaktiv
- 1. Aftösa sår på i övrigt väsentligen normal slemhinna
- 2. Svullen, rodnad slemhinna, frånvaro av kärlteckning, kontaktblödning, utan sår
- 3. Svullen, rodnad slemhinna, frånvaro av kärlteckning, kontaktblödning, med sår
- X. Ej undersökt/receserat

* Är synonym med Mayo-klassifikationens endoskopiska del för patienter med UC (51).

** Är baserad på Mayo-klassifikationen men något modifierad av arbetsgruppen bakom SWIBREG för att kunna användas även på patienter med CROHNS SJUKDOM.

IBD-behandling - introduktion

Behandlingen av barn och ungdomar med IBD behöver individualiseras beroende på symptom, typ av inflammation, sjukdomslokalisering, objektiv inflammationsgradering och effekter av och fördragsamhet med (ofta åldersberoende) olika behandlingar. Behandling av barn och ungdomar med IBD omfattar:

- Livsstilsråd
- Nutritionell behandling
- Farmakologisk behandling
- Kirurgisk behandling
- Psykosocialt stöd

Behandlingsmål IBD (52, 53)

Målsättningen vid behandling av barn och ungdomarna med IBD är att de skall uppnå subjektiv besvärsfrihet och objektiv normalisering av tidigare sjukdomstecken. Dessa mål skall uppnås med så liten risk som möjligt för biverkningar och vården skall ges på ett sådant sätt att den inte begränsar patientens livskvalitet (minsta möjliga sjukdomsrelaterade belastningar i tillvaron).

Behandling som endast vägleds av symptom riskerar att leda till överbehandling då magont och diarrébesvär hos IBD-patienter även kan förklaras av post-inflammatorisk funktionell mag-tarmproblematik. Symptomstyrd behandling kan dock även leda till underbehandling då en del patienter (främst de med Crohns sjukdom) kan ha betydande tarminflammation trots upplevd besvärsfrihet.

IBD-behandlingen bör vägledas av objektiva sjukdomsaktivitets-markörer. Det finns pediatrikt konsensus om att den inledande behandlingen skall ges med sådan intensitet att patienternas försätts i endoskopisk- ("mucosal healing") och radiologisk- ("transmural healing") läkning* och att deras tillväxt återställs. Det har föreslagits att IBD-behandlingen bör drivas till biokemisk (normaliserat kalprotektin) och histologisk remission, men nyttan med dessa strategier är ännu inte visad och anses därför tills vidare inte försvara riskerna med ökad immunmodulerande behandling** (se styckena [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#) och [Risk för cancer vid IBD](#)). I vetskap om att sjukdomsaktiviteten ofta avtar med tiden, sett över år, bör den fortsatta intensiteten i underhållsbehandlingen vägledas av devisen att patienten skall ges så lite behandling som möjligt men samtidigt vara försatt i stabil klinisk, endoskopisk och radiologisk remission med förbehållet att större medicinjusteringar under pågående tillväxtspurt/puberteten bör undvikas.

* Det finns ännu inte någon internationell konsensus om hur "mucosal"- eller "transmural healing" skall definieras. En rimlig tolkning är att utökad behandling bör övervägas vid kvarstående endoskopisk inflammationsaktivitet motsvarande minst SWIBREG 2 och vid tydlig kvarstående inflammationsdriven tarmväggsförtjockning. De flesta studier talar för att tjocktarmslemhinnan är tillfredsställande läkt vid F-kalprotektinnivåer <250 mg/kg (54) - olika F-kalprotektin-testmetoder ger dock något olika värden.

** Det råder en viss begreppsförvirring, men i vårdprogrammet används termen *immunmodulerande läkemedel* som ett samlingsnamn för mediciner (utöver 5-ASA och kortikosteroider) vars behandlingseffekt förklaras av att de direkt påverkar immunförsvaret.

Behandling ulcerös kolit – översikt (52)

Strategin för underhållsbehandling vid ulcerös kolit låter sig förenklat beskrivas enligt nedanstående trappstegsmodell. Medicineringen måste också avpassas till den enskilda individens förutsättningar och kolitens utbredning ([Paris E1-E4](#)) men den inledande behandlingsintensiteten kan grovt låta sig vägledas av symptombördan ([PUCAI](#)).

För patienter som insjuknar med mild ulcerös kolit (läs PUCAI 10-35) kan 5-ASA behandling fungera som både remissionsframkallande och remissionsbevarande behandling.

För patienter som insjuknar med måttlig ulcerös kolit (läs PUCAI 40-60) förordas utöver 5-ASA även en inledande oral kortikosteroidkur (prednisolon eller budesonid).

För patienter som insjuknar med svår ulcerös kolit (läs PUCAI ≥ 65) förordas inledande behandling med intravenöst kortikosteroidpreparat och därefter underhållsbehandling med tiopurin eller tiopurin + anti-TNF-preparat (se även kapitlet om [Akut svår kolit](#)).

Då kolitens framtida svårighetsgrad ofta inte låter sig bestämmas av den inledande symptombördan måste behandlingsintensiteten hos många patienter även vägledas av svar på insatta behandlingar. Utprovnigen av tillräcklig behandlingsintensitet bör dock göras skyndsamt med målsättningen att alla patienter med svårare ulcerös kolit, senast ett halvår efter diagnos (så kallad rapid step-up), bör ha blivit insatta på kombinerad immunmodulerande behandling (tiopurin + anti-TNF).

Vid kroniskt aktiv kolitsjukdom trots underhållsbehandling med tiopurin + anti-TNF bör behandlingsförsök med integrin-, interleukin -12 och -23-, eller Janus-kinas-blockerare-preparat övervägas innan beslut tas om kolektomi.

Trappstegsmodell för underhållsbehandlingen av barn och ungdomar med ulcerös kolit*

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Steg-1 <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-ASA-preparat ● Steg-2 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiopurin | <ul style="list-style-type: none"> ● Steg-3** <ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-TNF ● Steg-4 <ul style="list-style-type: none"> ○ Integrinblockerare*** ○ Interleukin-12 och -23 blockerare*** ○ Janus-kinas blockerare*** |
|--|--|

* Behandlingsmodellen gäller även för patienter med IBDU.

** För de tre första trappstegen adderas läkemedel till behandlingen – vid övergång till steg-4 bör dock steg-3 behandling (anti-TNF) avslutas. Det bör också noteras att det saknas stöd för att tillägg av tiopurin skulle förbättra effekten av behandlingarna under steg-4 (55).

*** Ännu finns inga integrin-, interleukin-12 och -23-, eller Januskinas-blockerarepreparat som är godkända för behandling av barn och ungdomar (<18 år).

Behandling Crohns sjukdom - översikt (53)

För barn och ungdomar som insjuknar i okomplicerad Crohns sjukdom ([Paris G0, L1 eller L2, B1](#)) med mild sjukdomsaktivitet ([Sh-PCDAI](#)) kan en inledande remissionsframkallande behandling med total enteral nutrition (TEN) och därefter underhållsbehandling med partiell enteral nutrition vara tillräcklig för att försätta patienterna i långvarig remission. För barn som inte tolererar TEN förordas istället en kortikosteroidkur (prednisolon eller budesonid).

För patienter med okomplicerad Crohns sjukdom med måttlig sjukdomsaktivitet bör underhållsbehandling med tiopurin eller metotrexate övervägas i samband med att den remissionsframkallande behandlingen (TEN eller kortikosteroidkur) påbörjas.

Patienter med fenotyper av Crohns sjukdom som är associerade med högre risk för att utveckla allvarligare sjukdomsförlopp ([Paris G1, L3, B2, B3](#), P) eller uppvisar djupa tarmslemhinnesår ([SWIBREG 3](#)) eller svår sjukdomsaktivitet) bör redan vid diagnos påbörja behandling med anti-TNF. Adalimumab bedöms då kunna ges som monoterapi men vid val av infliximab som anti-TNF preparat förordas inledande kombinationsbehandling med antimetabolit (tiopurin eller metotrexat) under ett halvår till ett år för att minska risken för sekundär terapivikt. Anti-TNF behandlingen kan antas fungera både som remissionsframkallande behandling och som underhållsbehandling, men inledande behandling med TEN bör övervägas till patienter med undervikt och tillväxthämning.

Hos patienter med anti-TNF resistent kronisk tarminflammation bör kombinationsbehandling övervägas även för adalimumab-behandlade patienter. Om patienterna inte heller svarar på kombinationen anti-TNF och antimetabolit bör behandlingsförsök med interleukin -12 och -23-, eller integrin-blockerar-preparat övervägas innan beslut tas om tarmresektion.

Trappstegsmodell för underhållsbehandlingen av barn och ungdomar med Crohns sjukdom*

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Steg-1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nutitionsstöd (okomplicerad sjukdom med mild aktivitet) ○ Tiopurin (okomplicerad sjukdom med måttlig aktivitet) ○ Metotrexat (okomplicerad sjukdom med måttlig aktivitet) ○ Anti-TNF (komplicerad eller utbredd sjukdom eller svår aktivitet)** ● Steg-2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-TNF +Tiopurin | <ul style="list-style-type: none"> ● Steg-3: <ul style="list-style-type: none"> ○ Intergrinblockerare*** ○ Interleukin-12 och -23-blockerare*** |
|--|---|

* Inget av trappstegen vilar på föregående behandlingssteg.

** Adalimumab eller infliximab. Om infliximab väljs bör inledande kombinationsbehandling med tiopurin eller metotrexat under sex till 12 månader övervägas.

*** Ännu finns inga integrin- eller interleukin -12 och -23-blockerar-preparat som är godkända för behandling av barn och ungdomar (<18 år). Det saknas direkt jämförande studier men kvalitetsregisteruppföljning ger visst stöd för att ustekinumab har något bättre effekt än vedolizumab för vuxna patienter med Crohns sjukdom som sviktat på anti-TNF (56).

Livsstilsråd

Barn och ungdomar som insjuknat i Crohns sjukdom bör tidigt informeras om att rökning är en mycket stark riskfaktor för ett allvarligare sjukdomsförlopp (57).

Det finns visst stöd för att fysisk träning kan minska sjukdomsaktivitet och förbättra livskvalitet hos patienter med IBD (58).

Nutritionsbehandling (59, 60)

Nutritionsbedömning

Aktiv tarminflammation kan leda till malnutrition på grund av inflammation, ökade förluster, malabsorption (gäller i synnerhet vid tunntarms-Crohn) och otillräckligt födointag till följd av aptitlöshet och buksmärta.

Energibehovet förefaller inte vara högre vid IBD, men vid förluster, malabsorption, hög fysisk aktivitet och utebliven förväntad viktökning bör energiintaget ökas. Vid aktiv sjukdom med dåligt nutritionsstatus, viktförlust eller tillväxthämning kan proteinbehovet vara förhöjt.

Tecken på malnutrition kan vara viktnedgång, tillväxthämning, sen pubertetsutveckling och specifika näringsbrister. Markörer för nutritionsstatus är främst antropometriska mått som längd, vikt och BMI. Dessa bör mätas och bedömas vid varje besök på kliniken och minst var 6-12:e månad. Pubertetsbedömning bör göras årligen från 10 års ålder och tills puberteten är avslutad.

En fördjupad nutritionsbedömning (genom anamnes/registrering) av kostintaget bör fortlöpande övervägas hos barn-ungdomar med tecken på malnutrition. [Nordiska näringsrekommendationer](#) (NNR) ligger till grund för bedömning av näringsintag och ställningstagande till åtgärder. Enligt NNR bör 10–20 av energiprocenten (E%) komma från protein. Vid aktiv IBD med dålig nutritionsstatus, viktförlust eller tillväxthämning kan ett högre proteinintag rekommenderas, upp till 30 E%, det högre intaget kan behöva bibehållas tills tillväxten normaliserats.

Biokemiska analyser ger sällan någon vägledning om frågeställningen är allmänt otillräckligt näringsintag. Riktad provtagning för näringsbrist bör dock övervägas regelbundet hos patienter med aktiv IBD och hos de som genomgått tarmresektion (se styckena om [Prover att överväga vid diagnostisk utredning av IBD](#) och [Uppföljning av barn och ungdomar med IBD](#)).

För att förebygga malnutrition hos ineliggande barn och ungdomar med IBD bör barn- och ungdomsavdelningar identifiera risk för malnutrition genom rutinmässig och återkommande screening under vårdtiden med hjälp av validerat screening-instrument.

Alla barn och ungdomar med IBD bör erbjudas dietistkontakt.

Total enteral nutrition (53, 61, 62)

Med total enteral nutrition menas att allt näringsintag sker via kompletta flytande näringsprodukter, via kosttillägg eller sond.

Total enteral nutrition under 6-8 veckor rekommenderas som förstahandsbehandling vid aktiv Crohns sjukdom, och då särskilt för patienter i prepubertet/pubertet med avstannad vikt- och längdutveckling eller markant viktnedgång. Total enteral nutrition kan användas både vid sjukdomsdebut och vid senare skov.

Total enteral nutrition har vid Crohns sjukdom en direkt antiinflammatorisk effekt jämförbar med steroidbehandling för att inducera remission. Denna behandling saknar medicinska biverkningar, ger ökad tillväxt och förbättrat nutritionsstatus samt bidrar till slemhinneläkning.

Det finns ingen evidens för att total enteral nutrition har någon kliniskt betydande antiinflammatorisk effekt vid ulcerös kolit.

För att lyckas med behandlingen bör patienten ha tät kontakt med dietist i IBD-teamet.

För genomförande av total enteral nutrition, se bilaga 3. [Praktiska råd vid nutritionsbehandling med total enteral nutrition.](#)

Partiell enteral nutrition - remissionsbehandling vid Crohns sjukdom (63, 64)

I studier där minst 50 % av energibehovet tillgodosätts av flytande kompletta näringsprodukter har

partiell nutritionsbehandling visats ha en remissionsbevarande effekt hos patienter med Crohns sjukdom. Viss beprövad erfarenhet talar även för att dagligt stödjande intag av flytande kompletta näringsprodukter motsvarande mindre energiandel än 50% av det totala näringsbehovet kan ha en remissionsbevarande effekt hos barn och ungdomar med Crohns sjukdom.

Nutritionsstöd vid malnutrition och IBD

Alla IBD-patienter kan behöva modifierade kostråd för att förbättra energi-, protein-, vätske- och näringsintag. Kosttillskott i form av näringspreparat för att främja nutritionen kan övervägas till alla barn och ungdomar med IBD men särskilt till patienter med Crohns sjukdom som uppvisar tillväxtstagnation eller sen pubertetsutveckling. Enstaka patienter kan behöva stödjande nutrition i volymer som kräver etablerande av nasogastrisk sond och nattlig tillförsel av näring. Vid långvarigt behov av stora volymer nutritionsstöd bör anläggande av gastrostomi övervägas. Barn och ungdomar med IBD med otillräckligt näringsintag bör ges tillskott av multivitamin- och mineralpreparat (för råd om kalk- och D-vitaminbehov hänvisas till stycket om [störd bentäthetsutveckling](#)).

Annan kostbehandling och specialkost vid IBD (60, 64)

Det finns idag inte tillräcklig med evidens för att rekommendera specialkost för att inducera eller bevara remission. Kost som Crohn's Disease Treatment-with-Eating (CD-TREAT), Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) och Specific carbohydrate diet (SCD) är exempel på intressanta dieter som kan bli aktuella vid framtida behandling vid Crohn.

IBD patienter ska generellt inte rekommenderas mjölkproteinfri-, glutenfri- eller fiberlåg kost. Vid symptom i samband med laktosintag rekommenderas låglaktosprodukter.

Parenteral nutrition

Parenteral nutrition bör endast ges när oral och/eller enteral nutrition inte kan täcka näringsbehovet. Total parenteral nutrition (TPN) med tarmvila bör övervägas vid svåra tillstånd (se kapitlet om Akut svår kolit). Det är inte visat att TPN har någon betydande inflammationsdämpande effekt vid Crohns sjukdom.

Farmakologisk behandling

Följande läkemedel rekommenderas för behandling av aktiv IBD-sjukdom eller som underhållsbehandling:

Farmakologisk behandling vid ulcerös kolit och IBDU (52, 65-67).

	Substans	Läkemedels-namn	Behandling av aktiv sjukdom*	Underhålls-behandling*
Systemisk behandling av kolit	sulfasalazin	Salazopyrin®	50 - 70 mg/kg/d, max 3 - 4 g/d**	40 - 50 mg/kg/d, max 3 g/d**
	5-ASA	Asacol®	60 - 80 mg/kg/d, max 5 g/d**	50 - 70 mg/kg/d, max 3 g** Dosen bör ej vara under 40 mg/kg eller 2,4 g/d
		Dipentum®		
		Salofalk®		
		Pentasa®		
		Colazid®		
prednisolon	Prednisolon®	0,5 - 2 mg/kg/d, max 40 mg/d		
azatioprin	Imurel®	1,0 - 2,5 mg/kg/d	1,0 - 2,5 mg/kg/d	
Anti-TNF	Remicade® ***	Humira® ***	Se kapitlet om Anti-TNF	Se kapitlet om Anti-TNF

Lokal behandling av distal kolit	5-ASA rektalt	Asacol® Mesasal® Pentasa® Salofalk®	25 - 50 mg/kg/d upp till 1 g/d Den kombinerade orala och rektala dosen bör ej bli >50% över den orala standarddosen. Max-dos sammanlagt 6,4 g/d för vuxna.	25 - 50 mg/kg/d, max 1g/d
	steroider rektalt****	Budenofalk® Entocort® Colifoam® Prednisolon®	Doser i FASS är bara angivna för vuxna, d.v.s. dosen kan ev. behöva justeras beroende på kroppsvikt.	

* Övergång till underhållsbehandlingsdos bör övervägas först efter några månaders stabil remission på den 5-ASA- eller sulfasalazin-dos som krävts för att framkalla besvärsfrihet.

** Högre dos än som rekommenderas i FASS (52)

*** Remicade® och Humira® (och deras similarpreparat) är godkända av läkemedelsmyndigheterna för behandling av ulcerös kolit från 6 års ålder.

**** Doser finns bara angivna för vuxna i FASS och kan behöva justeras beroende på kroppsvikt.

Farmakologisk behandling av Crohns sjukdom i tunntarm och tjocktarm (18, 53, 65, 67)

Utbredning	Substans	Läkemedels-namn	Aktiv sjukdom	Underhålls-behandling
Sjukdom i kolon och andra delar av magsäck och tarm	prednisolon	Prednisolon® Budenofalk®	1 - 2 mg/kg/d, max 40 mg/d	0 - lägsta möjliga dos
	budesonid	Entocort®	3 - 9 mg/d	
	azatioprin	Azathioprin® Imurel®	1,0 - 2,5 mg/kg/d	1,0 - 2,5 mg/kg/d
	metotrexat	Metoject® Methotrexate®	15 - 17 mg/m ² /vecka sc, max 25 mg/vecka	10 mg/m ² /vecka sc. el po, max 15 mg/vecka
	Anti-TNF	Remicade® * Humira® *	Se kapitlet om Anti-TNF	Se kapitlet om Anti-TNF
Sjukdom begränsad till kolon	5-ASA**	Pentasa® Asacol® Salofalk® Dipentum® Colazid®	60 - 80 mg/kg/d max 4,8 g/d***	50 - 70 mg/kg/d, max 3 g/d***
	sulfasalazin** *	Salazopyrin®	50 - 70 mg/kg/d, max 3-4 g/d***	50 mg/kg/d, max 3 g/d***

* Remicade® och Humira® och deras respektive similarpreparat är godkända av läkemedelsmyndigheterna för behandling av Crohns sjukdom från 6 års ålder.

** Metaanalyser har inte kunnat visa att 5-ASA preparat (inklusive salazopyrin) har någon effekt vid Crohns sjukdom. Inom pediatriken finns dock väl beprövad erfarenhet av behandling av kolon-Crohn med 5-ASA preparat. Uppföljningsstudier har även visat att en betydande andel av de patienter som insjuknat i kolit under barnåren med tiden kommit att byta diagnos (30). 5-ASA preparat är delvis att betrakta som lokalbehandling av tjocktarmen och är behäftade med betydligt mindre allvarliga biverkningar än immunmodulerande läkemedel. Behandling med 5-ASA preparat bör därför övervägas till patienter med milda till måttliga koliter även om de verkar vara orsakade av Crohns sjukdom snarare än ulcerös kolit.

*** Högre dos än som rekommenderas i FASS.

Farmakologisk behandling av Crohns sjukdom med perianal utbredning (fistel/abscess)

	Substans	Läkemedels namn	Behandling vid aktiv sjukdom	Underhållsbehandling
Fistel/abscess *	metronidazol	Elyzol® Flagyl®	15 - 20 mg/kg/d	10 mg/kg/d (max. 800 mg/d)
	ciprofloxacin	Ciproxin®	20 mg/kg/d	10 - 20 mg/kg/d
	azatioprin	Azathioprin® Imurel®	1,0 - 2,5 mg/kg/d	1,0 - 2,5 mg/kg/d
	metotrexat	Metoject® Methotrexate®	15 - 17 mg/m ² /vecka sc Max 25 mg/vecka	10 mg/m ² /vecka sc. eller po, max 15 mg/vecka
	Anti-TNF	Remicade® ** Humira® **	Se kapitlet om Anti-TNF	Se kapitlet om Anti-TNF

* Vid isolerad perianal Crohn-sjukdom har såväl steroidterapi som total enteral nutritionsbehandling begränsad effekt (68)

** Remicade® och Humira® och deras respektive similarpreparat är godkända av läkemedelsmyndigheterna för behandling av Crohns sjukdom från 6 års ålder.

5-ASA-preparat (69-71)

- De flesta patienter med ulcerös kolit behandlas med något 5-ASA-preparat. Vilket av preparaten som väljs är i första hand på beroende på inflammationens lokalisation. Vid proktit/distal kolit har rektala 5-ASA-beredningar visats ha bättre effekt än per oral 5-ASA behandling. Vid extensiva koliter och totalkolit har tillägg av rektal behandling bättre effekt än endast oral 5-ASA behandling. Perorala 5-ASA preparat (undantaget sulfasalazin) kan med fördel intas endast en gång per dygn (72)
- 5-ASA har förmodligen ha en skyddande effekt mot kolorektal cancer (73). Detta kan vara särskilt viktigt för vissa riskgrupper som patienter med aktivt sjukdomsförlopp, skleroserande kolangit och/eller hereditet för cancer i mag-tarmkanalen. Patienter med total ulcerös kolit ordineras i regel livslång 5-ASA-behandling.
- Remissionsinducerande och remissionsbevarande effekt av 5-ASA är visad vid ulcerös kolit (70), men inte vid Crohns sjukdom (74).

Perorala 5-ASA-preparat

- **Mesalazin**
Asacol® enterotabletter
Pentasa® depåtablett, depågranulat
Salofalk® enterodepågranulat.
Mezavant® depåtablett (ej godkänt för behandling av barn <18 år)
- **Olzalizin (mesalazin + mesalazin)**
Dipentum® kapsel, tablett (intas med måltid för att minska risken för diarré)
- **Balsalazid (mesalazin + 4-aminobenoyl-beta-alanin)**
Colazid® kapsel (Rekommenderas ej till barn <12 år)

- **Sulfasalazin** (sulfapyridin + 5-ASA)
Salazopyrin® tablett, enterotablett.
 - Används särskilt vid IBD-associerad artropati
 - Sulfalazin kan hämma upptaget av folsyra varför vitamintillskott bör övervägas (1 mg dagligen).
 - Undvik att ge preparatet till unga män som önskar bli fäder då preparatet kan ge upphov till oligospermi (reversibel).
 - Av alla 5-ASA-preparat har sulfalazin flest dokumenterade biverkningar (huvudvärk, hudutslag, diarré och neutropeni). Dessa biverkningar är till övervägande del kopplade till sulfadelen, varför något annat 5-ASA-preparat bör prövas vid biverkningar. För att minska risken för biverkningar som huvudvärk, buksmärtor och diarré bör sulfasalazin sättas in stegvis; förslagsvis med en höjning av dosen 10–15 mg/kg/dygn var 4:e-7:e dygn.

Rektala 5-ASA-beredningar

- **Mesalazin**
Asacol® suppositorier, rektalsuspension.
Mesasal® suppositorier, rektalskum.
Pentasa® suppositorium, rektalsuspension.
Salofalk® rektalskum.
- **Sulfasalazin**
Salazopyrin® suppositorier.

Kortikosteroid-preparat (75-79)

- Perorala steroider kombineras ofta med 5-ASA-preparat eller immunmodulerande terapi vid behandling av aktiv sjukdom för att inducera remission. Dosering får individualiseras beroende på inflammationsgrad, utbredning och biverkningsprofil hos den enskilde patienten.
- Steroider skall inte användas som underhållsbehandling. Om steroidbehandling ändå är nödvändig för att bibehålla remission ges den övergående i så låg dos som möjligt, helst varannan dag och i kombination med steroidsparande immunmodulerande medicinering. Målet skall vara att få patienten steroidfri.
- Lokala steroider (klymsa/skum) kan ges vid distal kolit som alternativ eller komplement till perorala steroider och vid total kolit som ett komplement till systemisk steroidbehandling (80).
- Lokala steroider resorberas till viss del och kan därmed ha systemeffekt. Om lokala steroider ges under lång tid bör man därför även med dessa eftersträva varannandags-behandling och överväga andra terapialternativ, t.ex. rektala 5-ASA-preparat.
- Långvarig behandling eller upprepade behandlingskurer medför risk för påverkad längdtillväxt och låg bentäthet (81).
- För information om risken för infektioner vid steroid-behandling hänvisas till stycket om [Infektioner och vaccinationer vid IBD.](#)

Intravenösa kortikosteroid-preparat

- **Prednisolon**
Precortalon aquosum[®], injektionslösning
Prednisolon Ebb[®], injektionslösning
- **Betametason**
Betapred[®]
- **Metylprednisolon**
Solu-Medrol[®]

För dosering av intravenösa kortikosteroid-preparat hänvisas till stycket om [första linjens behandling under kapitlet om akut svår kolit](#)

Perorala kortikosteroid-preparat

- **Prednisolon**
Prednisolon[®], tablett 2,5 mg, 5 mg och 10 mg

Dosering: 0,5–2 mg/kg/dygn (max 40–(60) mg/dygn), administreras i engångsdos på morgonen, vid hög dos ev. 2 gånger/dygn. Vid måttligt skov räcker det ofta med 0,5–1 mg/kg/dygn. Initialdos bibehålls till klar förbättring, dock högst 6 veckor. Nedtrappning sker beroende på svar under 2–3 månaders total behandlingstid. Följande schema kan användas:

- Vid högdos (>20 mg/dygn) sänks dosen initialt med 10 mg/dag och vecka.
- Vid en dygnsdos på ≤ 20 mg/dygn kan minskning ske med 5 mg/dag och vecka.
- Vid dygnsdos prednisolon på ≤ 10 mg/dygn kan man sänka med 2,5 mg/dag och vecka.
- Vid behov av utsträckt behandling rekommenderas varannandagsdosering för att minimera biverkningarna.

