



<b>Titel:</b>	Landsdækkende klinisk retningslinje for diagnostik og behandling af kronisk inflammatorisk tarmsygdom hos børn og unge
<b>Forfattergruppe:</b>	Anders Pærregaard, Lars Folmer Hansen, Aksel Lange, Charlotte Siggaard Rittig, Rasmus Gaardskær Nielsen
<b>Kontaktperson i høringsfasen</b>	Rasmus Gaardskær Nielsen, rgn@dadlnet.dk
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Gastroenterologiudvalget

## Kronisk inflammatorisk tarmsygdom

Denne vejledning beskriver diagnosticering, behandling og opfølgning af børn og unge med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD).

### Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	2
Behandling	4
Monitorering	8
Referencer	9
Interessekonflikter	10
Appendiks	10
wPCDAI	10
PUCAI	12
TPMT	15

### Resume

Formålet med denne landsdækkende kliniske retningslinje er at kunne iværksætte diagnostik og opstarte behandling af kronisk inflammatorisk tarmsygdom hos børn og unge.

### Baggrund

#### *Nomenklatur:*

Kronisk Inflammatorisk Tarmsygdom (IBD) er forkortelsen for den engelske betegnelse ”Inflammatory Bowel Disease”. IBD udgøres af sygdomsenhederne mb.Crohn (MC, på dansk ”Crohn’s sygdom”), colitis ulcerosa (CU, på dansk ”blødende tyktarmsbetændelse”) og uklassificerbar IBD = IBD unclassified (IBDU, tidligere betegnet: indeterminate colitis)

#### *Definition:*

Colitis Ulcerosa (CU): kronisk, idiopatisk, diffus inflammation af mucosa i colon, oftest lokaliseret til rectum med variabel udbredelse proksimalt – hos børn ses hyppigere en voksne en pancolitis. Mb. Crohn (MC): kronisk, idiopatisk, segmentær, transmural, granulomatøs inflammation med mulig lokalisering overalt i tarmkanalen, dog oftest i terminale ileum, colon og perineal regionen.

*Patogenese/ætiologi:*

Kronisk aktiv inflammation lokaliseret i slimhinden (CU) eller inddragende de dybere lag i tarmen (MC) uden påviselig årsag. Opstår efter påvirkning af uidentificeret milieu-faktor (muligvis tarmfloraen) hos et genetisk disponeret individ.

*Epidemiologi:*

Stigende forekomst, primært af MC. Den årlige incidens blandt danske børn er ca. 7-8/100.000 < 15 år, med MC som den hyppigst forekommende (incidens for MC: ca.4-5 og for UC: ca.3). Der er ingen sikker kønsforskel. IBD er sjælden hos børn < 10 år - typisk debutalder er teenageårene eller tidlig voksenalder. Diagnostisk forsinkelse ses især ved MC, da blod i afføringen og diaré kan mangle.

**Symptomer og objektive fund***Klinik:*

**Colitis Ulcerosa:** diaré med diffus tilblanding af blod og slim, ofte ledsaget af imperiøs afføringstrang og tenesmi. Symptomerne kan være ledsaget af sygdomsfølelse, feber og mavesmerter. Klinisk er tilstanden karakteriseret af remissioner og eksacerbationer.

**Mb. Crohn:** mavesmerter, vægttab, træthed, sygdomsfølelse og evt. diaré. Remissioner og eksacerbationer. Perianal sygdom med skintags, inflammation og fistler ses.

**Differentialdiagnoser**

Især bakterielle, virale eller parasitære gastrointestinale infektioner. Cøliaki og anden malarsorption som allergisk/eosinophil gastropati/enteritis/colitis, proteintabende enteropati.

**Undersøgelser***Diagnostisk strategi:*

Kan med fordel inddeles i et primært udredningsprogram og efterfølgende konfirmatorisk undersøgelse inkl. endoskopi.

*Primær udredningsprogram ved mistanke om IBD:*

Blodprøver: Hgb, L+D, trombocytter, jernstatus (fx MCV og ferritin), ALAT, albumin, inflammatoriske markører (fx CRP og SR/orosomuroid), evt. cøliaki screening.