Kontroller: Under behandlingen rekommenderas fortlöpande kontakt för utvärdering av behandlingseffekt, justering av nedtrappningsschema samt kontroll av biverkningar.

- **Budesonid**
Budenofalk[®], depotkapslar
Entocort[®], depotkapslar
Cortiment[®], tablett (ej godkänt för behandling av barn <18 år)

Dosering: Studier på vuxna och barn har visat att den antiinflammatoriska effekten av 9 mg budesonid motsvarar den av 40 mg med prednisolon – tillslaget är något långsammare men budesonid har färre biverkningar och mindre påverkan på hypofys-binjure-axeln (76).

Frisättningsprofil: Depotkapslar som löser ut den aktiva substansen i ileum och kolon ascendens respektive kolon och rektum (Cortiment). Budesonid resorberas i viss utsträckning genom tarmslemhinnan men inaktiveras sedan till stor del vid första passage genom levern och ger därför mindre systempåverkan än övriga kortikosteroidpreparat.

Biverkningar: Se ovan under prednisolon.

Rektala kortikosteroid-beredningar

Resorption: De rektalt tillförda kortikosteroiderna resorberas till viss del även genom kolonslemhinnan men risken för systembiverkningar är betydligt mindre än vid oral eller intravnös behandling.

- **Budesonid**
Budenofalk[®], rektalskum
Entocort[®], rektalsuspension.
- **Prednisolon**
Prednisolon[®], klysma
Prednisolon APL, stolpiller

Antibiotika (82-84)

- **Metronidazol**
Flagyl[®], tabletter, oral suspension, infusionslösning.
Metronidazol[®], tabletter, infusionslösning.

Dosering: vid aktiv sjukdom 15–20 mg/kg/dygn, underhållsbehandling 10 mg/kg/dygn

Indikation: Som tillägg vid perianal Crohns sjukdom. Används även vid Crohn-kolit som adjuvansbehandling.

Biverkningar: Illamående (vanligaste biverkan – pröva lägre dos), leukopeni och stegring av leverenzymerna. Vid långtidsbehandling bör risken för perifer neuropati beaktas. Långtidsbehandling med reducerad dos minskar denna risk. Rekommenderad maximal behandlingstid anges i FASS till 4–6 månader vid aktiv Crohns sjukdom, men enskilda patienter har behandlats under längre tid. Om perifer neuropati misstänks skall preparatet utsättas. Ev. kan undersökning av perifer nervledningshastighet utföras. Vuxna patienter som står på långtidsbehandling ges i regel en dygnsdos som inte överstiger 800 mg.

- **Ciprofloxacin**
Ciproxin[®], granulä, oral suspension
Ciprofloxacin[®], tablett, oral suspension, injektionsvätska.

Dosering: 10–20 mg/kg/dygn.

Indikation: Som tillägg vid perianal Crohns sjukdom. I Sverige har ciprofloxacin främst använts vid perianala abscesser vid Crohns sjukdom men även vid aktiv Crohn-kolit och ulcerös kolit i kombination med steroider och 5-ASA. Behandling har givits till vuxna i upp till sex månader. Rekommenderas även till patienter med IBD för behandling av och profylax mot allvarlig turistdiarré då bakteriell orsak kan misstänkas. På indikationen IBD finns inga studier på barn.

Biverkningar: Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) gick 2018 ut med en varning då det med tiden blivit tydligt att flourokinoloner (inklusive ciprofloxacin) kan ge upphov till allvarliga biverkningarna. Preparaten är främst associerade med skador på senor och annan bindväv hos äldre, men kan även orsaka CNS-påverkan (depression och minnespåverkan – även det främst hos äldre). EMA anser att risken för muskuloskeletal biverkningar hos barn och ungdomar som behandlas med ciprofloxacin ännu ej är fullständigt klarlagd varför preparatet fortsatt endast bör användas med försiktighet.

Antimetaboliter (tiopuriner och metotrexat)

Tiopuriner (85, 86)

Tiopuriner utövar genom hämning av purinsyntesen, som påverkar T-lymfocyternas funktion, en mild till måttlig immunosuppressiv effekt. Den kliniska effekten av tiopuriner uppträder inte förrän efter 2–3 månader och full effekt uppnås ibland först efter 4-6 månaders medicinering. Av tradition används i Sverige främst azatioprin (AZA) medan det i andra länder finns större erfarenhet av behandling med merkaptopurin (6-MP) vid behandling av IBD.

Indikation: Vid ulcerös kolit kan tiopuriner övervägas redan vid ett svårt initialt skov, men behandling sätts oftast in först vid tidiga (inom 3 mån) eller upprepade skov (>2 skov per år), samt om sjukdomen inte går i remission eller visar sig vara steroidberoende (> 3 månaders kontinuerligt behov av steroider).

Vid Crohns sjukdom bör oftast påbörjande av underhållsbehandling med tiopurin övervägas redan vid diagnos.

Biverkningar (87): För information om risken för infektioner vid tiopurin-behandling hänvisas till stycket om [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#). För information om risken för malignitet vid behandling med tiopuriner hänvisas till stycket om [Risk för cancer vid IBD](#).

Behandling med tiopuriner kan utlösa bukspottkörtelinflammation. Pankreatiten uppträder oftast redan efter några veckors behandling men kan även tillstå efter mångårig behandling. Denna biverkan är inte dosberoende varför behandling med tiopuriner då måste avslutas omgående. Vid symptomgivande pankreatit utlöst av tiopuriner är det sällan försvarbart att pröva med annat preparat inom läkemedelsgruppen. Studier indikerar dock att hälften av de patienter som reagerat med AZA-utlöst amylas-stegring utan symptom, senare tolererar behandling med 6-MP (88)

Benmärgspåverkan är vanlig och avspeglar i viss mån den eftersträvansvärda effekten av läkemedlet. Vanligen ses sjunkande antal leukocyter (både lymfocyter och neutrofila) och ibland även låga trombocytantal. Patienter som uppvisar en låg aktivitet av tiopurin-metyltransferas (TPMT) löper en ökad risk att drabbas av benmärgsdepression (se nedan). Benmärgsdepressionen är reversibel och dosberoende. Om LPK sjunker under 3,0 eller antalet neutrofila granulocyter understiger 1,0 bör tiopuriner utsättas men läkemedlet kan oftast återinsättas i lägre dos när blodbilden normaliserats.

Leverpåverkan kan förekomma vid tiopurin-medicinering och är oftast dosberoende. I sällsynta fall kan leverpåverkan vara en del i en systemisk överkänslighetsreaktion som domineras av feber och muskelsmär. Vid detta senare tillstånd, som kan misstas för en långdragen infektion, bör tiopuriner utsättas.

Om patienten insjuknar i mononukleos eller annan allvarlig infektion bör uppehåll i tiopurinbehandlingen om möjligt göras under någon vecka.

Bestämning av TPMT inför start av behandling (89): TPMT är ett viktigt enzym i metabolismen av tiopuriner. Låg aktivitet av TPMT ökar risken för att medicinering med tiopuriner skall orsaka benmärgshämning. Bestämning av TPMT-aktiviteten skall därför göras innan behandling med tiopurin inleds. Enzymaktiviteten (fenotypen) i blod förklaras huvudsakligen av uppsättningen av så kallade genetiska polymorfier i TPMT-genen (genotypen). Ungefär 90% av den kaukasiska befolkningen uppvisar en homozygot uppsättning av polymorfier i TPMT-genen som är associerade med normal enzymaktivitet. Tio procent av befolkningen i Sverige kan förväntas ha en heterozygot TPMT-genuppsättning vilken leder till syntes av TPMT med lägre enzymatisk aktivitet och de bör därför ges ungefär hälften så stor dos av tiopurin som de med normal genotyp. En på 300 förväntas

vara utrustade med homozygot uppsättning av polymorfier som är associerade med låg eller obefintlig TPMT-aktivitet och de skall därför som regel ej behandlas med tiopuriner. Värdering av TPMT-aktiviteten, görs tillförlitligast med analys av både genotyp och fenotyp (90).

Koncentrationsbestämning av tiopurinmetaboliter: Koncentrationen av tioguanidnukleotid (6-TGN) anses avspegla läkemedelsgruppens antiinflammatoriska effekt. Om patienten inte är i remission och låg* koncentration uppmäts av 6-TGN bör tiopurin-dosen ökas (betänk dock först att låg koncentration av 6-TGN kan bero på bristande följsamhet till läkemedelsordinationen). Vid hög** koncentration av 6-TGN bör tiopurin-dosen sänkas även om biverkningar ej uppträtt.

* Riktvärden för terapeutiska intervall och toxiska nivåer av tiopurinmetaboliter varierar något mellan olika laboratorier varför vårdprogrammet inte anges några gränsvärden.

**Höga nivåer av metaboliten 6-metylmerkaptopurin (6-MMP) har associerats med ökad risk för biverkningar. Ett fåtal patienter uppvisar så kallad "skev metabolism" varmed menas att tiopurin-behandling, i normala doser hos patienter med normal TPMT-aktivitet, ger upphov till potentiell toxiska nivåer av 6-MMP samtidigt som 6-TGN koncentrationen inte når upp till det terapeutiska intervallet. För denna patientgrupp bör tillägg av allopurinol (50 mg) prövas då kombinationbehandlingen oftast leder till balanserade nivåer av tiopurinmetaboliterna. Innan tilläggsbehandling med allopurinol kan påbörjas måste dock tiopurindosen ha minskats med 2/3 under minst två veckor (91).

Lab-kontroller vid tiopurin-medicinering: Vid tiopurin-behandling bör blod-, lever- och bukspottkörtelstatus i blod kontrolleras regelbundet. Det finns svenska och internationella erfarenheter som visar att provtagning vecka 2, 4, 8 och 12 efter insatt behandling och sedan var tredje månad under första året efter diagnos och därefter var fjärde månad är tillräcklig (87, 92). Viss svensk pediatrik erfarenhet finns av att som rutin kontrollera tiopurin-metaboliter efter 4 veckor för att tidigt fånga in patienter med skev metabolism (se ovan) och efter 12 veckor för att förfina tiopurin-doseringen (det tar cirka tre månader innan stabila nivåer av tiopurin-metaboliter infinner sig).

Azatioprin (AZA)

Azathioprin®, tablett 25 mg och 50 mg

Imurel®, tablett 25 mg och 50 mg

Dosering: Vid normal TPMT-aktivitet kan behandlingen inledas i dos om 2 mg/kg/dygn. Vid låg-måttlig TPMT-aktivitet eller vid heterozygot genuppsättning bör behandlingen inledas i dos om 1 mg/kg/dygn. AZA-dosen kan fördelas på ett eller två dostillfällen per dygn. Undvik att dela tabletterna.

Hos vissa patienter uppnås effekt av läkemedlet först då dosen ökas till 2,5 mg/kg/dygn. Dosen kan i enstaka fall ökas till 3 mg/kg med vägledning av metabolitkoncentrations-bestämning.

Merkaptopurin (6-MP)

Puri-Nethol®, tablett 50 mg.

Indikation: 6-MP kan prövas vid biverkan av AZA (se ovan).

Dosering: 1–1,5 mg/kg/dag vid normal TPMT-aktivitet.

Metotrexat (93)

Indikation för metotrexat (MTX):

- Som alternativ till tiopuriner vid behandling av Crohns sjukdom:
 - Som förstahandsval då tarmsjukdomen åtföljs av extraintestinala manifestationer (speciellt vid artrit eller uveit).
 - Som andrahandsval då tiopuriner sviktar eller inte tolereras.
- Som komplement till anti-TNF vid både Crohns sjukdom och ulcerös kolit:
 - För att minska risken för utveckling av läkemedelsneutraliserande antikroppar mot anti-TNF.

Det saknas bevis för att metotrexat skulle ha en kliniskt betydande antiinflammatorisk effekt vid ulcerös kolit (94, 95)

Vid metotrexat-behandling kan full effekt av behandlingen förväntas först efter 3 månader. Metotrexat har visat sig vara ett effektivt behandlingsalternativ för cirka 40 % av de pediatrika patienter med Crohns sjukdom som inte svarat på behandling med tiopuriner eller där tiopurin-intolerans utvecklats (93, 96).

FASS-indikation för metotrexat saknas för barn, men det finns tämligen stor samlad erfarenhet av både subkutan och oral metotrexat-behandling av barn med Crohns sjukdom (93).

Administration: Metotrexat finns för såväl för subkutan som peroral tillförsel. Starkast evidens vad gäller antiinflammatorisk effekt finns för subkutan tillförsel. Subkutan administration rekommenderas primärt för att utvärdera om preparatet har effekt. Effekten vid peroral tillförsel har rapporterats mer osäker, sannolikt på grund av olika individers varierande resorption av läkemedlet. Biotillgängligheten av peroralt givet metotrexat har visat sig bättre om tabletten ges på fastande mage. Peroral tillförsel kan prövas hos patienter som är i stabil klinisk remission.

Dosering: Inledande metotrexat-behandling: 15 mg/m² kroppsytta ges subkutant en gång/vecka; dock max-dos 25 mg/vecka.

Underhållsbehandling med metotrexat: Efter några månader i remission kan man pröva att sänka dosen till 10 mg/m² kroppsytta/vecka subkutant, med max-dos 15 mg/vecka. Om fortsatt stabil remission kan man överväga att pröva peroral administration i dosen 10–15 mg/m² kroppsytta/vecka (93). En dos >25 mg/vecka peroralt ökar starkt risken för biverkan i form av illamående.

För att motverka bildning av neutraliserande antikroppar vid anti-TNF-terapi kan metotrexat ges peroralt i en dos av 10 mg/m² kroppsytta. Vid sådan behandling kan man dock inte förvänta sig att metotrexat har någon egen betydande anti-inflammatorisk effekt.

Lab-kontroller under metotrexat-behandlingen. Vid inledning av behandling rekommenderas lab-kontroller (som vid tiopurin-behandling) med prover vecka 2, 4, 8 och 12 och sedan var tredje månad under första året efter diagnos och därefter var fjärde månad. Följande prover kontrolleras: Hb, TPK, LPK, ALAT samt kreatinin och urinsticka (hematuri?).

Folsyra-tillskott: Metotrexat är en folsyraantagonist. Tillskott av folsyra bör ges för att motverka illamående och andra biverkningar från tarm, lever och benmärg. Den rekommenderade doseringen är 5 mg som ges som en engångsdos ett dygn efter given metotrexat-dos (97).

Metotrexat -biverkningar:

- För information om risken för infektioner vid metotrexat-behandling hänvisas till stycket om [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#). För information om risken för malignitet vid behandling med metotrexat hänvisas till stycket om [Risk för cancer vid IBD](#).
- *Gastrointestinala besvär.* Illamående och kräkningar är en vanlig biverkan som uppträder framför allt behandlingsdagen och ibland dagen efter. Benägenheten att drabbas är beroende av individuell känslighet och dosering (högre dos mer illamående) och möjligen av administrationsväg (*per os* mer än subkutant; här föreligger något motstridiga uppgifter). Antiemetika (t.ex. ondansetron, givet peroralt enligt dosering i FASS en timma före metotrexat-injektion) är ofta effektivt mot illamåendet (98). Antiemetika bör förskrivas skyndsamt om barnet utvecklar illamående då erfarenheten är att symtomet inte går över utan snarare tilltar om det inte behandlas omgående. Om barnet är illamående efter metotrexat -dos kan ytterligare antiemetika behöva ges (t.ex. ondansetron kan ges fortsatt med 8 timmars mellanrum). Andra sätt att minska illamåendet är att ge metotrexat till natten. Man kan även pröva att dela veckodosen och ge denna vid två tillfällen med ½ dygns mellanrum, t.ex. kväll och morgon. Folsyra-tillskott anses också bidra till att motverka illamående (se ovan).
- *Leverpåverkan.* Tillfälliga stegringar av levertransaminaser ses hos 10–30 % av barnen som behandlas (99). För att minska risken för leverbiverkningar rekommenderas parallellt folsyra-behandling (se ovan). Vid stegring av levertransaminaser till mer än det dubbla övre referensvärdet rekommenderas att veckodosen utsätts och efter ytterligare en vecka kontrolleras transaminaserna. Om normalisering av levervärdena sker återinsätts metotrexat, möjligen i reducerad dos om tidigare upprepade stegringar (det kan påpekas att tillfälliga stegringar av levertransaminaser hos tonåringar kan vara relaterade till alkoholintag).

Allvarlig leverfibros hos barn orsakad av metotrexat är en mycket ovanlig biverkan (109). Om leverproverna är normala hos barn som metotrexat-behandlas behöver man inte utföra kontroll med leverbiopsi (100).

- *Lungpåverkan.* Toxiska effekter på lungan så som pneumonit är en mycket ovanlig biverkan som inte har beskrivits hos barn med Crohns sjukdom (53).
- *Ovanliga biverkningar.*
 - Sår i munslemhinnan, ofta smärtsamma.
 - Benmärgshämning kan förekomma hos vuxna men är ovanligt hos barn.
- *Teratogena effekter.* Metotrexat kan leda till fosterskada vilket är viktigt att informera tonåringar om (108). Graviditeter ska planeras och metotrexat ska då sättas ut minst 6 månader innan, vilket gäller både flickor och pojkar. Metotrexat har dock inga långtidseffekter på gonadfunktion och fertilitet. Vid insättning av preparatet är det viktigt att försäkra sig om att patienten inte är gravid och att ha en fortlöpande dialog om behovet av effektiva preventivmedel under pågående behandling.

Att tänka på vid insättande av metotrexat-behandling:

- Till tonåringar: informera om att metotrexat vid graviditet kan leda till fosterskada. Viktigt med preventivmedel!
- Tänk igenom om patienten har någon leversjukdom eller mediciner som kan påverka levern och överväg risk/nytta.
- Viktigt att informera om biverkningar (illamående, trötthet, risk för leverpåverkan)
- Informera om att kombinationen alkohol och metotrexat ökar risken för leverskada.

Biologiska läkemedel

Anti-TNF (101-104)

Tumor Necrosis Factor (TNF) är en inflammationsframkallande cytokin. Med rekombinant-teknik har antikroppar riktade mot TNF framställts. TNF-blockerarna (anti-TNF) tillhör första generationens biologiska läkemedel.

För information om risken för infektioner och malignitet vid anti-TNF-behandling hänvisas till styckena om [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#), och [Risk för cancer vid IBD](#).

I Sverige finns nu två anti-TNF preparat som är godkända för behandling av barn med IBD. Infliximab godkändes 2007 för pediatrik Crohns sjukdom (105) 2012 för pediatrik ulcerös kolit (106). Adalimumab godkändes 2012 för pediatrik Crohns sjukdom (107) och 2020 för pediatrik ulcerös kolit (108). Även om det saknas jämförande studier torde de båda godkända anti-TNF-preparaten vara att betrakta som likvärdiga i behandlingseffekt.

Indikationer (se även styckena om [Behandlingsmål och Behandlingsöversikt](#))

Crohns sjukdom

- Svår aktiv tarminflammation.
- Vid perianal sjukdom rekommenderas tidig anti-TNF behandling. Fistlar och djupa fissurer svarar oftast sämre på steroider och TEN. Tiopuriner och metotrexat har inte heller visats ha lika god effekt som anti-TNF på läkning av perianal sjukdom och behandlingsnytta av dessa preparat kan inte förväntas förrän efter tidigast 3 månader.

Ulcerös kolit

- Svår aktiv tarminflammation.
- Rescue-behandling vid akut svårt skov av ulcerös kolit (gäller bara infliximab).

Kontraindikationer

- Latent tuberkulos- eller hepatit-B infektion
- Abscess

Undersökningar och kontroller inför behandlingsstart

- Lungröntgen
- Tuberkulos-test (PPD eller IGRA-test)
- Hepatit-B serologi (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe)
- Överväg MR-undersökning vid fistulerande sjukdom för att utesluta abscess.
- Överväg endoskopi för att utesluta förekomst av intestinal komplikation (striktur eller fistel).

Monitorering av anti-TNF-behandling (53)

Mätning av dalnivån (trough level) bör vägleda anti-TNF behandlingens intensitet (dos och intervall). Den första dalnivåbestämningen görs lämpligen efter induktionsbehandlingen - inför den andra underhållsdosen. För underhållsbehandling rekommenderar ESPGHAN-ECCO att dalnivån av infliximab bör ligga >5 µg/mL och av adalimumab >7,5 µg/mL. För patienter med aktiv perianal fistelsjukdom bör dock förmodligen betydligt högre dalnivå eftersträvas (cirka >12,5 µg/mL för infliximab och cirka >15 µg/mL för adalimumab).

Hos patienter med svår och utbredd tarminflammation kan dalnivåbestämning även övervägas under induktionsbehandlingen då infliximabnivåer > 25 µg/mL inför dos 2 och >15 µg/mL inför dos 3 har associerats med bättre behandlingsutfall. Anti-TNF preparaten konsumeras och förloras via tarmslemhinnan i större omfattning vid aktiv inflammation varför förnyad dalvärdebestämning bör utföras då patienten försatts i remission - varefter behandlingsintensiteten ofta kan minskas.

Dalvärdesbestämning bör även utföras vid symptom eller tecken på terapisivikt för att klargöra om svikten beror på otillräcklig dosering av läkemedlet eller terapiresistens. Om patienten vid utvärdering efter 3 månader inte svarat på behandling med anti-TNF trots tillfredsställande nivåer av läkemedlet bör detta klassificeras som en primär terapisivikt.

Om låga nivåer av läkemedlet uppmäts kan terapisivikten förklaras av suboptimal dosering (åtgärdas med ökad dos eller minskat intervall) eller uppkomst av neutraliserande läkemedelsantikroppar (Anti Drug Antibodies (ADA)). Även ADA-analys kan utföras i klinisk rutin men den metod som är vanligast i Sverige begränsas av att den bara kan bestämma ADA när koncentrationen av infliximab och adalimumab är mycket låg. Om höga nivåer av ADA påvisas är risken stor att patienten har (eller snart kommer att) utvecklat en sekundär terapisivikt.

Sekundär terapisivikt kan även uppkomma genom andra mekanismer men ADA är förmodligen den främsta förklaringen till varför en betydande andel av infliximab-behandlade patienter förlorar effekt av läkemedlet efter några års behandling (109). Kombinationsbehandling (anti-TNF och tiopurin eller metotrexat) har visats minska risken för uppkomst av neutraliserande antikroppar mot anti-TNF (110). Inledande kombinationsbehandling med tiopurin under sex månader har associerats med minskad risk för senare terapisivikt efter övergång till monobehandling med infliximab (111). Det finns visst stöd för att även lägre tiopurindoser (med 6-TGN nivåer under terapeutisk behandlingsintervall) leder till minskad risken för ADA-utveckling vid infliximabbehandling (112). I enstaka mindre studie har man sett att återgång till kombinationsbehandling lett till minskade nivåer av neutraliserande antikroppar och återkomst av behandlingssvar för patienter med sekundär terapisivikt på infliximab-behandling (113). Kombinationsbehandling med infliximab och tiopurin har vid både ulcerös kolit och Crohns sjukdom visats ha bättre effekt än monoterapi (114, 115). Nyttan med tillägg av tiopurin eller metotrexat verkar vara mindre för patienter som behandlas med adalimumab (möjligen för att preparatet i mindre omfattning ger upphov till kliniskt betydande nivåer av ADA) (53).

Infliximab

- Remicade®, Remsima®, Inflectra®, Zessly®, Flixabi®

Antikropp som till viss del är av humant- och till viss del av mus-ursprung.

Indikationer: Godkänd för behandling av Crohns sjukdom och ulcerös kolit från 6 års ålder.

Dosering: Induktionsbehandling: 5-10 mg/kg i.v. (vecka 0, 2, 6). Underhållsbehandling: 5-10 mg/kg i.v. var 4-12:e vecka. För Rescuebehandling se kapitlet om [Akut svår kolit](#).

Genomförande av behandling med infliximab

Läkare ska finnas tillgänglig för att bedöma eventuella infusionsreaktioner. Då stabil remission uppnåtts kan man försöka att glesa ut infusionerna genom att förlänga dosintervallet med en vecka i taget. Viss erfarenhet talar för att utsättningsförsök av infliximab bör övervägas om infusionerna kan ges så glest som var tredje månad (116).

Infusionsreaktioner: Allergiska och andra infusionsrelaterade reaktioner förekommer vid infliximab-behandling varför beredskap att snabbt ge adrenalin intramuskulärt måste finnas. Om mer än 3 månader förflutit sedan föregående infliximab-behandling bör förbehandling övervägas:

En timme före behandling ges då:

- Hydrokortison (Solu-cortef[®]) 100 mg intravenöst
- Antihistamin oralt
- Paracetamol 10 mg/kg oralt

Adalimumab

- Humira[®], Amgevita[®], Imraldi[®], Hyrimoz[®], Hulio[®]

Ren human antikropp.

Indikationer: Godkänd för behandling av Crohns sjukdom och ulcerös kolit från 6 års ålder.

Dosering:

Ges subkutant.

Vid Crohn sjukdom

För barn som väger mer än 40 kg ges en startdos om 160 mg följt av 80 mg efter två veckor och därefter påbörjas underhållsbehandling om 40 mg varannan vecka (53). För barn under 40 kg rekommenderas startdos om 80 mg följt av 40 mg efter två veckor och därefter påbörjas underhållsbehandling om 20 mg var annan vecka (53).

Vid ulcerös kolit

För barn som väger mer än 40 kg ges en startdos om 160 mg och därefter påbörjas underhållsbehandling om 80 mg varannan vecka. För barn under 40 kg rekommenderas startdos om 80 mg följt underhållsbehandling om 40 mg var annan vecka

Utvärdering av behandlingseffekt:

Då stabil remission uppnåtts bör man överväga att försöka glesa ut injektionerna. Då injektionerna kan ges så glest som en gång i månaden talar viss erfarenhet för att utsättningsförsök av adalimumab kan övervägas (124).

Infusionsreaktioner:

Allergiska eller andra reaktioner förekommer mycket sällan varför behandling kan ges i hemmet efter att patienten och familjen erhållit inledande stickutbildning på sjukhus.

Golimumab

- Simponi®

Rent human antikropp.

Indikationer: Golimumab godkändes 2013 för behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit. Det saknas ännu så länge både studier och erfarenheter av behandling med golimumab av barn med IBD.

Integrinblockerare - leukocyt-migrationshämmare (117)

Vedolizumab

- Entyvio®

Vedolizumab godkändes 2014 för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit som inte svarat eller förlorat svaret på behandling med anti-TNF (118, 119). Vedolizumab är en antikropp riktad mot en molekyll ($\alpha4\beta7$ integrin) som uttrycks på ytan av cirkulerande lymfocyter. Genom blockad av integrinmolekylen förhindras infästning av lymfocyter i kärlepitelet och därmed förhindras blodkropparnas utvandring till tarmens slemhinna. Det finns än så länge begränsad erfarenhet av vedolizumab vid behandling av barn och ungdomar med IBD (120, 121).

Introduktion: Som pediatriker har vi möjligheten att förskriva vedolizumab off-label till patienter som inte svarat på eller förlorat effekt på anti-TNF behandling i de fall där kirurgisk intervention (kolektomi) annars skulle komma att bli nästa steg. Då läkemedlet är oprövat bör utfallet utvärderas med uppskattning av sjukdomsaktivitet (symptom, biokemi och helst även endoskopi) före och efter behandlingsförsöket.

Dosering inom vuxensjukvården: Vedolizumab skall enligt FASS ges i en för vuxna fast dos om 300 mg intravenöst. Behandlingen inleds med tre induktionsinfusioner: Vecka 0, 2 och 6. Därefter ges läkemedlet var åttonde vecka men vid terapivikt kan intervallet mellan infusionerna prövas att kortas ner till var fjärde vecka.

Hösten 2020 godkändes Entyvio även för subcutan bruk. I godkännandestudien visades att subkutan injektionsbehandling (108 mg varannan vecka) hade lika god remissionsframkallande effekt som intravenös infusionsbehandling (300 mg var åttonde vecka) under ett år bland vuxna patienter med ulcerös kolit (122).

Dalnivåer av vedolizumab kan analyseras inom rutinsjukvård men ännu saknas allmänt accepterade målnivåer.

Dosering inom barnsjukvården: Det saknas läkemedelsstudier av vedolizumab på barn och ungdomar men det finns viss samlad beprövad erfarenhet av intravenös behandling med preparatet. Med ledning av dessa erfarenheter föreslås en intravenös behandlingsdos om 6 mg/kg för patienter som väger under 50 kg (53).

Det finns än så länge mycket begränsad erfarenhet av subcutan behandling med vedolizumab av barn och ungdomar med IBD.

Insättande: Beslut om insättande av vedolizumab bör lämpligen fattas efter minst tvåläkarbedömning.

Utvärdering: Då vedolizumab har långsam anslagseffekt och då nästa behandlingssteg ofta är kolektomi föreslås utvärdering först efter fem intravenösa infusioner (vedolizumab ges vecka 0, 2, 6, 14 och 22 och utvärdering görs vecka 28).

Praktisk hantering: Infusionsreaktioner verkar vara mycket ovanliga vid behandling med Entyvio. Tills vidare föreslås dock att Entyvioinfusioner ges med läkare tillgängliga och med beredskap att ge adrenalininjektion.

För information om risken för infektioner och malignitet vid integrinblockerar-behandling hänvisas till styckena om [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#) och [Risk för cancer vid IBD](#).

Interleukin-12 och -23 blockerare (123)

Ustekinumab

- *Stelara*®

Ustekinumab är en designad antikropp som erhöll godkännande för behandling av Crohns sjukdom hos vuxna patienter 2016 (124) och för behandling av ulcerös colit hos vuxna 2019 (125).

Ustekinumab utövar sin lymfocythämmande effekt genom blockad av interleukin-12 och -23. Det finns än så länge begränsad erfarenhet av ustekinumab vid behandling av barn och ungdomar med IBD (126).

Introduktion: Som pediatriker har vi möjligheten att förskriva ustekinumab off-label till patienter som inte svarat på eller förlorat effekt på anti-TNF behandling i de fall där kirurgisk intervention annars skulle komma att bli nästa steg. Då läkemedlet är oprövat bör utfallet utvärderas med uppskattning av sjukdomsaktivitet (symptom, biokemi och helst även endoskopi) före och efter behandlingsförsöket.

Dosering inom vuxensjukvården: Behandlingen med ustekinumab initieras med en intravenös (iv) enkeldos som baseras på kroppsvikten (FASS):

- ≤ 55 kg 260 mg
- > 55 kg to ≤ 85 kg 390 mg
- > 85 kg 520 mg

Åtta veckor efter iv induktionsbehandling ges 90 mg som subkutan (sc) injektion, och därefter ges 90 mg sc var 8-12:e vecka. Vid förlorat terapivar har förtätad behandling till injektion var fjärde visats återställa terapivar hos en majoritet av patienterna prövas (127).

Dosering inom barnsjukvården: Det saknas ännu regelrätta läkemedelsstudier på barn och ungdomar. Med ledning av viss erfarenhet och extrapolering av vuxenstudier föreslås att pediatrik behandling inleds med infusion i dos om 6 mg/kg och att doseringen för de efterföljande injektionerna justeras efter barnet-ungdomens kroppsyta (relaterat till att en vuxen standardperson har en yta om 1,73 m²) (53). Notera dock att injektionsordinationen måste avpassas till de förfyllda sprutorna som bara tillhandahålls i dos om 45 mg och 90 mg.

Insättande: Beslut om insättande av ustekinumab bör lämpligen fattas efter minst tvåläkarbedömning.

Utvärdering: Utvärdering av behandlingsförsöket efter tre givna doser (således efter 24 veckor). Då preparatet är tämligen oprövat bör utvärdering helst omfatta såväl klinisk, biokemisk som endoskopisk utvärdering.

Patienter som svarat på behandling kan därefter doseras var 4:e vecka till var 12:e vecka enligt klinisk bedömning. Dalnivåer av ustekinumab kan analyseras inom rutinsjukvård men ännu saknas allmänt accepterade målnivåer.

Praktisk hantering: Infusionsreaktioner kan inträffa vid intravenös administration men risken för anafylaxi verkar vara mycket liten. Beredskap att ge med adrenalin vid den initiala ustekinumab-infusionen skall dock finnas. Vid subkutan administration bedöms inte någon risk för anafylaxi föreligga.

För information om risken för infektioner och malignitet vid interleukin 12 och 23 blockerar-behandling hänvisas till styckena om [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#) och [Risk för cancer vid IBD](#).

Småmolekylläkemedel

Januskinashämmare

Tofacitinib

- *Xeljanz*[®]

Tofacitinib är ett småmolekyl-läkemedel som utövar sin effekt genom att hämma Januskinas-1 och -3 varigenom produktionen av flera inflammatoriska mediatorer minskas. Tofacitinib godkändes 2018 för behandling av vuxna patienter med ulcerös colit (128). Det finns än så länge mycket begränsad erfarenhet av tofacitinib vid behandling av barn och ungdomar med IBD (129).

För information om risken för infektioner och malignitet vid Januskinashämmande behandling hänvisas till styckena om [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#) och [Risk för cancer vid IBD](#).

Mikrobiotamodulering

Probiotika

I de under våren 2020 publicerade Cochrane-analyser görs bedömningen att probiotika möjligen kan framkalla remission hos patienter med mild ulcerös kolit (130, 131). Detta då enskilda studier givit visst stöd för att VSL#3[®] (en blandning av 8 olika bakteriestammar) respektive *Lactobacillus reuteri* DSM 17 938 (Protectis[®]), givna enskilt eller som tillägg till 5-ASA behandling, kan bidra till att framkalla remission (59).

Cochrane-analyserna landar dock i slutsatsen att det saknas stöd för att probiotika har någon effekt vid underhållsbehandling av mild ulcerös kolit - vare sig som enskild behandling eller som tillägg till 5-ASA (131). Då probiotika är associerat med få biverkningar kan behandling med VSL#3[®] och stammen *Escherichia coli* Nissle 1917 (Mutaflor[®]) ändå övervägas i de få fall där patienter med mild ulcerös colit är intoleranta mot 5-ASA (52).

Det finns visst stöd för att probiotika kan användas för att förebygga och behandla pouchit hos patienter som genomgått rekonstruktiv kirurgi efter kolektomi (132).

Kunskapssammanställningar från Cochrane-nätverket ger inget stöd för att probiotika skulle ha någon effekt vid Crohns sjukdom (133, 134).

Det finns sammantaget viss evidens för nyttan av behandling med probiotika vid mild ulcerös kolit men användandet av denna typ av preparat bör inte fördröja läkemedelsbehandling med starkare evidens. Probiotika omfattas inte av läkemedelsförmånen och kostnaden för de drabbade familjerna kan bli betydande (om inte preparatet upphandlats av regionen). Riskerna med probiotika verkar vara små, men de bör användas med stor försiktighet hos patienter som är immunosupprimerade eller är utrustade med centrala venkatetrar (52).

Fekal mikrobiell transplantation

Enstaka mindre vuxenstudier ger visst stöd för att fekal mikrobiell transplantation (FMT) kan ha en remissionsframkallande effekt vid ulcerös kolit. Det pågår flera pediatrika studier med FMT vid UC, men ännu saknas tillräcklig kunskap om eventuell nytta och risker med metoden hos barn och ungdomar (135, 136).

Det finns inget vetenskapligt stöd för att FMT skulle ha någon positiv effekt vid Crohns sjukdom (135, 136).

Växtbaserade behandlingar

Det finns enstaka mindre studier som visar att kurkumin (utvinns ur växten gurkmeja) möjligen kan ha en effekt vid induktions- och underhållsbehandling vid mild till måttlig ulcerös colit (52, 137).

Kirurgisk behandling

Allmänna synpunkter

Vid handläggning av IBD-patienter, där det i det fortsatta förloppet kan bli aktuellt med kirurgisk behandling, bör kirurg med erfarenhet av barn med IBD tidigt konsulteras. Det är angeläget för både patient och föräldrar samt behandlande läkare att man om möjligt redan har en etablerad relation när kirurgisk åtgärd blir aktuell och att man förmedlar en realistisk bild av vad kirurgisk behandling kan innebära på kort och lång sikt, både vad gäller positiva och negativa effekter (52, 138).

Preoperativa aspekter

Om kirurgisk behandling skall ske är det viktigt att tillse att patienten preoperativt befinner sig i gott allmäntillstånd och bästa möjliga nutritionstillstånd. Detta kan innebära att patienten före operation behöver en period med fullgod enteral eller parenteral nutrition, såvida tillståndet inte kräver omedelbar operation. Enteral nutrition föredras alltid före parenteral nutrition. Total enteral nutrition har vid Crohns sjukdom visats minska inflammation och behov av kortison och även underlätta diskrimineringen mellan striktur och inflammatorisk stenosis varför preoperativ näringsbehandling två veckor före operation bör övervägas vid all Crohn-kirurgi (53, 138).

Önskvärt är också att inte utföra större kirurgiska ingrepp under pågående systemisk steroidbehandling i högdos p.g.a. ökad komplikationsrisk. Det finns även indikationer att pågående behandling med anti-TNF ökar risken för postoperativa infektioner. Rekommenderat är därför att anti-TNF skall utsättas 4-6 veckor före operation. Data kring övrig immunomodulerande behandling i samband med operation är i dagsläget begränsad men en allmän rekommendation är att immunomodulerande behandling undviks kring operationen för att om möjligt minska risken för

komplikation (53, 138, 139).

Vid ulcerös kolit

Indikationer för akut kolektomi:

- Svår kolit med akut komplikation (svår toxisk megakolon, kolonperforation eller massiv tarmlödning).
- Utebliven effekt av intensiv medicinsk behandling (se avsnitt "Svårt skov av kolit").

Indikationer för elektiv kolektomi:

- Frekventa svåra attacker av kolit som svarar otillfredsställande på medicinsk behandling.
- Utbredning ovan vänster flexur stärker indikationen för kirurgisk åtgärd enligt nedan.
- Kronisk terapikrävande sjukdom som inte svarar adekvat på behandling eller där sjukdom och/eller medicinering (steroidberoende) negativt påverkar tillväxt, pubertetsutveckling samt livskvalitet.
- Dysplasi/malignitet i kolon eller rektum.

Tekniskt förfarande: Initialt rekommenderas kolektomi och ileostomi, med kvarlämnad rektum. Rekonstruktiv kirurgi utförs när allmäntillståndet tillåter, vanligen minst 6 månader efter kolektomin. Ibland används skyddande loop-ileostomi några månader postoperativt. Detta två- eller tre-stegsförfarande rekommenderas framförallt vid akut kirurgi, om patienten behandlas med högdossteroider, är malnutrierad eller om Crohns sjukdom inte kunnat uteslutas. Vid elektiv kolektomi kan i selekterade fall, där det inte finns några riskfaktorer eller inflammation i rektum, kolektomi och rekonstruktion göras vid samma tillfälle (52, 140-143).

De två vanligaste kirurgiska alternativen för rekonstruktion, ileorektal anastomos (IRA) och ileoanal anastomos med reservoar (IPAA), bör noga vägas mot varandra i det individuella fallet. Föräldrar och barn måste informeras om för- och nackdelar och aktivt ges möjlighet att delta i valet av metod. IRA och IPAA ger liknande tarmfunktion. IRA kan vara ett bra alternativ hos unga människor eftersom dissektion i lilla bäckenet i samband med IPAA kan öka risken för sexuella störningar och nedsatt fekunditet eller fertilitet. Den kvarvarande rektum måste efter IRA kontrolleras regelbundet beroende på risken att utveckla dysplasi eller malignitet. Efter IRA krävs långtidsbehandling med antiinflammatoriska läkemedel för att förebygga inflammation i rektum. Det finns stor risk att det krävs en senare proktectomi. Många patienter kan temporärt ha nytta av IRA och vinna värdefulla år med kvarvarande ändtarm under en viktig fas i livet. Permanent ileostomi eller Kock-reservoar är sällan aktuella som behandlingsalternativ hos barn (52, 141, 142, 144, 145).

Komplikationer till kirurgisk behandling av ulcerös kolit (139, 140, 143, 146):

- Akuta
 - Blödning
 - Anastomosläckage/fistulering
 - Sårinfektion/abdominella abscesser
 - Adherensbildning/ileus
- Långsiktiga
 - Pouchit*
 - Ileo-anal strikturering
 - Otillfredsställande avföringskontinens
 - Adherensbildning/ileus
 - Sterilitet, nedsatt fekunditet, sexuella störningar och blåstömningsstörningar
 - Dysplasi/malignitet i kvarvarande rektum

- Vid stomi
 - Bandageringsproblem (läckage, lukt, hudproblem,)
 - Stora stomiflöden med saltförluster
 - Stomiprolaps, strikturering och parastomalt bräck

* Pouchit är en inflammation i ileumreservoaren av oklar genes. Upp till hälften av patienterna drabbas någon gång. Hos några patienter (5-10%) blir den kronisk. Förstahandsbehandling är ciprofloxacin och i andra hand metronidazol under två veckor. Långtidsbehandling med ciprofloxacin och/eller metronidazol kan vara effektivt mot kronisk pouchit. Vid terapiresistens kan man försöka med steroider lokalt eller i systemisk form (budesonid per os). Probiotika kan eventuellt prövas (finns tabell över dosering i ECCO/ESPGHANS dokument för ulcerös kolit 2012).

Postoperativ medicinsk behandling vid ulcerös kolit

Efter kolektomi kan systemisk antiinflammatorisk behandling avvecklas. Kvarvarande rektumstump fordrar ofta lokalbehandling med 5-ASA-suppositorier alternativt lokala steroider för att dämpa den inflammatoriska aktiviteten. Ibland kan även urspolning av rektum krävas om patienten tömmer rektum dåligt med åtföljande sekretstagnation, bakteriell överväxt och inflammatorisk reaktion. Patienter som opererats med ileorektal anastomos skall alltid erhålla antiinflammatorisk behandling (52, 145).

Förväntat funktionellt resultat (52, 141, 144):

- IRA/IPAA: Initialt ca 10-12 tömningar/dygn - efter stabiliseringsperiod på ½ - 1 år ca. 4-6 tömningar/dygn. Urgency i ca 15 – 30% och soiling i ca 10 – 30% av fallen. Perianal irritation relativt vanligt, speciellt vid hög tömningsfrekvens eller soiling.
- Om aktivering av inflammationen i kvarvarande rektum eller pouchit ses ökade besvär.
- Kvinnor med bäckenreservoar rekommenderas att föda barn med kejsarsnitt för att inte riskera skador på analsfinkter eller reservoar.

Vid Crohns sjukdom

Indikationer för kirurgisk behandling vid Crohns sjukdom (53, 138, 147):

- Otillräcklig effekt av medicinsk eller nutritiv behandling med kvarstående besvärande symptom, tillväxtretardation, eller uttalade medicinbiverkningar
- Tarmperforation eller intraabdominella abscesser
- Perianalabscess som fordrar incision
- Fistlar som ej läker på annan behandling
- Tarmstenos/obstruktion
- Okontrollerbar blödning från mag-tarmkanalen
- Behov av gastrostomi för enteral nutrition

Tekniskt förfarande (53, 138, 147-150):

Kirurgisk behandling är oftast ej kurativ utan reducerar inflammatorisk belastning och/eller eliminerar obstruktion, fistelbildning eller abscess. I vissa fall utgör dock resektion eller dilatation av ileal striktur kurativ behandling.

- *Ventrikeln.* Gastrostomi är inte kontraindicerad vid Crohns sjukdom. Ibland kan gastrostomi vara ett bra alternativ vid nutritionsbehandling, exempelvis om patienten har svårt att stå ut

med nasogastrisk sond.

- *Tunntarmen.* Om möjligt utförs dilatationer eller enteroplastiker i stället för tarmresektioner. Är resektion av tarm nödvändig utförs den med minsta möjliga marginal. Tidigare använt förfarande med resektion av sjuk tarm med marginal botade inte utan resulterade ibland i "kort-tarm-syndrom". Därför utförs dilatationer, strikturplastiker eller kortast möjliga tarmresektioner, eventuellt med peroperativ intraluminal endoskopi som stöd för att bedöma omfattningen av ingreppet. Vid terminal ileit har laparoskopiskt assisterad ileocekalresektion visats innebära en lägre risk för komplikationer och morbiditet än konventionell öppen kirurgi, utan att risken för recidiv ökar.
- *Kolon.* Kolit (akut eller kronisk) som inte svarar tillfredsställande på medicinsk behandling kan kräva kolonresektion eller kolektomi. Vid kolektomin utförs en blind förslutning av distala kolon/rektum samt ileostomi anläggs för att invänta att patienten kommer i nutritionellt stabilt status. I senare skede eftersträvas sedan att tarmkontinuiteten återställs med ileorektal anastomos. Även ileo-anal pouch kan användas som rekonstruktionsmetod efter kolektomi vid Crohns sjukdom hos barn, dvs om perianal och rektal sjukdom är helt uteslutet. Risken för pouchkomplikationer anges dock vara fem gånger högre vid Crohns sjukdom än vid andra tillstånd.
- *Intraabdominella abscesser.* För att undvika intraabdominell kirurgi bör förstahandsbehandling av abscesser bestå av medicinsk behandling som i tillgängliga fall kompletteras med perkutant dränage. Vid stora abscesser eller om abscessbildning uppstått under pågående immunomodulerande medicinering är risken stor för att intraabdominell kirurgi trots allt blir aktuell efter förstahandsbehandlingen (151).
- *Rektoanalregionen.* Överväg alltid om anala förändringar hos barn och ungdom kan vara del i Crohns sjukdom. Kirurg bör tidigt involveras i bedömningen av patienter med symtomgivande anala Crohn-förändringar. De anala förändringarna kan vara de första och enda symtomen av Crohns sjukdom under lång tid. MR-undersökning av lilla bäckenet kan vara värdefullt vid utredning av djup och utbredning av anala fistlar och abscesser. Barn med betydande anala förändringar utan tarminflammation bör följas upp under flera år avseende eventuell utveckling av Crohns sjukdom.

Komplikationer till kirurgiska åtgärder av Crohns sjukdom (138, 140, 145, 148, 150):

- Akuta
 - Blödning
 - Anastomosläckage/fistulering
 - Sårinfektion/abdominella abscesser
 - Adherensbildning/ileus
 - Stora stomiflöden med saltförluster
- Långsiktiga
 - Recidiv – vanligen i anslutning till anastomos eller prestomalt
 - Adherenser/ileus
 - Fistulering/abscessbildning
 - Malabsorption (B12, gallsalter, fettlösliga vitaminer)
 - Diarré
 - Vid utbredd sjukdom i tunntarm och extensiv och/eller upprepad kirurgisk behandling risk för kort-tarm-syndrom. Risken är liten risk vid modern medicinsk och kirurgisk

behandling.

- Vid ileal pouch- risk för pouchit
- Möjlig negativ påverkan på fertilitet

Postoperativ uppföljning efter kirurgi av Crohns sjukdom

Patienten bör vårdas tillsammans med gastroenterologiska pediatriker och inom IBD-team. Ileokolisk endoskopi 6-9 månader efter kirurgi rekommenderas för att optimalt kunna designa den medicinska behandlingen efter kirurgi (53, 138).

Postoperativ medicinsk behandling vid Crohns sjukdom

En tarmresektion kan även vid Crohns sjukdom vara botande men recidivfrekvensen är hög. Trots nuvarande råd om förebyggande och efterhand inflammationsstyrd behandling är det fortfarande vanligt att patienterna med Crohn behöver genomgå ytterligare tarmkirurgi.

Studier har visat att cirka en fjärdedel av de patienter som genomgått intestinal resektion får ett kliniskt recidiv inom 6 månader och inom 5 år efter operationen har tre fjärdedelar av patienterna återfått symptom på tarminflammation (152, 153). Endoskopiskt sjukdomsrecidiv efter kirurgisk resektion har visats uppträda än tidigare och kan förväntas påvisas hos en majoritet (65–90%) av patienter inom ett år efter operationen (153, 154).

Behov av förnyad operation är störst hos de Crohn-patienter där man vid operationen inte lyckats avlägsna all inflammerad tarm. Tidigare kliniska sjukdomsrecidiv har också setts hos patienter med tunntarmssjukdom och samtidig perianal sjukdom än hos de som opererats för ren kolonsjukdom (155, 156). Man har i studier kunnat visa att återfall i tarmsjukdomen är vanligare hos patienter som röker (155, 156).

Det finns få högkvalitativa studier om nyttan med postoperativ recidivskyddande behandling. Det finns dock visst stöd för en skyddande effekt av immunmodulerande behandling (tiopuriner, metotrexat och anti-TNF) (153, 156) och 5-ASA-preparat (157). Otillräcklig effekt av tidigare läkemedelsbehandling innebär inte säkert att samma behandling är ineffektiv postoperativt. Recidivförebyggande postoperativ behandling med immunmodulerande rekommenderas vid kvarlämnad tarminflammation och vid preoperativt svårt sjukdomsförlopp (hög sjukdomsaktivitet och snabb progress till tarmkomplikationer som strikturer och fistlar). Om immunmodulerande behandling inte bedöms vara lämplig kan förebyggande behandling med 5-ASA (157) eller stödjande nattlig nutritionsbehandling (158) övervägas. Ställningstagande till behov av postoperativ medicinering bör ske efter samråd mellan opererande kirurg och uppföljande pediatriker.

Det tycks viktigt för prognosen att eventuella recidiv upptäcks tidigt och att behandlingen då intensifieras (159). Symptom på recidiv uppträder oftast långt efter att objektiva sjukdomsmarkörer (biokemiska, endoskopiska och radiologiska*) återkommit. För att vägleda behandlingsintensiteten rekommenderas därför endoskopi 6–12 månader efter tarmresektionen (53, 153). F-kalprotektin bör kontrolleras tätt (cirka var till var 3:e månad) och endast vid fortsatt normal nivå av kalprotektin (ca <200 mg/kg) kan endoskopin skjutas upp (160, 161). En endoskopisk kontroll rekommenderas ändå genomföras senast 18 månader postoperativt. Vid tecken på återkomst av betydande sjukdomsaktivitet (enligt Rutgeer score (162)) bör immunmodulerande behandling insättas (i första hand tiopuriner som vid svikt eller vid svår sjukdom kompletteras med anti-TNF behandling).

*Än så länge saknas större jämförande studier men man kan anta att non-invasiv radiologisk utvärdering (UL, MR) framöver kan komma att användas som ett komplement till invasiv endoskopi för att utesluta eller bekräfta kliniskt betydande sjukdomsrecidiv (163, 164).

Efter ileumresektion finns risk för malabsorption av kobalamin varför postoperativ substitution av vitamin B-12 bör övervägas (alternativt kan serum-nivåerna av kobalamin kontrolleras regelbundet

(typ årligen) postoperativt). Efter en ileumresektion kan patienterna ibland komma att besväras av diarré orsakad av malabsorption av gallsalter för vilken behandling med gallsyrebindare kan prövas (S-7-OH kolestenon eller SeHCAT test kan ge diagnostisk vägledning). Uttalad gallsaltbrist kan påverka fett digestionen varför serum-nivåerna av fettlösliga vitaminer då bör kontrolleras regelbundet.

Vid perianal Crohns sjukdom

Perianal sjukdom är vanligt hos barn med Crohns sjukdom. När diagnosen Crohns sjukdom ställs i barndomen har 10% en fistel. Fistlar kan delas in i enkla fistlar; fistlar som bara engagerar den ytliga delen av sfinktermuskeln utan rektal inflammation eller abscess, och komplexa fistlar som engagerar djupare delar av sfinktern eller kompliceras av rektal inflammation, abscess och/eller stenosis (138, 147).