Afføringsprøver: Fæces for parasitter og patogene tarmbakterier inkl. Clostridium difficile x 3. Fæces Calprotectin.

UL af abdomen ved mistanke om tumor eller absces.

*Konfirmation af mistænkt IBD:*

Koloskopi og samtidig gastroskopi med biopsier til histopatologi.

Billeddiagnostik af tyndtarmen (ideelt MR-scanning og evt. efterfølgende kapselendoskopi ved behov).

*Supplerende prøver ved bekræftet IBD:*

IGF-1 og røntgen af venstre håndled mhp knoglealder (ved forsinket vækst/pubertet), Cobalamin, 25 OH-vitamin D, thiopurin-methyltransferase (TPMT - genotype). ANCA og ASCA kan anvendes ved tvivl om typen af IBD.

*Vurdering af f-calprotectin (mg/kg):*

0 – 50	normal
51 – 250	tvivlsom forhøjet (skal gentages)
251 – 500	gråzone (skal gentages)
> 501	patologisk

Undersøgelsen er meget sensitiv - der er ikke altid overensstemmelse mellem høje værdier og klinik.

*Diagnostiske kriterier:*

Diagnosen hviler på kombinationen af de 1) kliniske symptomer, 2) endoskopiske og 3) histopatologiske fund samt øvrige inkl. 4) billeddiagnostik. Infektion skal være udelukket.

Morbus Crohn: Et eller flere af nedenstående kriterier

- Symptomer, beskrevet i tabellen - typisk inkluderende > 2 tynde/løse afføringer dagligt og/eller kroniske mavesmerter.
- Endoskopiske eller billeddiagnostiske fund (se nedenfor).
- Typiske histopatologiske fund (se nedenfor).
- Fistel eller absces i relation til den syge tarm.

Colitis Ulcerosa: alle nedenstående kriterier

- Symptomer, beskrevet i tabellen - typisk inkluderende > 2 tynde/løse afføringer dagligt og/eller blod i afføringen og mavesmerter.
- Endoskopiske eller billeddiagnostiske fund (se nedenfor).
- Typiske histopatologiske fund (se nedenfor).

*1) Kliniske symptomer ved debut:*

	Diare	Blod i aff.	Mavesmerter	Vægttab	Forsinket vækst/pubertet	Perianal sygdom	Extraintestinal sygdom
MC	+/-	+/-	+	+	+/-	+	+/-
UC	+	-	+	(+)	-	-	+/-

*2) Endoskopiske fund (gastroskopi, koloskopi, kapselendoskopi evt. ballon endoskopi):*

MC: aftøse sår, ødem og granulering (mathed) af slimhinden, hyperæmi og fragilitet (blødning ved berøring), dybe uregelmæssige sår ("sneglespors sår"), stenose. Ofte segmentær med normal slimhinde imellem. Alle dele af tarmkanalen – fra mund til anus – kan være inddraget.

UC: ødem og granulering (mathed) af slimhinden, hyperæmi og fragilitet (blødning ved berøring), sår er sjældne og typisk små og overfladiske. Kontinuerlig inflammation, der som regel starter i rectum og strækker sig proksimalt i varierende grad, men hos børn ofte hele colon (pancolitis). Sygdommen er begrænset til colon, men let inflammation kan undertiden ses i terminale ileum (backwash ileitis) og øvre tarmkanal.

*3) Histopatologiske fund:*

Eneste sikre fund, der diskriminerer imellem MC og CU er typiske epitheloidcelle granulomer ved MC (kan dog ses i relation til rumperet krypt ved CU). Forekomst af stenose og aktiv, ulcerativ inflammation uden for colon peger også på MC.

Typisk IBD generelt: kronisk og/eller aktiv inflammation, påvirkning af krypterne (forkortede, uregelmæssige, svind), kryptitis, kryptabscesser.

Typisk for MC: kronisk og/eller aktiv inflammation, som ofte penetrerer ned i submucosa (evt. transmuralt), granulomer (ikke altid forekomne i primær diagnostik), segmentært præg.