För behandlingen av fistlar är det viktigt lokalisera fisteln och kartlägga dess utbredning samt att ta ställning till om rektum är inflammerat och om det finns någon abscess. Det viktig att fysikaliskt kartlägga perineum och det perianala området och på barn görs detta i narkos. Perianal smärta innebär ofta att det finns en abscess. Smärtan gör att det kan vara svårt att undersöka barnet vaket varför undersökning och dränering av abscess i narkos görs snarast möjligt för att undvika fistelutveckling (147, 150).

Vid misstänkt komplex perianal sjukdom bör barnet utredas med MR och undersökas i narkos av en kirurg med erfarenhet av anorektala problem hos barn. Koloskopi bör göras på alla barn med komplex perianal sjukdom för att bedöma sjukdomens utbredning (53, 138).

Behandling

Behandlingen av perianal Crohns sjukdom omfattar biologiska läkemedel, kirurgi och antibiotika.

En enkel fistel som inte är symptomgivande behöver inte behandlas men ska följas. Okomplicerade fissurer behöver inte någon specifik behandling, men är oftast ett uttryck för aktiv sjukdom. Abscesser ska alltid dräneras.

Komplex fistel vid perianal sjukdom behandlas med en löst satt seton. Detta gäller framförallt vid recidiverande abscesser. Sjukdomens omfattning och förlopp avgör hur länge setonerna ska sitta kvar. Enkel fistel som ger upphov till symptom kan behandlas med fistulotomi av erfaren kirurg med IBD-kunskap. Fistulektomi eller slutning av fistelns inre mynning med slemhinna görs i undantagsfall (138, 147).

Anti-TNF läkemedel, i första hand infliximab, utgör den medicinska förstahandsbehandlingen vid komplex perianal sjukdom. Denna behandling ska pågå under åtminstone ett år. Antibiotika som metronidazol eller ciprofloxacin används parallellt med setoner och biologiska läkemedel tills sekretionen från fisteln har upphört. Ibland uppstår anala strikturer som i första hand brukar vara möjliga att dilatera i narkos (138, 150).

I svåra fall med komplex perianal sjukdom och vid utbredd terapiresistent colon-Crohn kan avlastning behövas med stomi men recidivrisken vid senare återetablerad tarmkontinuitet är hög (148).

Psykosocialt stöd

Forskning har visat att IBD i barn- och ungdomsåren är förenat med stora psykosociala påfrestningar (165). Symtomen vid IBD och även behandlingen kan vara påfrestande och leder ofta till begränsningar av olika aktiviteter. Vidare är sjukdomsförloppet svåröversägbart och går ofta i skov, vilket gör att aktiviteter och skolgång kan vara svåra att planera. Sjukdomens symtombild kan även uppfattas som "socialt degraderande" och vara känslig att berätta om.

Redan vid insjuknande/diagnos är påfrestningarna i familjen stora. En kronisk sjukdom påverkar alla i familjen. I anslutning till insjuknandet är det viktigt att kontakt etableras med pediatriker med gastroenterologisk profil, gastro-/nutritionssköterska, barndietist och kurator/psykolog/barnpsykiatriker d.v.s. ett IBD-team som kan erbjuda socialt och psykologiskt stöd.

Tidig informerande kontakt med skolan (skolsköterska, mentor, rektor) bör övervägas för att underlätta förståelsen för patientens sjukdom och dess möjliga negativa påverkan på skolprestationerna.

Beakta även möjligheter till:

- Tillfällig föräldrapenning för vård av sjukt barn
- Läkarutlåtande svårt sjukt barn
- Läkarutlåtande föräldrapenning barn 12–16 år
- Läkarutlåtande för vårdbidrag

Akut svår kolit – riktlinjer för handläggning

Definition av akut svår kolit: Akut svår kolit föreligger när patienten har en sjukdomsaktivitet skattad med [Pediatric Ulcerative Colitis Activity \(PUCAI\) score \$\geq\$ 65 poäng](#).

De riktlinjer som här anges för handläggningen av svårt skov av kolit hos barn följer väsentligen senaste uppdaterade rekommendationerna från ESPGHAN och ECCO publicerade 2018 (166). Viss anpassning av riktlinjerna har gjorts i enlighet med svenska erfarenheter och terapitraditioner inom såväl pediatrik som vuxengastroenterologi. Rekommendationerna är i första hand utarbetade för svårt skov av ulcerös kolit, men kan även vara vägledande vid handläggning av svår kolit vid Crohns sjukdom eller vid oklassificerad kolit.

Tarminflammationen vid ulcerös kolit hos barn har ofta en mer extensiv utbredning än hos vuxna. Cirka 20 % av barn med ulcerös kolit utvecklar över tid ett svårt skov, och uppskattningsvis en tredjedel av dessa barn får ett steroidrefraktärt skov. Ett svårt skov av ulcerös kolit kan utvecklas till ett livshotande tillstånd om inte handläggningen sker korrekt. Mortaliteten bedöms idag vara under <1 % förutsatt att aktuella riktlinjer för utredning, monitorering och behandling följs.

Intravenösa steroider leder till snar förbättring hos en övervägande del av de barn och ungdomar som insjuknar i ett akut svårt kolitskov. Även bland de patienter som inte svarat på en veckas högdosbehandling kommer tilläggsbehandling med infliximab oftast leda till att akut kolektomi kan undvikas (hos ca 90%). De patienter som svarat på akut läkemedelsbehandling av svår kolit löper dock en påtaglig risk att inom något år utveckla ett förnyat svårt skov som kan kräva kolektomi.

Initial handläggning - Bedömning och utredning

Barn och ungdomar med akut svår kolit bör omgående läggas in på vårdavdelning för observation, utredning och behandling. Handläggningen bör ske i samråd med barngastroenterolog och kirurg väl förtroagna med tillståndet. Det kan finnas behov av att även konsultera vuxengastroenterolog på sjukhuset. Det akuta skovet kräver en fortlöpande gemensam klinisk bedömning av sjukdomsutvecklingen och patientens tillstånd. Kontinuerlig beredskap för akut kolektomi bör finnas på vårdande enhet; i synnerhet om patienten inte har förbättrats inom 5–7 dagar.

Bedömningen av det akuta skovets svårighetsgrad grundar sig på en sammanvägning av patientens sjukdomshistoria, status och allmäntillstånd, blod- och avföringsanalyser samt det senaste dygnets sjukdomsaktivitet skattad med [PUCAI-index](#).

Vid akut svår kolit bör man dagligen följa:

Vitalparametrar och göra kroppsundersökning: Allmäntillstånd, vikt, kroppstemperatur, andning, cirkulation (puls och blodtryck) och bukstatus (ömhets? uppspändhet? defekter? resistenser? omfång?).

Symptomindex: PUCAI-index ger värdefull vägledande information, där det akuta skovet lätt kan underskattas hos patienter som till det yttre inte ter sig allmänpåverkade.

Blodprover: Vanligen CRP, albumin, Hb, LPK, TPK, natrium och kalium.

Följande utredning rekommenderas:

- Inflammationsaktivitet
 - Blodstatus
 - CRP, SR, Albumin
 - Leverstatus
 - F-kalprotectin

- Elektrolytbalans
 - Elektrolyter (framför allt ökad risk för hypokalemi och hypomagnesemi)
 - Kreatinin

Infektions-screening

- F-odling av bakteriella tarmpatogener (salmonella, shigella, yersinia, campylobacter, EHEC)
- Toxinbestämning av *Clostridioides difficile* (*C difficile*) – helst PCR-baserad test
- Överväg virusdiagnostik (rota, adeno, CMV)
- Överväg analys av andra ovanliga patogener (framför allt om utlandsresa); t.ex. cryptosporidium, entamoeba histolytica och giardia lamblia.
- Överväg samsjuklighet i CMV-kolit - framför allt hos immunsupprimerade patienter (se punkt nedan "rekto-sigmoideoskopi")

Radiologisk utredning bör övervägas för kompletterande bedömning av t.ex. inflammationens utbredning och intensitet eller tillkomst av bukkomplikationer:

- Röntgen buköversikt – bör alltid utföras vid inkomsten och senare frikostigt utifrån kliniskt förlopp, framför allt hos patient med buksmärter och/eller uppspänd buk.
- Ultraljudsundersökning riktad mot tarmväggen, utförd av en erfaren radiolog, kan ge värdefull information om inflammationens utbredning och intensitet.
- CT buk
- MR buk

Överväg rekto-sigmoideoskopi^{*} för kompletterande information rörande:

- Osäker IBD-diagnos?
- Osäker subkategori av IBD; Crohns sjukdom eller ulcerös kolit?
- Misstänkt samsjuklighet i CMV-kolit?

* Skopi bör utföras utan förberedande laxering. Skopin utförs under försiktig luft/CO₂-insufflation för att undvika perforation. Biopsier bör tas varsamt från nedre rektums bakvägg. Begär immunhistokemisk färgning avseende CMV-infektion och eosinfärgning för påvisande av CMV-inklusionskroppar.

Första linjens behandling

- **Behandling med kortikosteroider intravenöst**
 - Kortikosteroider är grunden i den medicinska behandlingen. Vid akut svår kolit har intravenös administration av steroider empiriskt visat sig effektivare än motsvarande peroral dosering, varför steroider bör ges **intravenöst** till dess en tydlig förbättring inträtt.
 - Vid akut kolit bör prednisolon ges i dos om 1–2 mg/kg/dygn (upp till 40 mg/dygn) givet en gång per dygn intravenöst. Högre dos (60 mg/dygn) kan övervägas i enstaka svåra fall eller där perorala steroider prövats utan effekt före inkomsten.
 - Observera att prednisolon i den intravenösa beredningsformen (Precortalon aquosum®, Prednisolon Ebb®) är bundet till natriumsuccinat och att bara 75% av den sammanslagna molekylens vikt utgörs av prednisolon. Vid intravenös behandling av akut kolit med prednisolonnatriumsuccinat måste dosen därför beräknas enligt: Behandling med prednisolon om 1–2 mg/kg motsvarar behandling med prednisolonnatriumsuccinat om 1–2 mg/kg / 0,75 = 1,34–2,68 mg/kg.
 - Alternativ intravenös steroid kan användas (betametason, metylprednisolon). Som stöd för omräkning till ekvipotent dosering, se tabell nedan, där den relativa antiinflammatoriska effekten per viktenhet för dessa kortikosteroidpreparat anges.

Kortikosteroid	Anti-inflammatorisk effekt per viktenhet
PO Prednisolon	1
IV Prednisolon (prednisolon-succinat)	0,75
Betametason	8
Metylprednisolon	1,5

- **Nutrition**
 - Viktigt att registrera och bedöma närings- och vätskeintaget dagligen. I första hand rekommenderas fortsatt intag av vanlig mat och dryck. Om otillräckligt närings- och vätskeintag bör stödjande enteral nutrition övervägas. Vid misstanke om tarmperforation/tarmparalys och vid oro för snar förestående kolektomi bör dock tarmvila ordineras. Tarmvila (total/partiell) bör även övervägas vid uttalade enterala förluster, påtaglig tarmblödning eller vid svår smärtproblematik. Vid tarmvila bör parenteral nutrition ges vilket aktualiserar anläggande av centralvenös infart.

- Trombosprofylax
 - Det föreligger en ökad risk för tromboemboliska komplikationer vid akut svår kolit.
 - Riskfaktorer att beakta:
 - sängläge
 - central venkateter
 - fetma (BMI ≥ 2 SD)
 - samtidig infektion
 - tidigare djup ventrombos eller lungemboli
 - ärftlighet för tromboembolisk sjukdom
 - rökning
 - p-piller (kombinationsbehandling)
 - I de trombosförebyggande åtgärderna ingår att patienten ordinerats tidig mobilisering och att centrala kärlkatetrar avlägsnas så snart de inte behövs.
 - Som trombosprofylax rekommenderas i första hand lågmolekylärt heparin givet subkutant.
 - Trombosprofylax bör övervägas hos:
 - patient med pågående/avslutad pubertet: om ≥ 1 riskfaktor föreligger enligt ovan.
 - prepubertal patient: om ≥ 2 riskfaktorer föreligger enligt ovan.
- Behandling av anemi
 - Vid uttalad anemi ges erytrocyttransfusion.
- Behandling av samtidig infektion med antibiotika /antiviral medicinering
 - Bakteriell translokation - intravenös antibiotikabehandling (som täcker gramnegativa och anaeroba patogener).
 - bör ges om febril patient
 - bör övervägas om:
 - misstanke att koliten förvärras av bakteriell infektion i tarmen
 - misstanke att koliten orsakat bakteriell sepsis
 - misstanke om utveckling av toxisk megakolon
 - nära förestående kirurgi (kolektomi)
 - Samtidig infektion med toxinbildande Clostridioides difficile eller CMV
 - Dessa infektioner är associerade med sämre prognos hos patienter med svårt kolitiskov. Påvisande av *C difficile* eller CMV-kolit bör leda till riktad behandling med antibiotika, respektive antiviral terapi. Behandling av dessa mikrober bör dock aldrig fördröja beslut om infliximab-terapi eller kolektomi.
 - Diagnostik av toxinbildande *C difficile* med PCR-teknik i feces. Vid påvisande av toxinbildande *C difficile* rekommenderas i första hand behandling med oralt vancocin 10 mg/kg/dos (upp till vuxendos) som ges 4 gånger dagligen i 10–14 dagar. Enligt ECC-guidelines är vancocin antagligen effektivare vid svår *C. difficile*-infektion än metronidazol.
 - CMV-diagnostik via rekto-sigmoideoskopi med biopsitagning; ange på PAD-remiss CMV-kolit som frågeställning och begär immunohistokemisk analys. CMV- inklusionskroppar kan också ibland påvisas i infekterade celler i biopsin

(hematoxylin eosin-färgning). Risk för CMV-kolit föreligger främst hos patienter som sedan tidigare står på immunsuppressiv behandling. Vid påvisande av CMV-kolit rekommenderas initialt behandling med ganciklovir intravenöst för eventuellt senare övergång till peroral antiviral medicinering i samråd med infektionskonsult.

- Smärtlindring vid buksmärta
 - Vid smärta i buken bör alltid komplikation till patientens akuta kolit övervägas.
 - Analgetika
 - Överväg paracetamol i första hand. Vid svårare buksmärter kan opiater (morfin eller oxikodon i kombination med naloxon) övervägas, men då ges med försiktighet. NSAID-preparat bör undvikas då dessa misstänks kunna förvärra tarminflammationen samt i vissa fall ge ökad blödningsbenägenhet.
 - Tarmvila
 - Vid uttalad smärtproblematik kan tillfällig tarmvila medföra smärtlindring.
- 5-ASA-läkemedel bör utsättas
 - 5-ASA-preparat har otillräcklig effekt vid akut svår kolit och kan både ge upphov till diarré och att bilden av det kliniska förloppet grumlas.
- Hypoalbuminemi
 - Albuminnivån avspeglar svårighetsgraden av den akuta inflammationen. Det finns ingen tydlig indikation för albumininfusion, förutsatt att patienten inte uppvisar tydliga symtom såsom ödem, pleurit eller dyspné.
- Fortlöpande värdering av behandlingssvar
 - PUCAI-index tillsammans med övrig klinisk information som status, labprover, radiologi.

Ställningstagande till andra linjens behandling

Under sjukdomsförloppet bör man fortlöpande ta ställning till om och när man ska starta "andra linjens behandling" (se avsnitt nedan). Följande råd kan ges dag 3 och 5 med ledning av PUCAI-index (andra kliniska parametrar måste också beaktas och vägas in):

Dag 3 - PUCAI-index ≥ 45

Vid långsamt svar på steroider med PUCAI ≥ 45 vid skattning dag 3.

- Bedömning tillsammans med kirurg, som också informerar om när behov av kolektomi kan uppstå och vad detta kirurgiska behandlingsalternativ innebär för patienten.
- Lägesrapport och samråd med Regionklinik. PUCAI ≥ 45 dag 3 bör vanligen föranleda transport till sjukhus med erfarenhet att utföra kolektomi på pediatrika patienter.
- Förberedelse inför eventuell infliximab-behandling.
 - Riktad anamnes, lungröntgen och IGRA (eller PPD) för att utesluta tuberkulos.

Dag 3 - PUCAI-index <45

Fortsätt med steroider intravenöst i oförändrad dos.

Överväg byte till perorala steroider i ekvivalent dos när PUCAI < 35.

Dag 5 - PUCAI-index >65

Kompletterande behandling med infliximab startas.

- Fortsätt initialt med steroidbehandling intravenöst i oförändrad dos.
- Behov av kirurgi/kolektomi ska fortlöpande värderas.

Dag 5 - PUCAI-index ≤65

Hos patient som uppvisar visst svar på steroidbehandlingen (PUCAI ≤ 65 men ≥ 35 dag 5) kan man avvakta ytterligare 2–5 dygn innan beslut om behandling med infliximab eller kolektomi. Följ algoritmen enligt dag 5 för ställningstagande till andra linjens behandling.

Överväg byte till perorala steroider i ekvivalent dos när PUCAI < 35.

Andra linjens behandling

Inför beslut om andra linjens medicinska behandling ska alltid behovet av kolektomi diskuteras med erfaren kirurg.

- Infliximab* rekommenderas till patienter som är anti-TNF-naiva.
- Calcineurininhibitorer (takrolimus och ciklosporin) kan övervägas som alternativ i utvalda fall, t.ex. hos patienter där tidigare behandling med TNF-blockad inte haft effekt. Det finns begränsad erfarenhet av denna terapi vid akut svår kolit i Sverige, varför samråd rekommenderas med tertiärt centrum. Användning av calcineurin-inhibitorer vid akut svårt skov bör endast ses som en "bryggbehandling" till annat terapialternativ (t.ex. vedolizumab) på grund av biverkningsprofilen.

* Vid induktionsbehandling i syfte att förebygga en hotande kolektomi föreslås inledande dos av infliximab om 10 mg/kg/dos. Vid akut svår kolit sjunker serumkoncentrationen av infliximab ofta snabbt, pga inflammationskonsumtion och tarmläckage. Därför krävs det ofta tätare dosintervall för att snabbt bibehålla effektiv koncentration av läkemedlet även under induktionsfasen, jämfört [med rekommenderad dosering och intervall i andra kliniska situationer](#).

För optimal dosering (dos/intervall) kan man överväga tidiga koncentrationsbestämningar. Det saknas dock ännu tydliga riktlinjer för vilka nivåer av infliximab som bör eftersträvas. Viss erfarenhet finns dock samlad varför konsultation med centra med större erfarenhet av rescue-terapi vid akut svår kolit hos barn bör övervägas.

Även om patienten initialt behövt intensifierad behandling med infliximab kan dosen ofta reduceras vid efterföljande underhållsbehandling.

Tredje linjens behandling

Sekventiell kan ytterligare ett farmakologiskt behandlingsalternativ övervägas hos patienter som är behandlingsrefraktära för kombinationsbehandling med intravenösa steroider och infliximab. Störst internationell erfarenhet finns med tillägg av calcineuroinhibitor (ciklosporin eller takrolimus)

Tredje linjens behandlingsstrategi har dock ännu bara studerats hos vuxna och då i begränsad omfattning. Parallellt med att positiva behandlingsresultat rapporterats hos en del patienter, har det hos andra patienter beskrivits allvarliga komplikationer, främst livshotande infektioner. Med nuvarande kunskapsläge kan vårdprogramsguppen inte rekommendera tredje linjens behandling till barn eller ungdomar med akut svår kolit.

Kirurgisk behandling - Akut kolektomi

Vid behov av akut kolektomi på grund av svår kolit förordas subtotal kolektomi med bevarande av rektum och anläggande av ileostomi. Kolektomi på barn skall utföras efter ett multidisciplinärt ställningstagande av IBD-team. Barn och ungdomar som genomgår kolektomi bör vårdas på barnkirurgisk klinik. Information till barnet/tonåringen om kirurgin skall vara åldersanpassad. Barnets åsikter och önskingar skall åhöras och tillvaratas. Indikationer för akut kolektomi är att första och andra linjens farmakologiska behandling inte haft tillräcklig effekt eller att patienten utvecklar:

Tarmperforation, som är en absolut indikation för omedelbar kirurgisk intervention

Stora blödningar med upprepat transfusionsbehov

Toxisk megakolon (toxisk kolondilatation), som är ett potentiellt livshotande tillstånd. Det definieras som radiologiskt konstaterad kolondilatation i kombination med kliniska tecken på systemisk påverkan. Vid stabila vitalparametrarna kan konservativ behandling med intravenösa antibiotika, tarmvila och korrektion av elektrolytrubbningar prövas innan kolektomi. Det saknas erfarenhet av behandling med TNF-blockad vid påvisad toxisk megakolon varför infliximab inte bör ges. Om allmänsymptomen tilltar eller är oförändrade efter 2–3 dygns medicinsk behandling bör omedelbar kolektomi utföras.

Preoperativa förberedelser

Innan kolektomi utförs bör patienten ha en etablerad kontakt med kirurg och stomisköterska. Platsen för kommande ileostomi bör markeras preoperativt i samråd med patienten.

Kolektomi bör utföras laparoskopiskt för att minimera ärr- och intraabdominell adherensbildning. Kolon-preparatet skickas till patologen för histologisk undersökning och klassificering av inflammation och grad.

Nutrition vid akut kolektomi

Man bör i samråd med familj och patient planera för näringstillförsel både pre-och postoperativt. Det är viktigt att preoperativt optimera läkningsförhållandena genom att ge parenteral nutrition (se "första linjens behandling). En central venkateter bör därför anläggas inför operation eller eventuellt under en akutoperation. Tillfrisknandet påskyndas om parenteralt stöd ges postoperativt och om peroralt nutritionstillskott introduceras tidigt efter kirurgin.

Postoperativ vård efter kolektomi

Efter kolektomin kvarstannar patient på sjukhus med barnanpassad vård tills vitala parametrar är stabila och patienten med familj hanterar situationen med stomi, såväl praktiskt som psykologiskt. Blödning från kvarvarande rektumstump kan förekomma och ca 2 veckor efter operation kan vid behov rektal medicinering med rektala kortikosteroider eller 5-ASA påbörjas/återupptas. För att förebygga s.k. blow-out d.v.s. att rektum spänns upp p.g.a. dålig tömning och pågående inflammation skall man överväga att spola rektumstumpen med fysiologisk koksaltlösning från ca 2 veckor postoperativt.

Handläggning vid terapisvar på farmakologisk rescue-behandling

Patient på väg mot remission bör tidigast skrivas ut från avdelningen när sjukdomsaktiviteten skattad med PUCAI sjunkit till < 35.

Underhållsbehandling med tiopuriner bör i de flesta fall inledas direkt, när patienten svarat på farmakologisk rescue-terapi. Alternativt kan 5-ASA preparat övervägas om terapisvaret på steroider varit snabbt och patienten före det akuta skovet varit 5-ASA-naiv.

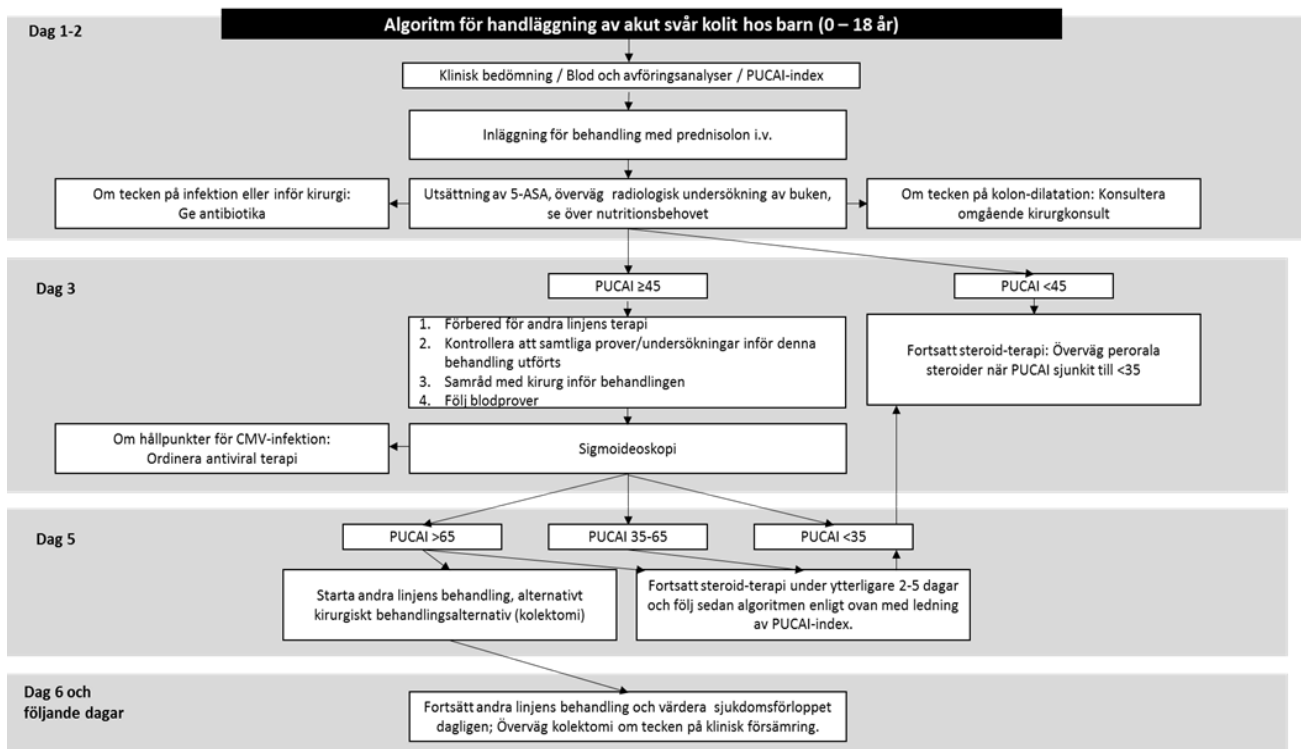
Patienter som tidigare haft 5-ASA-preparat som underhållsbehandling återinsättes på 5-ASA i de fall denna medicinering tidigare bedömts ha effekt.

Patient som utvecklat steroidrefraktärt akut svårt kolitskov och sedan svarat på rescue-behandling med infliximab löper ökad risk att återinsjukna i svårt skov. Dessa patienter bör ordinerars kombinationsbehandling, d.v.s. Infliximab i kombination med tiopurin i åtminstone i 6 månader.

Kontrollera att patienten har adekvata järndepåer.

Tät klinisk uppföljning efter utskrivning rekommenderas för att utvärdera fortsatt behandlingsvar och tidigt upptäcka ett uppseglande skov.

Algorithm för handläggning av akut svår kolit hos barn



Uppföljning av barn och ungdomar med IBD

Uppföljningen av barn och ungdomar med diagnostiserad IBD måste individualiseras allt efter den kliniska bilden. Återbesöksfrekvensen bestäms utifrån sjukdomsbild och typ av medicinering.

Återbesök

Under den inledande behandlingsfasen bör kontakten med IBD-teamet vara tät. Efter att patienten kommit i remission bör patienten följas fyra gånger per år för kontroll av; tarmsjukdomen, eventuella extraintestinala manifestationer, påverkan på tillväxt och pubertet samt eventuella biverkningar av läkemedel. Återbesöket som även kan inbegripa samtal med och bedömning av olika personer i IBD-teamet, bör omfatta kliniskt status, längd, vikt, pubertetsbedömning samt värdering av blod- och avföringsprover.

I senare skede, vid lugnt sjukdomsförlopp och normal tillväxt, bör uppföljande kontroller till läkare ske med 6 till 12 månaders intervall. Kvartalsvis kontroll inkluderande provtagning, vikt och längd kan då ske hos sjuksköterska i teamet. Nutritionsbedömning sker minst en gång per år av läkare och dietist.

Förslag till basala rutinkontrollprover hos barn och ungdomar med IBD.

Blodanalyser
Blodstatus
CRP, SR, albumin
ALAT, γ -GT
Ferritin
Pankreasspecifikt amylas
Kreatinin

Avföringsprover
Kalprotektin*

Utöver dessa allmänna basala analyser bör regelbunden provtagning övervägas hos riskpatienter enligt följande (59):

- Vid aktiv sjukdom: 25 OH vitamin-D
- Efter ileumresektion (och vid kroniskt aktiv ileit): Kobalamin och metylmalonat/homocystein
- Vid kolestas eller exokrin pankreassvikt: Fettlösliga vitaminer
- Vid långvarig diarré: Magnesium och zink

**Utsöndrad kalprotektin-mängd i avföringen överensstämmer väl med den intestinala inflammationsgraden vid IBD, framför allt vid ulcerös kolit. Avföringsprovet kan därför användas för regelbunden kontroll (var till var tredje månad) av sjukdomsaktivitet och behandlingseffekt.*

Endoskopiska och radiologiska kontroller vid IBD

Det finns idag konsensus om att behandling vid IBD även bör vägledas av objektiva mått på sjukdomsaktivitet (53). Studier har visats att tidig läkning av tarmen är associerad med lägre risk för senare akuta kolit-skov och intestinala komplikationer (strikturer och fistlar) (12). Oftast har endoskopi använts för att klassificera tarminflammation, men icke-invasiva metoder som radiologi (magnetrontgen och ultraljud) och fekala inflammationsmarkörer (F-kalprotektin) har på senare år kunnat användas för att gradera tarminflammation och slemhinneläkning (167-169).

För barn och ungdomar med IBD som genomgått diagnostisk utredning enligt Porto-rekommendationerna och som därefter har ett lindrigt sjukdomsförlopp behöver man sällan överväga kontrollskopi eller kontrollröntgen förrän inför överföring till vuxensjukvården. För de barn och ungdomar som har allvarigare former av IBD bör dock kontrollendoskopi och kontrollröntgen övervägas inför varje betydande beslut om immunmodulerande medicinering eller inför övervägande om kirurgisk behandling.

Nedan följer rekommendationer om när och varför kontrollendoskopi (ibland kombinerat med kontroll-radiologi) bör övervägas för IBD-patienter under barn- och ungdomsåren. För de fem första indikationerna (som ofta sammanfaller) bör kontrollendoskopin utföras då patienterna har symptom eller tecken på aktiv tarminflammation. För kolorektal-cancer-screeningen bör patienterna dock vara i ett så inflammationsfritt skede som möjligt.

1. **För att utröna om betydande* aktiv inflammation föreligger:** Kontrollskopi bör övervägas hos alla IBD-patienter som uppvisar biokemiska tecken på tarminflammation i blod eller avföring, även om de upplever sig vara besvärsfria.

* Motsvarande ca SWIBREG 2 (se styckena om endoskopi-index och behandlingsmål).

2. **För att förtydliga diagnosen på patienter med IBD:** Det kan vara svårt att ställa en säker kategoridiagnos (ulcerös kolit /Crohns sjukdom) tidigt i sjukdomsförloppet. Denna differentialdiagnos kan vara viktig vid val av farmakologisk terapi och är ofta av avgörande betydelse vid ställningstagande till kirurgiska behandlingsalternativ.
3. **För att utesluta utökad sjukdomsutbredning över tid:** Utvidgad sjukdomsutbredning ses främst hos patienter med Crohns sjukdom som i unga år insjuknat med kolit hos vilka sjukdomen med tiden kan komma att inbegripa även ileum (vilket medför ökad risk för intestinala komplikationer) (170). Tilltagande utbredning av tarminflammationen ses ibland även hos patienter med ulcerös kolit som under barndomen insjuknat med en begränsad

kolit (12). Inflammationens utbredning kan ha betydelse för terapival och kolit med utbredning proximalt om vänster flexur är associerad med ökad risk för akut svår kolit och kolorektalcancer. För äldre ungdomar med kolit bör en kontrollskopi övervägas inför överföringen till vuxensjukvården då kolitens utbredning till stor del är vägledande för vuxensjukvårdens kolorektal-cancer screeningprogram (se punkt 5 nedan).

4. **För att utesluta intestinala komplikationer** (striktur eller fistel - då ju kirurgisk behandling ofta är att föredra) **som förklaring till bristande terapisvar:** Kontrollskopi på denna indikation bör i första hand övervägas på Crohn-patienter med något års sjukhistoria inför beslut om att påbörja immunmodulerande behandling eller vid tillkomst av sviktande terapisvar trots välinställd immunmodulerande behandling.
5. **För utvärdering efter Crohn-kirurgi** för bedömning av eventuellt endoskopiskt sjukdomsrecidiv – se stycket "Postoperativ medicinsk behandling vid Crohns sjukdom" ovan.
6. **Som kolorektal-cancer (CRC) screening:** Enligt förslag från Svensk gastroenterologisk förening skall patienter med kolit (omfattar såväl patienter med Crohns sjukdom som ulcerös kolit) erbjudas förebyggande CRC-screening (se separat länk). Tidrymd till första screeningskopin och efterföljande intervall mellan skopierna föreslås vägledas av följande riskfaktorer: Kolitutbredning, samtida primär skleroserande kolangit (PSC) och ärftlighet för CRC. Rekommendationen tar dock inte hänsyn till insjuknandeålder - trots att risken för CRC under barn- och ungdomsåren är mycket lägre än i vuxen ålder (30). En rimlig tolkning av rekommendationen är att vi bör erbjuda barn och ungdomar med kolit en kontrollskopi efter cirka 10 års sjukdom. För de fåtal patienter som insjuknat under de tidiga barnaåren bör förslagsvis ytterligare skopi erbjudas med cirka tre års intervall innan kontrollerna tas över av vuxensjukvården. Med ledning av svenska och amerikanska riktlinjer (171) för vuxna patienter verkar det även vara rimligt att barn- och ungdomar som har kolit och PSC bör erbjudas skopikontroller cirka vartannat år efter kolitdiagnosen.

Infektioner och vaccinationer

Om infektioner och särskilt opportunistiska infektioner

Patienter med IBD har en ökad risk att drabbas av svåra infektioner, dels som en följd av den vävnadsskadande tarminflammationen och den malnutrition som sjukdomen ofta ger upphov till, och dels som en följd av den immunmodulerande och kirurgiska behandling som sjukdomen kräver (abstract, PIBD 2019 Budapest, Olén et al).

Generellt kan risken för infektioner antas öka ju fler immunmodulerande behandlingar som ges (172). Säkerhetsstudier har visat att samtidig kortisonbehandling ökar risken för allvarliga infektioner hos IBD-patienter som behandlas med immunmodulerande läkemedel (173).

Kort efter att infliximab introducerades noterades enstaka fall med svår tuberkulos bland vuxna patienter (174). Sedan dess förordas testning av alla patienter inför anti-TNF behandling för att minimera risken för att en latent infektion skall aktiveras. Några fall med aktiverad tuberkulosinfektion har inte beskrivits bland barn eller ungdomar med IBD i Sverige.

I en stor fransk nationsomspännande studie, som publicerades 2018, sågs att vuxna IBD-patienter som behandlades med anti-TNF löpte en dubblerad risk att insjukna i opportunistiska bakteriella infektioner jämfört med de som bara behandlats med tiopuriner. IBD-patienter som exponerats för tiopuriner hade dock en dubblerad risk att drabbas av opportunistiska virusinfektioner jämfört med de patienter som endast exponerats för anti-TNF. För de IBD-patienter som hade behandlats med kombinerad immunmodulerande behandling (tiopurin och anti-TNF) sågs en dubblerad risk för opportunistiska infektioner (både bakterie- och virus-orsakade) jämfört med de som hade givits monobehandling (175).

Risken att drabbas av opportunistiska infektioner under behandling med integrinblockerare, IL-12- och IL-23-hämmare samt JAK-hämmare är förmodligen något lägre än vid behandling med kortison, tiopuriner och anti-TNF men kunskapsläget om säkerheten med dessa preparat är ännu begränsad (172).

Barn och ungdomar med IBD löper en lägre absolut risk att drabbas av allvarliga opportunistiska infektioner än vuxna IBD-patienter (173). I en stor dansk pediatrik registerstudie sågs ingen signifikant skillnad i risk att drabbas av sjukhusvårdskrävande infektioner mellan de IBD-patienter som behandlades respektive inte behandlades med anti-TNF när analysen justerades för sjukdomsaktivitet, vilket talar för att sjukdomen i sig är en starkare riskfaktor för att drabbas av allvarlig infektion än den immunmodulerande behandlingen hos barn och ungdomar med IBD (176). Det bör dock noteras att flera fall med listeria-meningit har rapporterats i Sverige det senaste decenniet hos unga IBD-patienter med kombinerad immunmodulerande behandling (tiopurin och anti-TNF) och samtidig kortisonbehandling.

Om riktlinjer

Svensk Gastroenterologisk Förening (SGF) utarbetade tillsammans med Svenska Barn gastroföreningen (SPGHN) 2011 gemensamma riktlinjer: "[Nationella riktlinjer för handläggning av infektionsproblem vid immunmodulerande behandling av IBD](#)" vilka baserades på då gällande rekommendationer från ESPGHAN och ECCO. De internationella riktlinjerna har sedan dess uppdaterats (ESPGHAN 2012 (177) och ECCO 2014 (178)) men någon revision har ännu inte gjorts av de åldersövergripande svenska rekommendationerna. Nedan följer dock en ur ett pediatrik perspektiv uppdaterad (2019) sammanfattning av de svenska riktlinjerna:

Definition av immunsupprimerad patient

1. Patient som behandlas med immunmodulerande läkemedel (tiopuriner, metotrexat, anti-TNF, integrinblockerare, IL-12 och IL-23 blockerare samt JAK-hämmare) eller där sådan behandling avslutades för mindre än 3 månader sedan.

2. Patienter som behandlats med steroider i mer än 2 veckor och som har en dygnsdos överstigande 2 mg/kg prednisolon (eller systemiskt ekvipotent dos av annan steroidsort) eller behandlas med en högre dos än 20 mg/dag prednisolon sedan 2 veckor.

Om vaccinationer

Vid IBD rekommenderas en översyn av patientens vaccinationsläge och immunitet redan i samband med den diagnostiska IBD-utredningen då det är en fördel om patienterna är vaccinerade redan innan behov av immunmodulerande behandling uppkommit.

För förtydligande information om vaccinationer och det svenska barnvaccinationsprogrammet hänvisas till Folkhälsomyndighetens sidor: www.folkhalsomyndigheten.se/smittykydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-a-o/

Om levande vaccin till barn och ungdomar med IBD

Levande vaccin skall som grundregel inte ges immunosupprimerad patient. Om det är möjligt tidsmässigt bör man försöka vaccinera patienten med levande vaccin minst 3 veckor (3 månader vid BCG-vaccination) innan immunmodulerande behandling startas och tidigast tre månader efter att behandlingen avslutats. Om enbart steroider givits kan levande vaccin ges tidigast en månad efter avslutad behandling. Vid svårighet att efterfölja dessa riktlinjer föreslås konsultation med vaccinationsexpert för avvägande av individuell nytta-risk med vaccination.

Nedan ett urval av aktuella levande vacciner med IBD-associerade kommentarer:

Levande vacciner

1. Vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund (MPR)

Ingår i svenska vaccinationsprogrammet. Sällan ett kliniskt problem då dos ett ges redan vid 18 månaders ålder (kan vid starkt behov tidigareläggas till 6 mån ålder). Hos barn som insjuknar i IBD under förskoleåren bör man överväga att tidigarelägga dos två av MPR-vaccination.

2. Vaccin mot varicella-zoster-virus

Vaccination mot vattkoppor rekommenderas till seronegativ patient före start av immunmodulerande behandling.

Det är fortsatt en grundregel att patienter som behandlas med immunmodulerande läkemedel och kortison inte skall ges levande vaccin. Under senare år har dock riskerna med att drabbas av vild vattkoppsinfektion under immunmodulerande behandling alltmer kommit att vägas mot riskerna med att insjukna i vaccinationsframkallad infektion med försvagad stam under immunmodulerande behandling. Amerikanska Center of Disease Control (CDC) har dragit slutsatsen att behandling med tiopuriner och metotrexat i de doser som används inom IBD-vården inte är en absolut kontraindikation för vattkoppsvaccination (6). Vårdprogramgruppen föreslår därför att vaccinationsexpert konsulteras för de barn och ungdomar med IBD som står på immunmodulerande behandling och är oexponerade för varicella-zoster-virus för diskussion om individuell nytta-risk med vaccination (7).

För patienter som står på immunmodulerande behandling och inte har förvärvat immunitet mot varicella-zoster-virus och utsatts för smitta förordas postexpositionsprofylax: Överväg hyper-Ig (Varicellon P) intramuskulärt, som ges senast 96 timmar efter exposition och/eller valaciclovir dag 7-15 efter exposition.

3. Vaccin mot Gula febern

Vaccination rekommenderas för patienter som planerar resa/vistelse i områden med endemisk förekomst av gula febern (tropiska Afrika, Central- och Sydamerika). Vaccination mot gula febern ger ett livslångt skydd.

4. Vaccin mot tyfoidfieber

Peroral tyfus-vaccin är ett levande vaccin medan det parenterala vaccinet mot tyfoid är ett avdödat vaccin.

5. Vaccin mot rotavirus

Ingår sedan hösten 2019 i det svenska vaccinationsprogrammet (se länk nedan). Vaccinet rekommenderas bara att ges till spädbarn under första levnadshalvåret.

6. Vaccin mot tuberkulos (BCG)

BCG-vaccination erbjuds i Sverige bara till barn i vissa riskgrupper och ges då oftast vid 6 mån ålder. BCG-vaccination skyddar främst småbarn mot miliartuberkulos men vaccinet verkar även ge ett visst skydd mot lungtuberkulos under barn- och ungdomsåren. Hos ovaccinerade barn (<18 år) som insjuknar i IBD kan BCG-vaccination övervägas om patienten löper stor risk att under barndomen exponeras för TBC. Det bör dock gå minst tre månader från BCG-vaccination till dess att behandling med immunmodulerande läkemedel kan påbörjas.

Om avdödade/inaktiverade vacciner

Avdödat/inaktiverat vaccin kan ges till immunsupprimerad patient. Skyddseffekten av vaccination under pågående immunmodulerande behandling kan dock vara något nedsatt varför kontroll av titrar och ställningstagande till behov av boosterdosor kan övervägas.

Nedan ett urval av aktuella avdödade/inaktiverade vacciner med IBD-associerade kommentarer:

Avdödade/inaktiverade vacciner**1. Vaccin mot difteri, stelkramp, kikhosta, hemofilus influensa typ B, polio och vaccin mot pneumokocker**

Ingår alla i svenska vaccinationsprogrammet.

2. Vaccin mot årsinfluensa

Alla barn och ungdomar med IBD som är immunsupprimerade skall erbjudas influensavaccination årligen.

3. Vaccin mot hepatit B

Ingår inte i det svenska barnvaccinationsprogrammet men sedan 2016 erbjuder alla regioner i Sverige gratis vaccination mot hepatit-B. Alla barn och ungdomar med IBD som inte har immunitet skall erbjudas hepatit-B-vaccination, dels då IBD-patienter löper en ökad risk för leversjukdom (PSC) och dels då immunmodulerande behandling är associerad med en sämre prognos hos patienter med kronisk hepatit-B infektion. Arbetsgruppen anser att det vid vaccination mot hepatit-B är rimligt att välja vaccin som samtidigt skyddar mot hepatit-A.

4. Vaccin mot humant papillom-virus (HPV)

HPV-vaccination erbjuds sedan 2012 inom det nationella vaccinationsprogrammet till alla flickor och från 2020 kommer även alla pojkar att erbjudas HPV vaccination. Studier har visat att patienter som behandlas med immunmodulerande läkemedel har en ökad risk att drabbas av svårbehandlade HPV-orsakade könsvärtor (kondylom) (179).

Vårdprogramgruppen gör bedömningen att de pojkar som insjuknar i IBD och inte fått vaccination via skolhälsovården bör erbjudas HPV-infektion.

Checklista för läkaren att tänka på inför start av immunmodulerande terapi

Kontrollera vid diagnos att patienten genomgått eller vaccinerats mot (om osäkra uppgifter - kontrollera serologi):

1. Mässling, påssjuka och röda hund
2. Vattkoppor
3. Hepatit-B
4. Pneumokocker

Kontrollera inför anti-TNF behandling även

1. IGRA-test
2. Lungröntgen

Om tecken på latent TBC (eller anamnes som inger misstanke om TB exponering) kontakta infektionsläkare.

Hos patienter som behandlas med anti-TNF bör viss försiktighet förordas vid resor till länder med hög förekomst av TBC (se <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-a-o/tuberkulos-tb/>).

Nedan ett förslag till frågeformulär att använda i kliniken hos barn och ungdomar som insjuknat i IBD.

Vaccinationsbehov - Frågeformulär till patient

Vid behandling av IBD används läkemedel som kan dämpa infektionsförsvaret vilket i sin tur kan leda till en ökad infektionsrisk. Vissa infektioner kan man undvika genom vaccination och andra genom förebyggande antibiotikabehandling. Vissa infektioner är vanligare i olika delar av världen. Vi ber dig därför svara på följande frågor.

I vilket land är du född?

I vilket land är dina föräldrar födda?

Vilka länder har du besökt det senaste året?

Sätt X i aktuell ruta

Har du haft vattkoppor?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Vet ej
Är du vaccinerad mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Vet ej
Bär du, eller har du någonsin varit i kontakt med person som har eller har haft tuberkulos?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Vet ej
Är du vaccinerad mot tuberkulos? (BCG-vaccinerad)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Vet ej
Är du vaccinerad på mot Hepatit B?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Vet ej
Är du vaccinerad mot pneumokocker?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Vet ej
Är du vaccinerad mot livmodserhalsvirus (HPV-vaccination)?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Vet ej
Har du för avsikt att i framtiden åka till områden där Gula febern finns (Sub-Sahariska Afrika, Syd- och Mellan-Amerika eller till länder som kräver vaccination mot Gula febern för inresa?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Vet ej

Risk för cancer vid IBD förvärvat under barndomen

IBD och cancer

Patienter som insjuknar i IBD under barn- eller ungdomsåren har en något (cirka två gånger) ökad risk för att insjukna i cancer under de första decennierna efter diagnos (25). Den relativa riskökningen förklaras främst av en ökad risk för tjocktarmscancer (ca 33 gånger för patienter med ulcerös kolit och ca 6 gånger för patienter med Crohns sjukdom). Den absoluta risken för att barn och ungdomar med IBD skall insjukna i cancer är dock mycket liten (ca ett extra fall per 2500 patienter och år) och betydligt mindre än för de IBD-patienter som insjuknar i vuxen ålder.

Den ökade risken för cancer vid IBD förklaras förmodligen till största delen av kronisk tarm-inflammation (180). Bland patienter som insjuknat i IBD i vuxen ålder har man de senaste decennierna observerat en kraftigt minskad risk för tjocktarmscancer (26). Den minskade incidensen av kolorektalcancer hos IBD-patienter sammanfaller med ett ökat bruk av immunmodulerande läkemedel och då främst tiopuriner.

Immunmodulerande läkemedel och cancer

Patienter med IBD som behandlas med immunmodulerande läkemedel har en ökad risk för vissa cancerformer som verkar förklaras av behandlingen snarare än sjukdomen.

Immunmodulerande läkemedel och hudcancer

- Behandling med tiopuriner hos IBD-patienter är associerad med en ökad risk (cirka två gånger) för framtida hudcancer (skivepitelcancer och basaliom, men ej melanom) (181). Barn och ungdomar som exponeras eller har exponerats för tiopuriner bör därför uppmanas till livslång varsamhet med hudskadande solstrålning.
- Behandling med anti-TNF är möjligen associerad med en något ökad risk (cirka två gånger) för malignt melanom under och efter behandling (182, 183). Även anti-TNF behandlade barn och ungdomar bör därför tills vidare uppmanas till livslång försiktighet med hudskadande solstrålning.

Immunmodulerande läkemedel och lymfom

- Behandling av IBD-patienter med tiopuriner (monobehandling) är associerad med en något ökad risk (cirka tre gånger) för lymfom (184, 185). Tidigare exponering för tiopuriner verkar dock inte vara associerad med en ökad risk för framtida lymfom (184). Den relativa riskökningen för tiopurin-associerade lymfom verkar vara ungefär lika stor för ungdomar som för äldre IBD-patienter (25), (186)). Tillförlitliga data saknas men risken för lymfom bland barn och unga vuxna (<26 år) med IBD som behandlas med tiopuriner har skattats till cirka ett fall per 2000 behandlingsår (186).
- Behandling av IBD-patienter med anti-TNF (monobehandling) verkar vara associerad med en något ökad risk (cirka tre gånger) för lymfom (185).
- Kombinationsbehandling med tiopurin och anti-TNF verkar vara associerad med en dubblerad risk (cirka sex gånger) för lymfom (185).
- Hepatosplenärt T-cellslymfom (HSTCL) är en mycket ovanlig och allvarlig lymfomvariant (187). Global säkerhetsuppföljning under 15 år har identifierat ett 50-tal IBD-patienter som insjuknat i HSTCL (188). Nästan alla IBD-patienter som insjuknat i HSTCL har varit ynglingar eller yngre män med pågående behandling med immunmodulerande läkemedel. Flertalet

IBD-patienter som drabbats av HSTCL har behandlats samtidigt med både tiopuriner och anti-TNF men knappt hälften har medicinerat med endast tiopuriner. I en svensk registerstudie över 50 år (1964-2014) påvisades endast ett immunmodulerar associerat fall av HSTCL bland de närmare tiotusen patienterna som insjuknat i IBD under barn- och ungdoms-åren (25).

- Behandling med metotrexat hos IBD-patienter har inte visats vara associerad med en ökad risk för lymfom.
- Det finns hittills inga signaler om att behandling med integrin-blockerare (t.ex. vedolizumab) och IL-12 o-23 blockerare (t.ex. ustekinumab) skulle vara associerade med ökad risk för lymfom eller andra cancerformer.

Behandlingsöverbäganden hos barn och ungdomar med IBD.

- De påvisade sambanden mellan immunmodulerande läkemedel och cancer vid IBD manar till reflektion avseende indikation för och behandlingduration av dessa läkemedel. För IBD-patienter med kronisk aktiv tarminflammation torde dock immunmodulerande behandling leda till en minskning av den absoluta risken för gastrointestinal cancer som är betydligt större än ökningen av den absoluta risken för hudcancer och lymfom (189).
- Senare stora populationsbaserade studier (185) talar för att systemisk immunmodulering i sig, snarare än någon enskild preparatgrupp, verkar vara den viktigaste förklaringen till den ökade risken för lymfom som ses hos IBD-patienter. Tills vidare gör vårdprogramgruppen fortsatt bedömningen att behandling med tiopuriner i de flesta fall bör övervägas innan behandling med anti-TNF prövas.
- Avsaknaden av säkra samband mellan immunmodulerande läkemedel och uppkomst av lymfom bland patienter med reumatoid artrit (RA) har lett till spekulationer om att metotrexat (som är grunden för den immunmodulerande läkemedelsbehandlingen vid RA) vore att föredra framför tiopuriner även vid IBD. Jämförelser av malignitetsrisken mellan de båda sjukdomarna kompliceras dock av att obehandlad RA, i motsats till IBD, är associerat med en ökad risk för lymfom (190). Antalet jämförande effektstudier mellan de båda preparaten är också få och erfarenheten av metotrexat-behandling vid IBD är ännu relativt liten. Sammantaget gör vårdprogramgruppen bedömningen att risken för allvarlig cancer bland tiopurin-behandlade barn och ungdomar är mycket liten och att preparatgruppen därför fortsatt kan användas som grund för den immunmodulerande läkemedelsbehandlingen vid pediatrik IBD.
- Hos patienter som är försatta i remission (klinisk och endoskopisk, radiologisk eller blodbiokemisk) på behandling med anti-TNF och tiopurin bör man överväga att avsluta kombinationsbehandlingen. I de flesta fall bör utsättning av tiopurin övervägas men man bör då ha i åtanke att sex månaders kombinationsbehandling visats minska risken för senare sekundär terapivikt på kvarvarande anti-TFN behandling (110).
- Då uppföljningsstudier talar för att inflammationsaktiviteten hos de flesta IBD-patienter avtar efter några års sjukdom (12) bör minskning eller utsättning av den immunmodulerande behandlingen övervägas regelbundet (årligen) hos patienter i stabil remission (klinisk, endoskopisk och biokemisk).
- Erfarenheter från transplantationsmedicinen talar för att insjuknande i EBV-infektion under immunosuppression ökar risken för lymfom (191). Bland de lymfom som konstaterats hos IBD-patienter verkar EBV-drivna former vara överrepresenterade (192). Man kan därför anta

att EBV-negativa IBD-ungdomar (särskilt pojkar då risken för lymfom är dubbelt så stor för män som för kvinnor i alla åldrar (184)) har en något större risk för att drabbas av immunmodulerar-associerade lymfom. Teoretiskt bör därför behandling med tiopuriner och anti-TNF till patienter med IBD som inte är smittade med EBV om möjligt begränsas. I praktiken förändrar EBV-status dock knappast handläggningsråden av unga IBD-patienter då den immunmodulerande behandlingen ändå om möjligt bör begränsas till alla patienter. Det finns för närvarande inte heller något övertygande vetenskapligt stöd för att låta EBV-status påverka valet av immunmodulerande behandling. Vårdprogramgruppen gör därför bedömningen att det ännu inte finns skäl att rutinmässigt kontrollera EBV-status inför övervägande till, och val av, systemisk immunmodulerande behandling.

- Det oklart om utsättning av immunmodulerande behandling vid insjuknande i EBV-infektion minskar risken för hemofagocyterande lymfocytos (193, 194). Hos tiopurinbehandlade IBD-patienter som insjuknar i EBV-infektion (körtelfeber) kan dock uppehåll i behandlingen övervägas till dess att infektionssymptomen avklingat och EBV inte längre kan påvisas i blod med PCR.

Extraintestinala manifestationer - introduktion

Extraintestinala manifestationer (EIM) förekommer ofta vid IBD (195-197). Det finns ännu inte någon etablerad definition av vad som skall räknas som EIM. Ofta har även IBD-associerade systemkomplikationer och samsjuklighet i autoimmuna/immunrelaterade sjukdomar betraktats som EIM varför den rapporterade förekomsten av EIM i olika IBD-kohorter varierar stort.

I tabellen nedan ses ett försök att strukturera de olika EIMs som associerats med pediatrik IBD i syfte att skapa en tydligare terminologi för vad som bör (och inte bör) räknas som EIM. När extraintestinala symtom uppträder bör man även överväga möjligheten av läkemedels-inducerad reaktion eller att det kan föreligga en samsjuklighet i ett tillstånd som inte har något samband med IBD.

Med förbehållen ovan kan åtminstone en fjärdedel av barn och ungdomar med IBD förväntas drabbas av EIM (196, 197). Hos cirka en tredjedel av dessa patienter uppträder de extraintestinala symtomen före det att IBD-diagnosen ställts (196). Risken att utveckla EIM ökar med sjukdomsdurationen (198). Vidare är EIM oftare förekommande hos barn med Crohns sjukdom än med ulcerös kolit (196). Många EIM:s aktiveras parallellt med inflammationen i tarmen (195, 196).

För att ställa en säker EIM-diagnos krävs ibland samråd med specialistkollega så som hepatolog, hudläkare, reumatolog eller tandläkare.

Kategorisering av extraintestinala manifestationer vid IBD rapporterade i litteraturen

<p>Inflammationstillstånd som i varierande grad kan vara associerade till skov/aktiv IBD</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hudmanifestationer <ul style="list-style-type: none"> - Erytema nodosum - Pyoderma gangrenosum - Metastatisk Crohn-sjukdom ("Hud-Crohn") ● Artralgi ● Artriter <ul style="list-style-type: none"> - Perifera artriter <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ 1 - oligoartikulära ▪ Typ 2 - polyartikulära - Axiala spondylartriter <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sacroiliit ● Inflammation i munhåleregionen <ul style="list-style-type: none"> - Orofacial granulomatos ● Inflammationstillstånd i ögat <ul style="list-style-type: none"> - Uveit - Episklerit ● Inflammation i skelettet <ul style="list-style-type: none"> - CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis) 	<p>IBD-relaterade systemkomplikationer</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tillväxtavvikelse/försenad pubertet ● Tromboemboliska tillstånd ● Störd bentäthetsutveckling ● Järnbrist <p>Samsjuklighet i autoimmuna/immunrelaterade tillstånd</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Autoimmun hepatit ● Skleroserande kolangit ● Ankyloserande spondylit ● Pankreatit
---	---

Inflammationstillstånd som i varierande grad kan vara relaterade till aktiv IBD

Hudmanifestationer

Erytema nodosum är en icke-infektiös inflammation i subkutan fett (199). Förutom vid IBD kan erytema nodosum uppträda vid flera andra sjukdomstillstånd (t.ex. infektioner som yersinia, streptokocker, mykoplasma, EBV). Tillståndet ses främst vid Crohns sjukdom men kan även förekomma vid ulcerös kolit och är associerad till tjocktarmssjukdom. Vid IBD uppträder EN ofta parallellt med kliniska tecken på ökad inflammationsaktivitet.

Pyoderma gangrenosum (PG) är en ovanlig ulcerativ hudmanifestation som kan uppträda överallt på kroppen (200). I mer än hälften av fallen är tillståndet kopplat till en systemsjukdom där IBD är den vanligaste orsaken. PG kan ibland vara kopplat till skov av IBD.

Metastatisk Crohns sjukdom (MCS) är en sällsynt granulomatös hudmanifestation, som är anatomiskt separerad från mag-tarmkanalen; typisk lokalisation hos barn är genitalregionen (t.ex. labia, scrotum) (201). För att konfirmera diagnosen kan hudbiopsi utföras, som visar på inflammation med granulom.

Artralgi

Artralgi är ett vanligt extraintestinalt symtom vid IBD (202). Det är viktigt att särskilja isolerad ledsmärta från inflammation i leder och lednära stödjevävnad, d.v.s. artrit och tendinit. Artralgi är ofta relaterade till ökad sjukdomsaktivitet i tarmen.

Artriter

Perifer artrit (PA) vid IBD är en relativt vanlig EIM (202, 203). Tillståndet uppträder hos närmare 10 % av barnen med IBD (186). Till skillnad från till exempel psoriasis-artrit är den IBD-relaterade PA vanligen inte erosiv och deformerande. Reumatoid faktor är negativ. Kliniskt kan man urskilja två entiteter av IBD-associerad PA:

- *PA Typ1*, drabbar vanligen de stora lederna och färre än 5 leder. Karakteristiskt är debut med akuta symtom, vanligen i samband med aktuellt skov av tarminflammationen. Tillståndet varar sällan längre än 3 månader och ledbesvären viker ofta parallellt med att behandlingen av IBD intensifieras och patienten går i remission.
- *PA Typ 2*, engagerar fler än 5 leder och ofta är ledinflammationen lokaliserad symmetriskt till de övre extremiteterna. Symtomen har vanligen ingen tydlig relation till sjukdomsaktiviteten i tarmen. Besvären är ofta långdragna och kan sträcka sig över månader och ibland flera år.

Inflammationstillstånd i ryggen

Sacroilit kan ses vid både Crohns sjukdom och ulcerös kolit (202). Den uppträder vanligen symmetriskt. Hos vuxna med IBD synes sacroilit kunna påvisas tämligen frekvent radiologiskt (20-50%), men är ofta asymptomatisk.

Ankyloserande spondylit (AS) är en progressiv form av sacroilit (202); den är att betrakta som en enskild reumatisk sjukdom som förekommer något mer frekvent hos patienter med IBD. Sjukdomsaktiviteten vid AS är inte relaterad till skov av IBD. Angående AS, se vidare associerade autoimmuna sjukdomar nedan.

Inflammation i munhåleregionen

Orofacial granulomatos (OFG) är en tämligen ovanlig inflammation i munhåleregionen (204, 205). Den typiska kliniska bilden innefattar svullna läppar och lesioner i munslemhinnan ("mucosal tags", djupa sår och kullerstensliknande förändringar). I cirka 50 % av fallen är tillståndet kopplat till Crohns sjukdom. Andra bakomliggande systemsjukdomar kan vara sarkoidos och födoämnesallergi. OFG kan även uppträda separat utan bakomliggande påvisbar systemsjukdom. OFG kopplat till Crohns sjukdom föregår ofta tarmsymptomen och följer sedan vanligen inte sjukdomsförloppet vid Crohns sjukdom utan har en benägenhet att läka ut. Då det kan vara svårt att differentiera mellan OFG och andra tillstånd i munhålan, så som aftös stomatit, bör diagnosen ställas tillsammans med tandläkarkollega förtrogen med tillståndet. Aftös stomatit är vanligt förekommande i befolkningen och förekommer endast marginellt oftare vid IBD.

Inflammationstillstånd i ögat

Episklerit är den vanligast förekommande associerade ögonmanifestationen och ses främst vid Crohns sjukdom (185). Detta tillstånd indikerar ofta ökad inflammationsaktivitet i tarmen. Ofta är inflammationen mild och svarar bra på behandling med ögondroppar med steroider. Till skillnad från uveit har patienter med episklerit inte smärta, ljuskänslighet och/eller dimsyn.

Anterior uveit/irit kan ses både vid Crohns sjukdom och vid ulcerös kolit (185). Inflammationsaktiviteten har ibland samband med skov av tarminflammationen, men oftast inte; i det senare fallet kan tillståndet ses som en "fristående" autoimmun sjukdom. Försämring av synen och ärr i iris kan uppträda. Tillståndet handläggs alltid i samarbete med ögonläkare.

Inflammationstillstånd i skelettet

CRMO (Chronic recurrent multifocal osteomyelitis) är ofta associerad med annan systemsjukdom så som IBD, men kan även uppträda enskilt (206). Samsjuklighet i CRMO och IBD har huvudsakligen rapporterats hos barn och ungdomar. Typiska symtom utgörs av lokal smärta och svullnad i skelettet. Lesionerna i skelettet påvisas radiologiskt. Metafyserna drabbas ofta, men tillståndet kan utvecklas var som helst i skelettet. Tillståndet kan gå i skov.

IBD-relaterade systemkomplikationer

Tillväxtavvikelse/försenad pubertet (207)

Tillväxtretardation och försenad pubertet förekommer ofta vid IBD; vanligare vid Crohns sjukdom än vid ulcerös kolit. Tillväxtretardationen kan vara första symtomet vid pediatrik IBD.

Orsaksmekanismen är vanligen komplicerad: lågt näringsintag, malabsorption, enterala förluster och den systemiska inflammationen i sig.

Åtgärder för att uppmärksamma och förhindra tillväxtavvikelse och försenad pubertet

- Tillväxtkurvor rekvireras från BVC och skola.
- Föräldralängden registreras och target height bestäms.
- Längd, vikt registreras vid varje besök. Tillväxthastighet uträknas i cm/år.
- Pubertetsbedömning bör göras årligen från 10 års ålder och tills puberteten är avslutad.
- Dietist bör träffa patienten i samband med första kontakten med sjukvården och planera för uppföljning
- Nutritionell, farmakologisk och kirurgisk behandling kan var för sig eller i kombination leda till förbättrad tillväxt.
- Vid uttalad tillväxtretardation bör barnendokrinolog konsulteras.

Tromboemboliska manifestationer

Patienter med IBD löper en ökad risk för tromboemboliska komplikationer, så väl venöst som arteriellt (208). Särskilt hög är risken vid skov av sjukdomen. Faktorer som ökar risken för trombos inkluderar förutom aktiv inflammation även immobilisering, kirurgi, central venkateter, steroidbehandling och rökning.

Det finns idag inga tydliga riktlinjer för trombosprofylax vid IBD. Det profylax som rekommenderas är lågmolekylärt heparin (Fragmin®). Risken för utveckling av trombos ska också övervägas vid förskrivning av östrogeninnehållande p-piller till patienter med IBD. Patienter med IBD bör tillfrågas om hereditet för trombos. Tröskeln bör även vara låg för trombosutredning, t.ex. protein S, protein C, APC-resistens, antitrombin-III och protrombinmutation.

Störd bentäthetsutveckling

Låg bentäthet. Det föreligger en ökad risk för störd benmineralisering vid IBD (209, 210). Orsaken till nedsatt bentäthet hos barn med IBD är multifaktoriell, så som den kroniska tarminflammationen i sig, behandling med steroider, låga D-vitaminnivåer och begränsad fysisk aktivitet. Även ärftliga faktorer (föräldrarnas bentäthet) har stor betydelse. Barn- och ungdomsåren är en kritisk period för benmineraliseringen; under denna tid byggs bentätheten upp för att uppnå sin maximala nivå (peak bone mass) i sen-adolescensen. Störd bentäthetsutveckling ökar risken för osteoporos som vuxen. Det saknas en enhetlig definition av vad som är nedsatt bentäthet hos barn, men i en svensk studie av barn och ungdomar med IBD förelåg nedsatt bentäthet med mer än 1 SD under medelvärdet för ålder och kön hos nästan hälften av patienterna. Barn med IBD har dock förmåga att förbättra sin bentäthet över tid, även upp i ung vuxenålder och uppnår till synes peak bone mass senare. En särskild riskgrupp för låg bentäthet, även som ung vuxen, är pojkar med Crohns sjukdom. Bentäthetsundersökning (mätning med DEXA, Dual Energy X-ray Absorptionmetry) av barn med IBD bör övervägas vid framför allt svårt sjukdomsförlopp. Åtgärder som kan förbättra benmineraliseringen inkluderar: Att effektivt behandla den kroniska tarminflammationen, minimera steroid-terapi, undvika malnutrition och säkerställa ett adekvat intag av kalcium och D-vitamin samt uppmuntra till fysisk aktivitet.

Barn med IBD bör kontrolleras avseende D-vitaminnivåer i blodet; det finns data som talar för att patienterna bör ligga på en nivå av 25-hydroxi-D-vitamin ≥ 50 nmol/l (211).

Behandling/profylax med kalk- och D-vitamintillskott kan övervägas enligt följande: Kalcium 600-800 mg/dygn (rekommenderat intag för åldern) och D-vitamin 400 IE/dygn.

Anemi och järnbrist

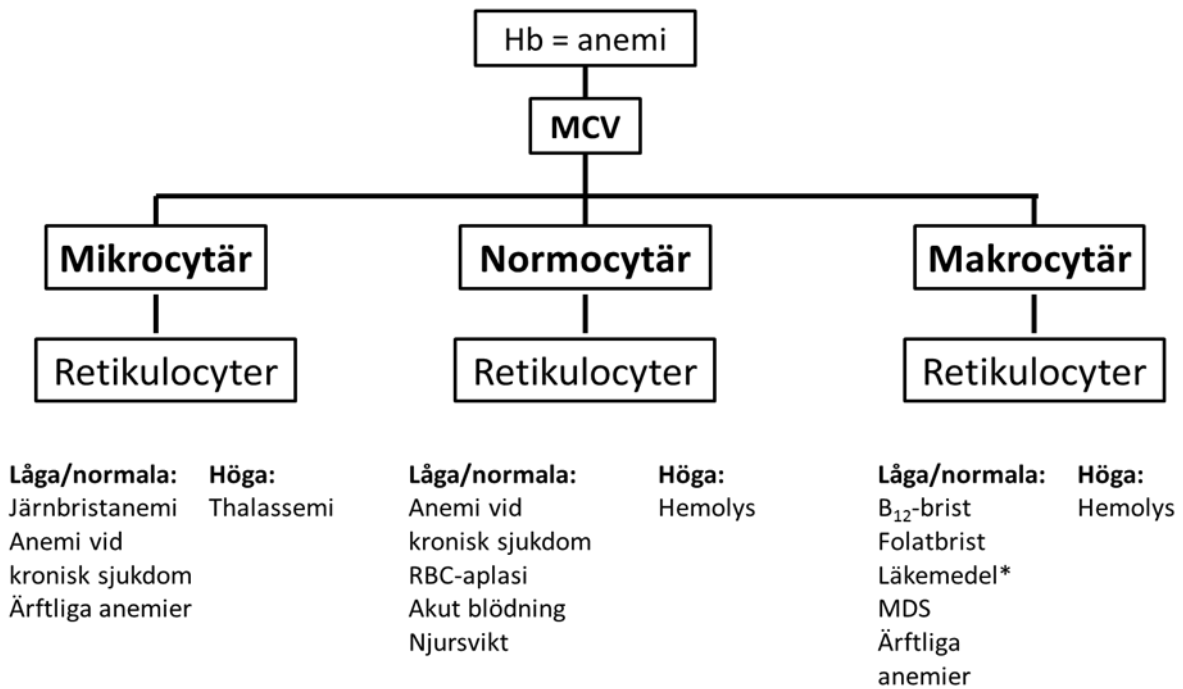
Anemi är en vanlig komplikation till IBD hos barn och ungdomar (212, 213). Vid IBD är risken för anemi kopplad till hur aktiv sjukdomen är, då tarminflammationen ger blodförluster och då den systemiska inflammationen leder till minskat järnupptag och hämmad nybildning av röda blodkroppar. Svenska data visar att ca hälften av barn och ungdomar med IBD har anemi vid diagnos och att järnbristanemi är vanligt förekommande under de första åren efter diagnos (214, 215). Hos vuxna med IBD ser man att behandling av anemi förbättrar livskvalitet och arbetsförmåga (216, 217). Effekterna på barn med IBD är oklara men vid behandling av järnbristanemi av annan orsak har man hos barn och ungdomar sett förbättrad kognitiv utveckling (218-220).

Utredning av anemi

Med hjälp av Hb, MCV och retikulocyter kan man klassificera de flesta typer av anemi (Figur). Normalvärdena för hemoglobin (Hb) skiljer beroende på ålder och kön. Det är rimligt att använda samma gränsvärden för definitionen av anemi oberoende av orsak och att använda sitt lokala laboratoriums gränsvärden.

Blodstatus, CRP och S-ferritin är minimum för att kunna upptäcka tidiga tecken på anemi, inflammatorisk aktivitet och järnbrist. I den fortsatta utredningen av anemi bör även differentialräkning av leukocyter, retikulocyter och transferrinmättnad ingå. Ytterligare prover (B₁₂, folat, haptoglobin, LD, S-transferrinreceptor) kan bli aktuella utifrån särskilda diagnostiska överväganden.

Prover vid anemiutredning	Tolkning
Blodstatus (med differentialräkning)	Hb för detektion av anemi samt TPK och LPK vilket hjälper att skilja isolerad anemi från pancytopeni. MCV för att definiera anemin som mikro-, normo- eller makrocytär.
CRP	Inflammationsmarkör.
S-ferritin	Markör för järndepåer. Positiv akutfasreaktant, d v s stiger vid inflammation.
Retikulocyter	Ger uppfattning om benmärgen kan svara på anemin med ökad erythropoes.
Transferrinmättnad	Transferrin är det huvudsakliga transportproteinet för järn i blodet. Andelen transferrin som är mättat med järn sjunker vid järnbrist. Kan hjälpa att differentiera mellan järnbristanemi och sekundär anemi.
S-transferrinreceptor (S-TfR)	Stiger när benmärgens behov av järn ökar. Påverkas inte av inflammation på samma sätt som ferritin gör.
S-Vitamin B ₁₂ (kobolamin), S-folat	B12 och folsyra-status. Brist ger makrocytär anemi.
P-haptoglobin	Sjunker vid hemolys.
LD, bilirubin	Stiger vid hemolys.



Figur 1 Klassificering av anemi utifrån MCV och retikulocyter. Mikrocytär anemi talar för järnbrist (sann eller funktionell). Makrocytär anemi kan tyda på B12 och/eller folsyrabrist. Normocytär anemi är mer typisk för anemi vid kronisk inflammatorisk sjukdom (sekundär anemi). Låga eller normalt antal retikulocyter tyder på att benmärgen inte kan svara på det ökade produktionsbehovet pga bristtillstånd eller primär benmärgssjukdom. Ökat antal retikulocyter visar på en ökad produktion och utesluter i princip brister, snarare ska man fundera kring hemolys. RBC – röda blodkroppar, MDS – myelodysplastiskt syndrom. * Inkl IBD-läkemedel som azatioprin, mercaptopurin, sulfalazin, 5-ASA

Järnbrist eller inte?

Järnbristanemi är den vanligaste anemiformen hos barn och ungdomar med IBD (212, 213, 215). Järnbrist kan uppstå genom blodförluster från inflammerad tarmslemhinna eller rikliga menstruationer, lågt järnintag kopplat till undernäring, eller hämrat upptag från tunntarmen på grund av inflammation.

För barn och ungdomar med IBD saknas en tydlig definition på järnbrist, men hos vuxna patienter definieras järnbrist som S-ferritin <30 µg/L i kombination med låga inflammationsmarkörer (CRP <10 mg/L) och avsaknad av kliniska tecken på inflammation (221). S-ferritin stiger vid aktiv inflammation varför ett värde på <100 µg/L talar för järnbrist hos patienter med aktiv tarminflammation (221).

Många inflammatoriska tillstånd inklusive IBD ger anemi genom att cytokiner ökar leverns produktion av hepcidin. Hepcidin hämmar transporten av järn från enterocyter och makrofager, vilket leder till minskad transferrinmättnad och att mindre järn finns tillgängligt för erytropoesen. Cytokinerna hämmar dessutom erythropoetin vilket dämpar bildningen av röda blodkroppar. Sammantaget ger detta en funktionell järnbrist och en sekundär anemi. Vid funktionell järnbrist ser man alltså en kombination av låg transferrinmättnad (<20% som ett tecken på att järn inte finns tillgängligt för transferrin att binda) men normalt eller högt ferritin (se ovan). MCV kan vara lågt eller normalt, men retikulocyterna är som regel låga (222).

Behandling av järnbristanemi

Järnbristanemi är underbehandlad vid pediatrik IBD (212, 215). IBD-associerad järnbristanemi kan behandlas med peroralt eller intravenöst järn eller blodtransfusion. Blodtransfusion kan bli aktuellt

vid livshotande tillstånd eller svår anemi när man av någon anledning inte kan använda andra alternativ (223).

Hos IBD-patienter som drabbats av anemi är risken tämligen stor att tillståndet återkommer varför det är klokt att regelbundet (ca var 3:e månad) kontrollera blodprover hos dessa patienter. Återkommande anemi kan vara ett tecken på betydande kvarstående inflammationsaktivitet, varför man bör överväga utökad behandling hos dessa patienter.

Beräkning av järnbehov

Järnbehovet beräknas från Ganzonis formel:

Järnunderskott i mg = [kroppsvikt i kg × (mål-Hb – faktiskt Hb i g/L) × 0,24] + järnförråd i mg,

där järnförrådet för kroppsvikt <35 kg är 15 mg/kg och för kroppsvikt ≥35 kg är 500 mg.

Exempel – ett barn med vikt 30 kg och Hb på 80 g/L har ett järnunderskott på $[30 \times (130 - 80) \times 0,24] + (15 \times 30) = 810$ mg

Behandling med intravenöst järn

Intravenös behandling tolereras väl och har visats ha effekt hos både barn och vuxna vid behandling av järnbristanemi även hos patienter med aktiv tarmsjukdom (221, 224, 225). Alla intravenösa järnpreparat, även de moderna, kan ge överkänslighetsreaktioner (226), men risken med de nya beredningarna är betydligt mindre (beräknas till <1:200 000 doser).

I Sverige är järnkarboxymaltos (Ferinject®) godkänt från 14 års ålder men för övriga intravenösa preparat saknas pediatrik indikation. Det finns dock publicerade pediatrika erfarenheter av behandling med både järnkarboxymaltos och järnsackaros (Järnsackaros Rechon® och Venofer®) på barn med IBD (224, 225). I studien med järnkarboxymaltos gavs preparatet redan från spädbarnsåldern (224)

Maximala doser:

Järnkarboxymaltos: 20 mg/kg upp till 1000 mg per dag. Den maximala veckodosen är också 1000 mg.

Järnsackaros: 200 mg/gång. Kan upprepas upp till 3 gånger per vecka.

Även med moderna intravenösa järnpreparat finns risk för allvarliga reaktioner, varför utbildad personal, utrustning och läkemedel för behandling av anafylaktiska reaktioner ska finnas tillgängliga (se FASS).

Behandling med peroralt järn

Behandling med perorala preparat är vanligt vid järnbristanemi hos barn med IBD (212, 215).

Perorala preparat är billigare än intravenösa och har visats förbättra järn- och blodvärden även hos patienter med IBD (227). Peroralt järn ger dock ofta upphov till gastrointestinala biverkningar som buksmärta, diarré eller förstoppning och följsamheten blir därför ofta låg. För att återställa järndepåerna hos IBD-patienter med anemi krävs också oftast flera veckors peroral behandling. Vid aktiv tarminflammation är upptaget av järn i tarmen hämmat på grund av den systemiska inflammationen och effekten av den perorala behandlingen därför sämre (223).

Peroral järnbehandling bör därför i första hand användas till pediatrika IBD-patienter med inaktiv sjukdom och lätt järnbristanemi (Hb>110 g/L) eller enbart järnbrist utan anemi. Maximal dos är 5 mg Fe/kg/d. Det är inte indicerat att ge mer än 100 mg Fe/dag p.g.a. begränsat upptag (221).

Sammanfattning

- Anemi är vanlig komplikation till IBD hos barn och ungdomar.
- Bestäm utifrån Hb, MCV, retikulocyter och järnstatus om anemi föreligger och vilken typ av anemi det är.
- Om patienten har IBD-associerad järnbristanemi, planera för att ge järnet intravenöst.
- Beräkna järnbehovet med hjälp av Gazonis formel.
- Välj intravenöst preparat:
 - Järnkarboxymaltos (Ferinject®) kan ges som engångdos om behovet understiger 20 mg/kg eller 1000 mg.
 - Järnsackaros (Venofer®)
- Vid inaktiv sjukdom med järnbrist utan anemi kan man använda perorala järnpreparat med en maximal dos om 5 mg Fe/kg/d eller 100 mg Fe/d.

Samsjuklighet i autoimmuna/immunrelaterade tillstånd

IBD-associerad leversjukdom

Bakgrund och terminologi

Leverpåverkan vid IBD är vanligt förekommande och kan ha flera olika orsaker (228, 229). Vid aktiv tarminflammation ses ofta en ospecifik och godartad leverpåverkan (230, 231). Flera av de läkemedel som används vid IBD kan också ge upphov till leverpåverkan. Påverkade levervärden hos en IBD-patient kan dock vara ett uttryck för en IBD-associerad autoimmun leversjukdom. I begreppet IBD-associerad autoimmun leversjukdom ingår (232):

- **Autoimmun hepatit (AIH)**

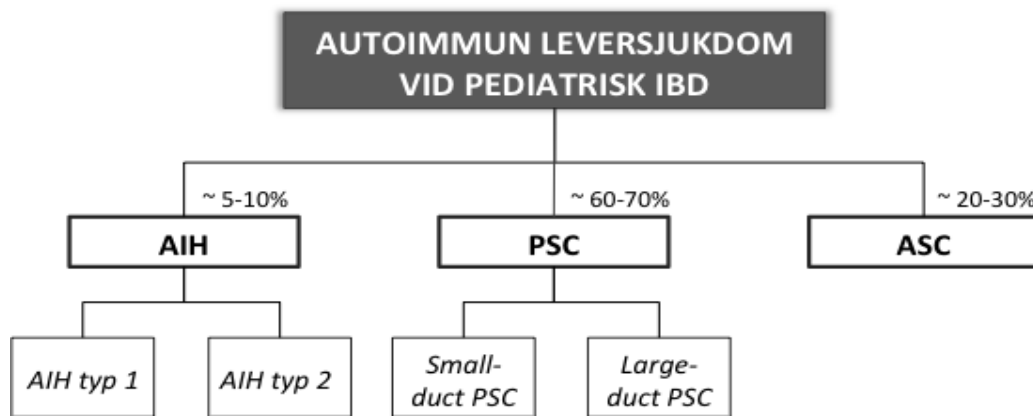
AIH kan indelas i typ 1 och typ 2 baserat på förekomst av LKM-1 eller LC-1-antikroppar (båda ses vid AIH typ 2). Leverbiopsi är obligat för diagnos och histologiskt karakteriseras AIH bland annat av så kallad interfashpatit. AIH typ 2 drabbar typiskt yngre barn, debuterar oftare med en akut fulminant leversvikt och brukar kräva en livslång immunosuppressiv behandling (233). Särskilt internationellt scoringsystem finns för diagnostik (233).

- **Primär skleroserande kolangit (PSC)**

PSC kan indelas i small- eller large-duct PSC. Vid small-duct PSC kan man inte påvisa några radiologiska förändringar utan gallgångsinflammationen ses endast vid histologisk bedömning av leverbiopsi (234). Small-duct PSC har förmodligen en något bättre prognos än large-duct PSC (235, 236).

- **Autoimmun skleroserande kolangit (ASC)**

ASC (även kallat overlap syndrome) avser tillstånd där det samtidigt förekommer kännetecknen för både AIH och PSC (233).



Figur 2 Olika typer och typisk fördelning av autoimmun leversjukdom vid IBD hos barn och ungdomar

Epidemiologi och fenotyp

Ungefär 5-10 % av de patienter som insjuknar i IBD under barnaåren kommer under det närmaste decenniet att utveckla en autoimmun leversjukdom (237). En klar majoritet av dessa patienter drabbas av PSC eller ASC (se Figur 1) medan AIH är mer sällsynt i IBD-populationen (cirka 1% av IBD-patienter drabbas av AIH) (197, 228, 232, 237, 238). Både PSC och ASC har ansetts vara vanligare bland barn med ulcerös kolit än Crohns sjukdom, men senare genetiska studier talar för att den PSC/ASC-associerade koliten utgör en egen IBD-undergrupp med karakteristisk presentation och prognos (37). Risken för att drabbas av AIH verkar vara ungefär lika stor för patienter med Crohns sjukdom som för de med ulcerös kolit.

Oftast diagnostiseras den autoimmuna leversjukdomen i samband med IBD-diagnosen men den kan även uppträda såväl före som efter debuten av tarmsjukdomen. De flesta PSC-patienterna (upp till 80 %) har, eller kommer att utveckla, en IBD under sin livstid (237, 239). Risken för att insjukna i IBD för patienter med ASC är också hög och har rapporterats ligga på cirka 40% i en barnstudie (240). I samma studie var motsvarande siffra för AIH-patienter cirka 20%.

Vid PSC ses vanligen en extensiv kolit (ofta med mer uttalad inflammation i högerkolon) (234). Då den PSC/ASC-associerade koliten ofta är symptomfattig och risken för utveckling av IBD i denna patientgrupp är stor, bör alla barn och ungdomar som insjuknar i leversjukdomen utredas med F-kalprotektin och provet omkontrolleras minst årligen även i avsaknad av kliniska symtom på IBD. Tröskeln för kompletterande endoskopisk utredning bör vara låg i denna patientgrupp och rekommenderas vid förhöjt F-kalprotektin eller minsta kliniska misstanke om IBD. Färsk europeiska konsensusriktlinjer (233) rekommenderar samma rutin även vid pediatrik AIH även om dessa patienters risk för att insjukna i IBD är betydligt lägre.

Symptom

Cirka hälften av patienterna med IBD-associerad autoimmun leversjukdom är asymtomatiska vid tidpunkten för diagnos och visar enbart avvikande leverprover. Hos symtomatiska patienter utgör buksmärta, ikterus, trötthet och klåda de vanligaste besvären.

Basal utredning och differentialdiagnoser

Leverprover skall alltid ingå vid utredning och uppföljning av IBD (se styckena om utrednings- och kontroll-prover). I utvidgat leverstatus ingår ALAT, ASAT, γ -GT, ALP, bilirubin (konjugerat och okonjugerat) och PK. Vid tolkning av provsvar bör man komma ihåg att PSC inte behöver ge upphov till förhöjda levervärden utan initialt kan manifesteras sig enbart med radiologiska eller histologiska gallgångförändringar.

Förhöjda levervärden hos en IBD-patient kan också förklaras av andra sjukdomar än IBD och autoimmun leversjukdom. Vid utredning av symptom och tecken på leversjukdom hos barn och ungdomar med IBD bör därför minst följande basutredning genomföras:

- Ultraljud lever (utseende på leverparenkym och gallvägar, kärlflöden, mjältstorlek)
- Hepatitserologi (HAV, HBV, HCV, HEV) och PCR CMV och EBV (virushepatiter?)
- S-Alfa-1-antitrypsin (alfa-1-antitrypsinbrist?)
- Ceruloplasmin (Wilson's sjukdom?)
- Transglutaminas-antikroppar (celiaki?)
- Thyreoideastatus (thyreoideasjukdom?)
- Kreatininkinas (muskelsjukdom?)
- S-pankreasamylas, S-lipas (autoimmun pankreatit kan ge förändringar i gallgångarna likande dem vid PSC) (241)

Diagnostik av IBD-associerad autoimmun leversjukdom

För riktad diagnostik mot autoimmun leversjukdom krävs, utöver den basala leverutredningen ovan, även följande prover och undersökningar:

- Autoantikroppar: ANA (antinuclear antibodies), SMA (smooth muscle antibodies; glatt muskelantikroppar), LKM-1 (liver kidney microsome type 1 antibody), LC-1 (liver cytosolic antigen type 1), SLA (soluble liver antigen), AMA (anti-mitochondrial antibodies, mitokondrieantikroppar), p-ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies).
- S-IgG: förhöjda nivåer är ett ospecifikt men vanligt fynd vid AIH/ASC.
- Magnetrontgen (MRCP): Är ett krav för diagnostik av PSC/ASC och kan betydligt bättre än ultraljud visualisera gallgångsförändringar. MRCP kräver en särskild mjukvara och för pålitlig bedömning bör undersökningen ske på röntgenklinik med erfarenhet att bedöma lever- och pankreasförändringar hos barn.
- Leverbiopsi: Vid oklar leverpåverkan bör leverbiopsi alltid övervägas särskilt om autoimmuna markörer kan påvisas. Leverbiopsi är dessutom obligat för att kunna ställa diagnoser AIH, ASC och small-duct PSC. Beslut om leverbiopsi tas i samråd med barnhepatologisk enhet där själva ingreppet också företrädesvis bör genomföras.

Utredningen av barn och ungdomar med misstänkt IBD-associerad autoimmun leversjukdom bör göras på eller i samråd med barnhepatologisk enhet. För diagnostik av autoimmun leversjukdom vägs resultaten från laborieprover, radiologi och leverbiopsi samman. För ytterligare klargörande av diagnoskriterier för autoimmun leversjukdom hänvisas till aktuella internationella riktlinjer (233, 242). Diagnostiken av autoimmun leversjukdom hos barn och ungdomar kan ibland vara svår då bland annat metabola sjukdomar och så kallade ductal plate malformations kan ge upphov till likartade histologiska och radiologiska förändringar.

Behandling

Behandling av IBD-associerad autoimmun leversjukdom bör ske i samråd med barnhepatologisk enhet. Detaljerade behandlingsrekommendationer ges inte i detta dokument, men i allmänhet gäller följande principer:

AIH och ASC

- Immunmodulerande medicinering är grunden för behandlingen vid histologiska tecken på inflammatorisk hepatit/kolangit. De läkemedel som oftast används är prednisolon, azatioprin, tacrolimus och som andrahandsbehandling mycophenolate mofetil (MMF) (233, 243).

PSC

- Ursodeoxycholsyra (UDCA) kan förbättra levervärdena men har inte visats ha någon effekt på långtidsprognosen av leversjukdomen. UDCA i doser om ca 20 mg/kg/dygn har dock möjligen viss skyddande effekt mot uppkomst av kolorektalcancer hos vuxna patienter med PSC-associerad kolit (244). Användning av högre (28-30 mg/kg/dygn) doser har visat sig försämrade prognosen och öka risken för biverkningar hos vuxna och kan därför ej rekommenderas. UDCA har generellt inte associerats med några allvarliga biverkningar hos barn eller ungdomar. Det finns bristfällig evidens gällande både nyttan och den optimala doseringen av UDCA vid pediatrik PSC, men extrapolerat från vuxenstudier rekommenderas 15-20 mg/kg/dygn delat i en till två doser.

Vid mer uttalad leversjukdom kan det bli aktuellt även med annan farmakologisk eller endoskopisk terapeutisk behandling som i de fallen bör ske i samarbete med levercentrum.

Prognos och uppföljning av IBD-associerad leversjukdom

Barn och ungdomar med IBD-associerad autoimmun leversjukdom löper en betydande risk för att leversjukdomen avancerar över tid och kan till slut resultera i en kronisk leversvikt. Denna risk gäller främst PSC och ASC samt obehandlad AIH, även om risken för progress av leversjukdomen är något lägre vid samtidig IBD än vid PSC/ASC utan IBD (236). Utöver detta har i synnerhet vuxna patienter med PSC och ASC även en ökad risk för gallgångscancer (framför allt för kolangiocarcinom) och koloncancer. Eftersom progress av själva leversjukdomen och risken för gallgångscancer är delvis oberoende av varandra diskuteras dessa separat nedan.

Uppföljning avseende progress av leversjukdom

AIH svarar huvudsakligen bra på farmakologisk behandling och långtidsprognosen är vanligen god. Behov av levertransplantation hos barn och ungdomar på grund av AIH är sällsynt. I avsaknad av effektiv behandling är risken vid PSC däremot högre för att sjukdomen avancerar till kronisk leversvikt. Denna risk är bäst dokumenterad hos vuxna och vuxenstudier har visat att ca 50 % av patienter som insjuknar i PSC i vuxen ålder behöver levertransplantation inom 12-15 år från PSC-diagnosen (245). Förloppet anses vara något gynnsammare vid pediatrik PSC, men även i denna population utvecklar nästan 40% av patienter portahypertension och 25% får gallgångskomplikationer efter 10 års sjukdomsduration (236). Patienter med ASC har traditionellt ansetts ha något bättre prognos vilket har tolkats beror på att den autoimmuna komponenten kan behandlas med immunmodulerande läkemedel. Senare studier tyder dock på att prognosen kanske inte skiljer sig från PSC för även om parenchymal inflammation kan behandlas med immunosuppression progredierar gallgångspåverkan i cirka hälften av fallen och leder slutligen till kronisk leversvikt (236, 240).

Uppföljning av IBD-associerad autoimmun leversjukdom hos barn och ungdomar måste planeras individuellt och sker helst i samråd med en barnhepatologisk enhet. Faktorer som vägs in i bedömningen är bland annat grunddiagnosen, hur avancerad leversjukdomen är och hur aggressiv/svårbehandlad den visat sig vara. I allmänhet kan följande huvudprinciper vara vägledande:

- *Blodprover:* om patienten har nedsatt leverfunktion eller står på immunmodulerande behandling bör leverprover kontrolleras minst var 3:e månad.
- *Radiologi:* Behov av radiologiska kontroller varierar, men ultraljud av lever bör övervägas en gång årligen. Vid PSC/ASC finns det behov att följa gallgångspåverkan även med hjälp av MRCP. Vid okomplicerad PSC/ASC kan det räcka med MRCP förslagsvis var tredje år medan vid mer komplicerad sjukdomsbild behövs undersökning varje till vart annat år.
- *Leverbiopsi:* Kontrollbiopsi bör övervägas hos patienter med AIH/ASC vid biokemiska tecken på kronisk inflammation trots adekvat farmakologisk behandling, dels för bedömning av progress och fibrosutveckling, och dels för att utröna effekten av immunosuppressiv behandling. Observera att avancerad fibros kan föreligga trots normala leverprover.
- *Endoskopi:* Vid avancerad leversjukdom med kliniska tecken till portahypertension (t ex splenomegali/hypersplenism) kan det bli aktuellt även med endoskopisk övervakning avseende utveckling av esofagusvaricer.

Uppföljning avseende risk för gallgångscancer

PSC/ASC är starkt associerad med risk för utveckling av framför allt kolangiocarcinom, men risken för gallblåsecancer och hepatocellulärt carcinom är också ökad (246). Cancerrisken gäller främst vuxna PSC-patienter och incidensen ökar med stigande ålder vid tidpunkt för PSC-diagnosen (247). Jämfört med normalpopulationen har vuxna med PSC flera hundra gånger högre risk (risk ratio 860 i en svensk studie (248)) för att utveckla kolangiocarcinom och den kumulativa risken för kolangiocarcinom 7-9% efter 10 år sjukdomsduration. Däremot är risken för att barn och ungdomar med PSC/ASC skall drabbas av gallgångscancer under ungdomsåren liten med enbart ett fåtal fall rapporterade i litteraturen (25, 249).

Det finns ännu inga breda internationella rekommendationer om hur barn och ungdomar med PSC/ASC skall följas avseende risken för gallgångscancer. Inom vuxenvården i Sverige rekommenderas MRCP och kontroll av CA-19-9 (cancerantigen 19-9, en malignitetsmarkör för gallgångscancer) en gång årligen oavsett ålder eller sjukdomsduration (250). Detta är i linje med internationella riktlinjer (171). Det är dock inte studerat huruvida dessa screeningsåtgärder leder till förbättrad prognos. Eftersom risken för utveckling av gallgångscancer är mycket liten före 18 års ålder är det svårt att ge någon rekommendation huruvida samma screeningsprinciper bör gälla även barn och ungdomar. De få fall av pediatrik kolangiocarcinom som finns rapporterade har oftast drabbat ungdomar i övre tonåren varför det har föreslagits att screening enligt vuxenrekommendationer skulle eventuellt vara aktuellt för barn äldre än 15 år (236).

Oavsett screening eller ej, är det viktigt att gallgångscancer alltid är med som en differentialdiagnos vid en nyttillkommen klinisk, laboratoriemässig eller radiologisk försämring hos en patient med känd PSC/ASC. Vid minsta misstanke om malignitet sker diskussion med vuxengastroenterolog/-hepatolog och gastro-/leverkirurg om fortsatt handläggning. Som kompletterade utredning till MRCP behövs det då ofta ERCP för att kunna utföra provtagning (borstcytologi) från den misstänkta förändringen i gallgångarna.

Prognos och uppföljning av PSC/ASC-associerade koliten

Personer som insjuknar i PSC/ASC-associerad kolit i vuxen ålder har en kraftigt ökad risk för koloncancer. I en dansk studie var denna risk 14 % efter 10 år och 31 % efter 20 års sjukdomsduration (251). Patienter med samtidig IBD och PSC/ASC som insjuknar under barndomen har dock en mycket liten risk för att drabbas av koloncancer före vuxen ålder men enstaka fall finns beskrivna (25).

Aktuella svenska riktlinjer för vuxna rekommenderar årlig koloskopiövervakning oavsett sjukdomsduration vid samtidig IBD med kolonengagemang och PSC/ASC (252). För barn finns ännu inte någon bred internationell konsensus om hur ofta kontrollskopier bör utföras. Det ter sig dock rimligt att barn och ungdomar med PSC/ASC och samtidig kolit erbjuds kontrollskopier cirka vart annat år till dess att de fyller 18 år (därefter bör vuxenriktlinjer följas).

Ankyloserande spondylit

Ankyloserande spondylit (AS, även kallat Bechterews sjukdom eller pelvospondylit) är en autoimmun, reumatisk sjukdom. Patienter med IBD, i synnerhet de med Crohns sjukdom, löper en ökad risk att insjukna i AS. Typiska symtom är stelhet och värk i ländrygg och bäckenleder. Tillståndet är en progressiv form av spondylit och diagnostiseras med radiologiska metoder (MR alternativt CT). De flesta (90 %) har vävnadstypen HLA-B27.

Pankreatit

Diagnosen pankreatit baseras på att åtminstone två av följande tre kriterier förekommer: I) Smärta i övre delen av buken (ibland utstrålning till ryggen), II) Förhöjt serum amylas/lipas, III) radiologiskt fynd indikerande pankreatit.

Pankreatit som är associerad med IBD kan ha flera olika orsaker (195):

- Pankreatit på immunologisk grund
 - Idiopatisk /autoimmun/granulomatös; sannolikt liknande sjukdomsmekanismer som vid IBD
 - IgG4-relaterad
 - PSC-associerad pankreatit
- Gallstens-relaterad (förekommer främst vid Crohns sjukdom)
- Sekundär till duodenal Crohn-sjukdom.

Vid misstanke om pankreatit-orsakad exokrin pankreassvikt bör avföringsprov för bestämning av F-Elastas liksom blodprov för analys av fettlösliga vitaminer övervägas.

Preventivmedel

Säkra preventivmedel är viktiga för att undvika oönskad/oplanerad graviditet hos ungdomar med IBD.

Vid överväganden inför önskad graviditet eller handläggning av gravida patienter med IBD, [se SGF:s riktlinje](#).

Patienter med IBD har en upp till trefaldig riskökning för venös tromboembolisk sjukdom (VTE) (208). Denna ökade risk förklaras till största del av inflammatorisk aktivitet i tarmen, men många av de IBD patienter som drabbats av djup ventrombos upplevde sig vara i klinisk remission (253). VTE är också den vanligaste allvarliga komplikationen vid kombinerad (östrogen + gestagen) hormonell antikonception. P-piller baserade enbart på gestagener ökar däremot inte risken för VTE.

Det är viktigt att IBD-läkaren tar upp frågan om antikonceptionella medel med sina patienter (254). En ung kvinna med IBD som önskar hormonella preventivmedel för antikonception eller menstruationsrelaterade besvär bör frikostigt erbjudas individuell rådgivning hos gynekolog.

Med den kunskap som finns rekommenderas generellt sett inte östrogeninnehållande preventivmedel till flickor eller kvinnor med IBD för att inte ytterligare öka risken för VTE. Lågdoserat gestagen som i hormonspiral är en effektiv preventivmetod med lokal effekt i livmodern. Ett annat alternativ är ett mellan-doserat gestagen i form av tabletter eller p-stav. Det gastrointestinala upptaget och därmed den antikonceptionella effekten är tillräckligt hög hos patienter med IBD utan svår malabsorption eller svåra diarréer (255). Hos patienter med kronisk malabsorption, som vid kort tarm-syndrom, kan en hormon- eller kopparspiral vara ett säkrare alternativ (256). Höga doser av gestagener, som till exempel via p-spruta, bör undvikas hos unga kvinnor som inte uppnått full benmassa på grund av risk för ogynnsam inverkan på bendensiteten (257).

I vissa situationer, som vid svårt premenstruellt syndrom eller vid svår akne, kan dock fördelarna med östrogeninnehållande medel överväga. Riskvärdering bör då ske i dialog mellan pediatrik IBD-läkare, hudläkare (vid acne) och gynekolog om kombinationspreparat ska förskrivas, där riskfaktorer som hereditet för VTE hos första gradens släktingar, högt BMI och rökning bör vägas in.

Det tål slutligen att påpekas att kondom är ett välfungerande preventivmedel utan egentliga biverkningar och som också skyddar mot sexuellt överförda sjukdomar.

Profylax och råd vid utlandsresa (182)

Våra råd är baserade på SGF:s och SPGHN:s gemensamma arbete från 2011: "Nationella riktlinjer för handläggning av infektionsproblem vid immunmodulerande behandling av IBD". Nedanstående rekommendationer är dock uppdaterade och något omarbetade ur främst ett pediatrikiskt perspektiv 2019.

Patienter med IBD har förmodligen en ökad risk för att drabbas av mag-tarminfektioner och bör därför ges tydliga råd inför resa till varmare länder om hur man undviker att smittas av infekterad mat och dryck. Inför resan bör IBD-patienterna även ges grundläggande råd om behandling med vätskeersättning i händelse av mag-tarminfektion.

Det finns inget tydligt vetenskapligt stöd för att en eventuell mag-tarminfektion skulle öka risken för skov i IBD (258). De flesta mag-tarminfektioner som uppkommer under turistresor är också självbegränsande inom några dagar. För IBD-patienten som behandlas med immunmodulerande läkemedel bör dock tröskeln för att påbörja antibiotikabehandling vara tämligen låg. Vid resor till länder med varmare och fuktigare klimat bör dessa patienter förses med antibiotika (ciprofloxacin)

att inta i 3-5 dagar vid insjuknande i gastroenterit, särskilt om tarmsymtomen är kombinerade med feber och blodiga diarréer. Vid resor i Asien (i länder där kinolon-resistens är vanlig) är azitromycin i 3 dagar istället att föredra. Behandling mot diarré med loperamid kan bli nödvändig men patienten bör veta om att ett eventuellt infektionsutlöst IBD-skov kan vara svårare att värdera då loperamid kan maskera allvarlighetsgraden av skovet (259).

Vid längre utlandsresa kan det vara klokt att utrusta IBD-patienter med kortison-tabletter att ta i händelse av skov av grundsjukdomen. Patienterna bör dock uppmanas att om möjligt kontakta IBD-teamet på hemortssjukhuset innan en eventuell kortisonkur påbörjas.

Organisation av IBD-vården (260)

Allmänt om organisationen

- Vården av patienter med IBD kräver såväl en tillräcklig vana vid diagnosgruppen som ett samarbete inom ett IBD-team.
- Vården av barn med IBD inom ett geografiskt sjukvårdsområde bör ledas av en pediatriker med "gastro-profil" och bör samlas på ett fåtal händer i ett multidisciplinärt team.
- Teamet måste ha ett tillräckligt antal patienter inom sitt område för att få erfarenhet och kompetens. Området får därför inte vara för litet. Är patientunderlaget litet rekommenderar vi samarbete med en näraliggande klinik eller ett större centrum.
- Specifika komplicerade medicinska och kirurgiska frågeställningar kan kräva samarbete med region- eller rikscentrum samt med vuxeninriktade specialister.

IBD-teamets sammansättning, arbete och resurser

- Teammedlemmar: pediatriker med gastroenterologisk profil, gastro-/nutritionssköterska, barndietist och kurator/psykolog/barnpsykiatriker.
- Teamet bör ha regelbundna träffar för genomgång av patienter och erfarenhetsutbyte.
- Teamets organisation och arbetssätt bör vara så att patienten:
 - möter de delar av teamet hon/han har behov av vid sitt besök
 - vid skov snabbt får kontakt med teamets medlemmar för telefonrådgivning, mottagningsbesök, provtagning och/eller endoskopi efter behov
 - känner trygghet och kontinuitet och får ett fullgott omhändertagande även om delar av teamet ej är i tjänst.

Övriga resurser

Tillgång till:

- Sjukhusets endoskopienhet med dess personal och instrument
- Pediatriska endoskop som komplement till vuxenendoskop
- Tarmkirurg
- Anestesiteam för narkos vid endoskopier
- Regelbundna konferenser med tarmkirurg, barn- och vuxengastroenterolog samt tarmpatolog
- Radiologavdelning

- Intensivvårdsavdelning förtrogen med barn
- Barnpsykiatriskt team inriktat mot psykosomatik och barn med svår kronisk sjukdom

Utbildning

- Klinikens teammedlemmar måste få möjlighet att varje år delta i nationella och/eller internationella seminarier, kongresser samt medverka i nationella nätverk som berör patientgruppen.
- Tid skall avsättas för utbildning och vidareutbildning av all personal som kommer i kontakt med IBD-patienter.
- Resurser skall finnas för utbildning av primärvårdens läkare och läkare ansvariga för den kirurgiska akutvården av barn för att skapa förutsättningar för ett snabbt och rationellt omhändertagande vid symtomdebut.

IBD-register

Ett register bör finnas över områdets samtliga IBD-patienter. Förutom att vara ett verktyg i hanteringen av de enskilda patienterna och därmed underlätta vården, bör registret kunna utnyttjas i kvalitetsssäkringsarbete. Det kan även vara ett redskap för epidemiologiska och andra studier.

Vi rekommenderar att alla kliniker i landet registrerar sina patienter i det svenska nationella kvalitetsregistret för IBD (SWIBREG). Registret startade 2005 och är gemensamt för barn och vuxna.

Det är uppbyggt i nivåer med en del specialdesignad för pediatrikens behov. Registrets hemsida - <https://realq.sjunet.org/IBD> kan bara nås via landstingsanslutna datorer.

I första hand bör alla barn med IBD registreras med namn, personnummer, ärftlighet, ålder vid diagnos, Parisklassifikation (fenotyp vid diagnos och senare under uppföljning) och diagnos enligt ICD (se nedan).

Lab-data inkl. f-kalprotektin, behandling, skopiresultat och aktivitetsindex är också önskvärt att mata in och i synnerhet gäller detta för barn som står på biologiska läkemedel.

ICD diagnos i SWIBREG:

- | | | | |
|--------------------------|---|--------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | K50.0 CROHNS SJUKDOM tunntarm | <input type="checkbox"/> | K51.0 UC - Total kolit |
| <input type="checkbox"/> | K50.1 CD colon | <input type="checkbox"/> | Total kolit m backwash ileit |
| <input type="checkbox"/> | K50.8 Klassisk ileocekal CD | <input type="checkbox"/> | K51.2 UC - Proktit |
| <input type="checkbox"/> | K50.8 Tunntarm och colon - ej klassisk CD | <input type="checkbox"/> | K51.3 UC - Proktosigmoidit |
| <input type="checkbox"/> | K50.9 CD - Utbredning oklar | <input type="checkbox"/> | K51.5 UC - Vänstersidig kolit |
| <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | K51.8 UC - Annan utbredning |
| <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | K51.9 UC - Utbredning oklar |
| <input type="checkbox"/> | K52.3 Obestämbart kolit (= Indeterminate colitis efter kolektomi) | | |
| <input type="checkbox"/> | K52.8 Lymfocytär kolit | | |
| <input type="checkbox"/> | K52.8 Kollagen kolit | | |
| <input type="checkbox"/> | K52.9 Oklar IBD i kolon (= IBD oklassificerad) | | |
| <input type="checkbox"/> | K83.0A Primär skleroserande kolangit (PSC) | | |

Referenser

1. 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. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39.
2. Malmborg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):29-34.
3. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*. 2009;58(11):1490-7. Epub 2009 Aug 2.
4. Ludvigsson JF, Busch K, Olen O, Askling J, Smedby KE, Ekblom A, et al. Prevalence of paediatric inflammatory bowel disease in Sweden: a nationwide population-based register study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):23.
5. Virta LJ, Saarinen MM, Kolho KL. Inflammatory Bowel Disease Incidence is on the Continuous Rise Among All Paediatric Patients Except for the Very Young: A Nationwide Registry-based Study on 28-Year Follow-up. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):150-6.
6. Halfvarson J, Jess T, Magnuson A, Montgomery SM, Orholm M, Tysk C, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(10):925-33.
7. Halfvarson J, Jess T, Bodin L, Järnerot G, Munkholm P, Binder V, et al. Longitudinal concordance for clinical characteristics in a Swedish-Danish twin population with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1536-44.
8. McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1163-76.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.001. Epub Aug 7.
9. Rook GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(1):5-15.
10. Malmborg P, Hildebrand H. The emerging global epidemic of paediatric inflammatory bowel disease - causes and consequences. *J Intern Med*. 2015;10(10):12413.
11. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. The ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;13:13.
12. Malmborg P, Grahnquist L, Idestrom M, Lindholm J, Befrits R, Björk J, et al. Presentation and progression of childhood-onset inflammatory bowel disease in northern Stockholm county. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1098-108. .
13. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1114-22.
14. Fagerberg UL, Loof L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(4):468-72.
15. Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):414-20.
16. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):556-85.
17. 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.
18. 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. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
19. Hildebrand H, Brydolf M, Holmquist L, Krantz I, Kristiansson B. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in children in south-western Sweden. *Acta Paediatr*. 1994;83(6):640-5.
20. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, Snapper SB, Li W, Mojaverian N, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(4):803-13.
21. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1106-13.
22. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2080-8.
23. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3-11.
24. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):481-9.
25. Olen O, Askling J, Sachs MC, Frumento P, Neovius M, Smedby KE, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *Bmj*. 2017;358:j3951.
26. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012;143(2):375-81.e1; quiz e13-4. Epub 2012 Apr 19.
27. Sorensen JO, Nielsen OH, Andersson M, Ainsworth MA, Ytting H, Belard E, et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int*. 2017.
28. Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, Loftus EV, Jr. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):2001-10. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f3bb.
29. Stjernman H, Tysk C, Almer S, Strom M, Hjortswang H. Unfavourable outcome for women in a study of health-related quality of life, social factors and work disability in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(8):671-9. doi: 10.1097/MEG.0b013e328346f622.
30. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugier L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(4):244-50.
31. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut*. 2014;63(10):1607-16.
32. Nordenvall C, Rosvall O, Bottai M, Everhov AH, Malmborg P, Smedby KE, et al. Surgical treatment in childhood-onset inflammatory bowel disease -A nationwide register-based study of 4,695 incident patients in Sweden 2002-2014. *J Crohns Colitis*. 2017.
33. Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE, Singh H, Lix LM. Predictors and risks for death in a population-based study of persons with IBD in Manitoba. *Gut*. 2015;64(9):1403-11.

34. Jess T, Horvath-Puho E, Fallingborg J, Rasmussen HH, Jacobsen BA. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(12):1869-76. doi: 10.038/ajg.2013.249. Epub Aug 27.
35. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-21.
36. 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.
37. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet.* 2016;387(10014):156-67.
38. Vermeire S. Towards a novel molecular classification of IBD. *Dig Dis.* 2012;30(4):425-7. doi: 10.1159/000338147. Epub 2012 Jul 12.
39. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007;133(2):423-32.
40. Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2282-91.
41. Turner D, Griffiths AM, Veerman G, Johans J, Damaraju L, Blank M, et al. Endoscopic and clinical variables that predict sustained remission in children with ulcerative colitis treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(11):1460-5.
42. Zubin G, Peter L. Predicting Endoscopic Crohn's Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children: A Comprehensive Assessment of PCDAI, CRP, and Fecal Calprotectin. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(6):1386-91.
43. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12(4):439-47.
44. Wright JG, Feinstein AR. A comparative contrast of clinimetric and psychometric methods for constructing indexes and rating scales. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(11):1201-18.
45. Kappelman MD, Crandall WV, Colletti RB, Goudie A, Leibowitz IH, Duffy L, et al. Short pediatric Crohn's disease activity index for quality improvement and observational research. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):112-7.
46. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(1):55-62.
47. Otley A, Smith C, Nicholas D, Munk M, Avolio J, Sherman PM, et al. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(4):557-63.
48. Ugglå C, Lindh V, Lind T, Lindkvist M. IMPACT-III is a valid and reliable questionnaire for assessing health-related quality of life in Swedish children with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr.* 2018;107(2):347-53.
49. Stjernman H, Granno C, Jarnerot G, Ockander L, Tysk C, Blomberg B, et al. Short health scale: a valid, reliable, and responsive instrument for subjective health assessment in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(1):47-52.

50. Hjortswang H, Jarnerot G, Curman B, Sandberg-Gertzen H, Tysk C, Blomberg B, et al. The Short Health Scale: a valid measure of subjective health in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(10):1196-203.
51. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625-9.
52. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):257-91.
53. van Rhee PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis.* 2020.
54. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1407-15.
55. Yzet C, Diouf M, Singh S, Brazier F, Turpin J, Nguyen-Khac E, et al. No Benefit of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy of Biologics That Are Not Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020.
56. Alric H, Amiot A, Kirchengesner J, Tréton X, Allez M, Bouhnik Y, et al. The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(10):948-57.
57. Lindberg E, Jarnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut.* 1992;33(6):779-82.
58. Engels M, Cross RK, Long MD. Exercise in patients with inflammatory bowel diseases: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:1-11.
59. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):687-708.
60. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2020;39(3):632-53.
61. Ashton JJ, Gavin J, Beattie RM. Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2019;38(1):80-9.
62. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):Cd000542.
63. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):Cd005984.
64. Limketkai BN, Iheozor-Ejiofor Z, Gjuladin-Hellon T, Parian A, Matarese LE, Bracewell K, et al. Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2):Cd012839.
65. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, Newby E, Akobeng AK, Sawczenko A, et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50 Suppl 1:S14-34.

66. 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.
67. Eberhardsson M, Almer S, Befrits R, al. e. Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom – ny rekommendation. *Information från Läkemedelsverket* 2012;23(2):14-24.
68. de Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P, Kramer RE, Kader HA. Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(3):401-12.
69. Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F, Marcon M, Sherman P. Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;17(2):186-92.
70. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):Cd000544.
71. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):Cd003715.
72. Turner D, Yerushalmi B, Kori M, Broide E, Mozer-Glassberg Y, Shaoul R, et al. Once-Versus Twice-daily Mesalazine to Induce Remission in Paediatric Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):527-33.
73. Lopez A, Peyrin-Biroulet L. 5-Aminosalicylic acid and chemoprevention: does it work? *Dig Dis*. 2013;31(2):248-53.
74. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:Cd003715.
75. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(10):Cd007698.
76. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):Cd000296.
77. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):Cd002913.
78. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):Cd006792.
79. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-8.
80. Lofberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, Schioler R, Danielsson A, Suhr O, et al. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8(6):623-9.
81. Hyams JS, Carey DE. Corticosteroids and growth. *J Pediatr*. 1988;113(2):249-54.
82. Greenbloom SL, Steinhart AH, Greenberg GR. Combination ciprofloxacin and metronidazole for active Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 1998;12(1):53-6.
83. Markowitz J, Daum F, Aiges H, Kahn E, Silverberg M, Fisher SE. Perianal disease in children and adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1984;86(5 Pt 1):829-33.
84. Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K, Seppala K, Sivonen A, Ogren M, et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1998;115(5):1072-8.

85. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(10):Cd000067.
86. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000;119(4):895-902.
87. Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):331-42.
88. Hindorf U, Johansson M, Eriksson A, Kvifors E, Almer SH. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(6):654-61.
89. Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, Russell G, Teitelbaum J. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(3):333-40.
90. Hindorf U, Appell ML. Genotyping should be considered the primary choice for pre-treatment evaluation of thiopurine methyltransferase function. *J Crohns Colitis.* 2012;6(6):655-9.
91. Appell ML, Wagner A, Hindorf U. A skewed thiopurine metabolism is a common clinical phenomenon that can be successfully managed with a combination of low-dose azathioprine and allopurinol. *J Crohns Colitis.* 2013;7(6):510-3.
92. Goel RM, Blaker P, Mentzer A, Fong SC, Marinaki AM, Sanderson JD. Optimizing the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(3):138-46.
93. Turner D, Doveh E, Cohen A, Wilson ML, Grossman AB, Rosh JR, et al. Efficacy of oral methotrexate in paediatric Crohn's disease: a multicentre propensity score study. *Gut.* 2015;64(12):1898-904.
94. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014(8):Cd006618.
95. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(8):Cd007560.
96. Sunseri W, Hyams JS, Lerer T, Mack DR, Griffiths AM, Otley AR, et al. Retrospective cohort study of methotrexate use in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1341-5.
97. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):Cd000951.
98. Kempinska A, Benchimol EI, Mack A, Barkey J, Boland M, Mack DR. Short-course ondansetron for the prevention of methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(4):389-93.
99. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(1):47-59.
100. Hashkes PJ, Becker ML, Cabral DA, Laxer RM, Paller AS, Rabinovich CE, et al. Methotrexate: new uses for an old drug. *J Pediatr.* 2014;164(2):231-6.
101. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):Cd003574.
102. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):Cd005112.

103. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):Cd006893.
104. de Bie CI, Escher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(5):985-1002.
105. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2007;132(3):863-73; quiz 1165-6.
106. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(4):391-9.e1.
107. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Jr., Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2012;143(2):365-74.e2.
108. Aloï M, Bramuzzo M, Arrigo S, Romano C, D'Arcangelo G, Lacorte D, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Ulcerative Colitis: A Real-life Experience from the SIGENP-IBD Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(6):920-5.
109. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):760-7.
110. Dulai PS, Siegel CA, Colombel JF, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: Monotherapy with antitumor necrosis factor alpha agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut.* 2014;63(12):1843-53.
111. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1861-8.
112. Roblin X, Boschetti G, Williet N, Nancey S, Marotte H, Berger A, et al. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):142-9.
113. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Lowenberg M, D'Haens GR. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(8):1128-34.
114. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-95.
115. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392-400.e3.
116. Louis E. Stopping Biologics in IBD-What Is the Evidence? *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):725-31.
117. Mosli MH, MacDonald JK, Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(5):1151-9.
118. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
119. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-21.

120. Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, Pittman N, Check M, Hashemi G, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(9):2121-6.
121. Ledder O, Assa A, Levine A, Escher JC, de Ridder L, Ruemmele F, et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis.* 2017;11(10):1230-7.
122. 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):562-72.e12.
123. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:Cd007572.
124. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946-60.
125. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201-14.
126. Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, Dunkin D, Jossen J, Lai J, et al. Real World Experience With Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(1):61-7.
127. Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, Altwegg R, Gilletta C, Veyrard P, et al. Effectiveness And Safety Of Ustekinumab Intensification At 90 Mg Every Four Weeks In Crohn's Disease: A Multicenter Study. *J Crohns Colitis.* 2020.
128. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-36.
129. Dolinger MT, Rolfes P, Phan BL, Dubinsky MC. Letter: tofacitinib use for biologic-refractory paediatric inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(8):966-7.
130. Kaur L, Gordon M, Baines PA, Iheozor-Ejiofor Z, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):Cd005573.
131. Iheozor-Ejiofor Z, Kaur L, Gordon M, Baines PA, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):Cd007443.
132. Nguyen N, Zhang B, Holubar SD, Pardi DS, Singh S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;11(11):Cd001176.
133. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(3):Cd006634.
134. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):Cd004826.
135. Davidovics ZH, Michail S, Nicholson MR, Kociolek LK, Pai N, Hansen R, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Other Conditions in Children: A Joint Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(1):130-43.
136. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):Cd012774.
137. Kumar S, Ahuja V, Sankar MJ, Kumar A, Moss AC. Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:Cd008424.

138. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Paerregaard A, Rintala R, Afzal NA, et al. Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):818-35.
139. Uchida K, Ohtsuka Y, Yoden A, Tajiri H, Kimura H, Isihige T, et al. Immunosuppressive medication is not associated with surgical site infection after surgery for intractable ulcerative colitis in children. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6(2):106-13.
140. Mattioli G, Pini-Prato A, Barabino A, Gandullia P, Avanzini S, Guida E, et al. Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. *Pediatr Surg Int.* 2011;27(8):839-46.
141. Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M, Koivusalo A, Turunen P, Rintala RJ, et al. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics.* 2009;123(5):1377-82.
142. Rintala RJ, Lindahl HG. Proctocolectomy and J-pouch ileo-anal anastomosis in children. *J Pediatr Surg.* 2002;37(1):66-70.
143. Wu XJ, He XS, Zhou XY, Ke J, Lan P. The role of laparoscopic surgery for ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(8):949-57.
144. Seetharamaiah R, West BT, Ignash SJ, Pakarinen MP, Koivusalo A, Rintala RJ, et al. Outcomes in pediatric patients undergoing straight vs J pouch ileoanal anastomosis: a multicenter analysis. *J Pediatr Surg.* 2009;44(7):1410-7.
145. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55(11):1575-80.
146. da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg.* 2010;97(1):65-9.
147. Adler J, Dong S, Eder SJ, Dombkowski KJ, ImproveCareNow Pediatric IBDLHS. Perianal Crohn Disease in a Large Multicenter Pediatric Collaborative. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):e117-e24.
148. Dharmaraj R, Nugent M, Simpson P, Arca M, Gurram B, Werlin S. Outcomes after fecal diversion for colonic and perianal Crohn disease in children. *J Pediatr Surg.* 2018;53(3):472-6.
149. Kerur B, Machan JT, Shapiro JM, Cerezo CS, Markowitz J, Mack DR, et al. Biologics Delay Progression of Crohn's Disease, but Not Early Surgery, in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018.
150. Zwintscher NP, Shah PM, Argawal A, Chesley PM, Johnson EK, Newton CR, et al. The impact of perianal disease in young patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(9):1275-9.
151. Alkhouri RH, Bahia G, Smith AC, Thomas R, Finck C, Sayej W. Outcome of medical management of intraabdominal abscesses in children with Crohn disease. *J Pediatr Surg.* 2017;52(9):1433-7.
152. Hansen LF, Jakobsen C, Paerregaard A, Qvist N, Wewer V. Surgery and postoperative recurrence in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(3):347-51.
153. Splawski JB, Pfefferkorn MD, Schaefer ME, Day AS, Soldes OS, Ponsky TA, et al. NASPGHAN Clinical Report on Postoperative Recurrence in Pediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(4):475-86.
154. Renna S, Camma C, Modesto I, Cabibbo G, Scimeca D, Civitavecchia G, et al. Meta-analysis of the placebo rates of clinical relapse and severe endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1500-9.

155. Pascua M, Su C, Lewis JD, Brensinger C, Lichtenstein GR. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):545-56.
156. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(6):625-33.
157. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(1):Cd008414.
158. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: A prospective, non-randomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(1):67-72.
159. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9976):1406-17.
160. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology.* 2015;148(5):938-47.e1.
161. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, et al. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):865-72.
162. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99(4):956-63.
163. Ercole E, Rigazio C. Role of bowel ultrasound in the management of postoperative Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):457-61.
164. Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, Ferlitsch A, Vogelsang H, Miehsler W, et al. Endoscopy and MR enteroclysis: equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(2):198-203.
165. Lindfred H, Saalman R, Nilsson S, Sparud-Lundin C, Lepp M. Self-reported health, self-management, and the impact of living with inflammatory bowel disease during adolescence. *J Pediatr Nurs.* 2012;27(3):256-64.
166. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):292-310.
167. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(12):2218-24.
168. Morani AC, Smith EA, Ganeshan D, Dillman JR. Diffusion-weighted MRI in pediatric inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(6):1269-77.
169. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Borner N, Rossler A, Rath S, et al. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(4):535-42.e2.
170. Meinzer U, Idestrom M, Alberti C, Peuchmaur M, Belarbi N, Bellaiche M, et al. Ileal involvement is age dependent in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(7):639-44.
171. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(5):646-59; quiz 60.

172. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019.
173. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1409-22.
174. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(7):1986-92.
175. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2018;155(2):337-46.e10.
176. Wintzell V, Svanstrom H, Melbye M, Jess T, Olen O, Ludvigsson JF, et al. Use of tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the risk of serious infection in paediatric inflammatory bowel disease in Denmark: a nationwide cohort study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2019.
177. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):830-7.
178. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443-68.
179. Larsen HK, Thomsen LT, Haedersdal M, Dehlendorff C, Schwartz Sorensen S, Kjaer SK. Risk of genital warts in renal transplant recipients-A registry-based, prospective cohort study. *Am J Transplant*. 2019;19(1):156-65.
180. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126(2):451-9.
181. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(2):163-9. doi: 10.1038/ajg.2013.451. Epub 4 Jan 14.
182. McKenna MR, Stobaugh DJ, Deepak P. Melanoma and non-melanoma skin cancer in inflammatory bowel disease patients following tumor necrosis factor-alpha inhibitor monotherapy and in combination with thiopurines: analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014;23(3):267-71.
183. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *Bmj*. 2013;346:f1939.
184. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Azathioprine and 6-Mercaptopurine: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(14):00767-8.
185. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Jama*. 2017;318(17):1679-86.
186. Ashworth LA, Billett A, Mitchell P, Nuti F, Siegel C, Bousvaros A. Lymphoma risk in children and young adults with inflammatory bowel disease: analysis of a large single-center cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(5):838-43. doi: 10.1002/ibd.21844. Epub 2011 Sep 1.

187. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):36-41.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.016. Epub Oct 1.
188. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y, Ehrenpreis ED. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):99-105. doi: 10.1038/ajg.2012.334. Epub Oct 2.
189. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, van der Heijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2012;61(2):235-40.
190. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(3):692-701.
191. Stanley K, Friehling E, Ranganathan S, Mazariegos G, McAllister-Lucas LM, Sindhi R. Post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric intestinal transplant recipients: A literature review. *Pediatr Transplant*. 2018:e13211.
192. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-25.
193. Biank VF, Sheth MK, Talano J, Margolis D, Simpson P, Kugathasan S, et al. Association of Crohn's disease, thiopurines, and primary Epstein-Barr virus infection with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr*. 2011;159(5):808-12.
194. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, Colletti RB, Cucchiara S, Escher J, et al. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1901-14.e3.
195. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.
196. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):200-6.
197. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):140-5.
198. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23(1):29-34.
199. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J*. 2005;81(959):580-5.
200. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, Wollina U, et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol*. 2018.
201. Siroy A, Wasman J. Metastatic Crohn disease: a rare cutaneous entity. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(3):329-32.
202. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TW, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010;4(3):257-68.

203. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42(3):387-91.
204. Grave B, McCullough M, Wiesenfeld D. Orofacial granulomatosis--a 20-year review. *Oral Dis*. 2009;15(1):46-51.
205. Gale G, Sigurdsson GV, Ostman S, Malmberg P, Hogkil K, Haseus B, et al. Does Crohn's Disease with Concomitant Orofacial Granulomatosis Represent a Distinctive Disease Subtype? *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(5):1071-7.
206. Audu GK, Nikaki K, Crespi D, Spray C, Epstein J. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(5):586-91.
207. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):839-49.
208. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014;146(3):835-48.e6.
209. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K, et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(1):42-50.
210. Sigurdsson GV, Schmidt S, Mellstrom D, Ohlsson C, Kindblom JM, Lorentzon M, et al. Bone Mass Development from Childhood into Young Adulthood in Patients with Childhood-onset Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(12):2215-26.
211. Ardesia M, Ferlazzo G, Fries W. Vitamin D and inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int*. 2015;2015:470805.
212. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, Laskaratos F, McDermott A, Wahed M, et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):513-9.
213. Wiskin AE, Fleming BJ, Wootton SA, Beattie RM. Anaemia and iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2012;6(6):687-91.
214. Sjoberg D, Holmstrom T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Ronnblom A. Anemia in a population-based IBD cohort (ICURE): still high prevalence after 1 year, especially among pediatric patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2266-70.
215. Wikholm E, Malmberg P, Forssberg M, Hederos CA, Wikstrom S. Iron Deficiency Is Common During Remission in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Glob Pediatr Health*. 2016;3:2333794x16633672.
216. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(2):123-30.
217. Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health*. 2005;8(6):629-38.
218. Hermoso M, Vucic V, Vollhardt C, Arsic A, Roman-Vinas B, Iglesia-Altaba I, et al. The effect of iron on cognitive development and function in infants, children and adolescents: a systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(2-4):154-65.
219. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2010;9:4.

220. Vucic V, Berti C, Vollhardt C, Fekete K, Cetin I, Koletzko B, et al. Effect of iron intervention on growth during gestation, infancy, childhood, and adolescence: a systematic review with meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013;71(6):386-401.
221. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegard G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211-22.
222. Nielsen OH, Ainsworth M, Coskun M, Weiss G. Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(23):e963.
223. Gomollon F, Gisbert JP. Current management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: a practical guide. *Drugs.* 2013;73(16):1761-70.
224. Laass MW, Straub S, Chainey S, Virgin G, Cushway T. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose treatment in children and adolescents with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:184.
225. Danko I, Weidkamp M. Correction of Iron Deficiency Anemia With Intravenous Iron Sucrose in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(5):e107-e11.
226. Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(3):707-23, x-xi.
227. Rizvi S, Schoen RE. Supplementation with oral vs. intravenous iron for anemia with IBD or gastrointestinal bleeding: is oral iron getting a bad rap? *Am J Gastroenterol.* 2011;106(11):1872-9.
228. Valentino PL, Feldman BM, Walters TD, Griffiths AM, Ling SC, Pullenayegum EM, et al. Abnormal Liver Biochemistry Is Common in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Associations. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(12):2848-56.
229. Saubermann LJ, Deneau M, Falcone RA, Murray KF, Ali S, Kohli R, et al. Hepatic Issues and Complications Associated With Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report From the NASPGHAN Inflammatory Bowel Disease and Hepatology Committees. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):639-52.
230. Nemeth A, Ejderhamn J, Glaumann H, Strandvik B. Liver damage in juvenile inflammatory bowel disease. *Liver.* 1990;10(4):239-48.
231. Pusateri AJ, Kim SC, Dotson JL, Balint JP, Potter CJ, Boyle BM, et al. Incidence, pattern, and etiology of elevated liver enzymes in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(5):592-7.
232. Bramuzzo M, Martelossi S, Torre G, Cardile S, Arrigo S, Vignola S, et al. Clinical Features and Risk Factors of Autoimmune Liver Involvement in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(2):259-64.
233. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):345-60.
234. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet.* 2013;382(9904):1587-99.
235. Björnsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut.* 2002;51(5):731-5.
236. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, Abdou R, Alqoer K, Amin M, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology.* 2017;66(2):518-27.

237. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, Williams MS, Book LS, Guthery SL. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology*. 2013;58(4):1392-400.
238. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):63-8.
239. Smolka V, Karaskova E, Tkachyk O, Aiglova K, Ehrmann J, Michalkova K, et al. Long-term follow-up of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2016;15(4):412-8.
240. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544-53.
241. Nakazawa T, Shimizu S, Naitoh I. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis*. 2016;36(3):216-28.
242. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
243. Marlaka JR, Papadogiannakis N, Fischler B, Casswall TH, Beijer E, Nemeth A. Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis. *Acta Paediatr*. 2012;101(9):993-9.
244. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH, McCabe RP, Dassopoulos T, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):738-45.
245. Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996;38(4):610-5.
246. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2011;54(5):1842-52.
247. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1975-84.e8.
248. de Valle MB, Bjornsson E, Lindkvist B. Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(3):441-8.
249. Newsome JR, Venkatramani R, Heczey A, Danysh HE, Fishman DS, Miloh T. Cholangiocarcinoma Among Children and Adolescents: A Review of the Literature and Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Database Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):e12-e8.
250. Gallblåse och gallvägscancer. Nationellt vårdprogram. 2017 [Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lever-och-galla/vardprogram/>].
251. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009;50(1):158-64.
252. Hertervig E BR, Ekblom A, Elmberg M et al. . Riktlinjer för koloskopisk övervakning av IBD. Nationell riktlinje. 2017 [Available from: http://svenskgastronterologi.se/wp-content/uploads/2018/01/riktlinjer_koloskopisk_overvakning_vid_ibd_2017.pdf].
253. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375(9715):657-63.

254. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):107-24.
255. Zapata LB, Paulen ME, Cansino C, Marchbanks PA, Curtis KM. Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Contraception*. 2010;82(1):72-85.
256. Martin J, Kane SV, Feagins LA. Fertility and Contraception in Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016;12(2):101-9.
257. Cromer BA, Bonny AE, Stager M, Lazebnik R, Rome E, Ziegler J, et al. Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2060-7.
258. Axelrad JE, Olen O, Askling J, Lebwohl B, Khalili H, Sachs MC, et al. Gastrointestinal Infection Increases Odds of Inflammatory Bowel Disease in a Nationwide Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(7):1311-22.e7.
259. Shah SB, Hanauer SB. Treatment of diarrhea in patients with inflammatory bowel disease: concepts and cautions. *Rev Gastroenterol Disord*. 2007;7 Suppl 3:S3-10.
260. Turner D, Carle A, Steiner SJ, Margolis PA, Colletti RB, Russell RK, et al. Quality Items Required for Running a Paediatric Inflammatory Bowel Disease Centre: An ECCO Paper. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):981-7.