Typisk for CU: kronisk og/eller aktiv inflammation begrænset til mucosa. Påvirkning af krypterne (forkortede, uregelmæssige, svind) med kryptitis, kryptabscesser er særlig typisk, men ikke specifik, for CU.

#### 4) Billeddiagnostiske fund:

MR af tyndtarm med kontrast: mere sensitiv end røntgen af tyndtarmen. Giver oplysning om tarmvæg (stenose, præstenotisk dilatation, fortykkelse mm).

Kapselendoskopi: Visualisering af slimhindeforandringer i tyndtarm (apter, blødning). Forinden gennemføres MR-tyndtarm for at udelukke stenose.

Ultralyd: Trænede radiologer kan påvise tarmvæg fortykkelse og stive vægge.

Røntgen af tyndtarm med kontrast: visualiserer mellemtarmen, men er stråleassocieret. Begrænset sensitivitet over for patologi begrænset til mucosa. Kan vise "cobblestoning", forsnævring af lumen og stenose ved MC.

Lymfocytiskintigrafi eller kombineret PET/CT: kan påvise inflammation i relation til specifikke tarmsegmenter, men er stråleassocieret.

#### Vurdering af sygdoms aktivitet:

Weighted Pediatric Crohns Disease Activity Index (wPCDAI) – Bilag 1

Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) – Bilag 2

## Behandling

#### Medicinsk behandling:

Der gives primært behandling mhp opnåelse af remission (typisk varighed: 1-3 mdr.). De fleste patienter vil derefter have behov for recidiv-profylaktisk behandling (typisk varighed: adskillige år).


**Morbus Crohn – Remission:**

MC Remission	1.valg				2.valg
	Prednisolon	Ernæringsterapi	Budesonide	Antibiotika (metro+/-cipro)	Anti-TNF
<b>Mild- moderat</b>	+	+	+ kun ved ileocecal affektion	(+)	
<b>Moderat- svær</b>	+	(+)			+
<b>Akut fulminant</b>	+(intravenøs)				+
<b>Aktiv fistel</b>				+	+

Der fortsættes fra 1. til 2. valg ved resistens eller dependensproblemer (typisk steroid) wPCDAI score kan anvendes til at differentiere mellem mild og moderat/svær sygdom (Bilag 2). Ved mild-moderat Crohn startes med enten steroid eller ernæringsterapi. Biologisk terapi kan overvejes på individuel basis. Generelt er tidlig start af Azathioprin profylakse indiceret.

**Morbus Crohn – Profylakse:**

MC: Profylakse					1.valg	2.valg
	Prednisolon	Ernæringsterapi	Budesonide	Antibiotika (metro+/- cipro)	Azathioprin (1. valg) / Methotrexat	Anti-TNF
<b>Mild</b>						
<b>Mild- moderat</b>					(+)	
<b>Moderat- svær</b>					+	+
<b>Aktiv fistel</b>					+	+

**Colitis Ulcerosa – Remission:**

<b>CU: Remission</b>	<b>1.valg</b>	<b>2.valg</b>	<b>3.valg</b>
	5-ASA (evt. rektalt)	Prednisolon (evt. rektalt)	Anti-TNF
<b>Mild-moderat</b>	+	+	
<b>Moderat – svær</b>	+	+	(+)
<b>Akut fulminant</b>		+ (intravenøs)	+

Der skiftes fra 1. til 2. til 3.valg afhængig af sygdomsaktivitet og ved resistens eller dependensproblemer (typisk steroid).

Azathioprin bruges ved mistanke om steroid dependens, forudsat der har været behandlet sufficient med steroid og 5-ASA.

Ved akut fulminant colit, uden effekt af intravenøs prednisolon, skal der i den enkelte situation afvejes om tilstanden tillader opstart af biologisk behandling eller kræver umiddelbar kirurgi, vejledt af klinik/PUCAI score (3).

**Colitis Ulcerosa – Profylakse:**

<b>CU: Profylakse</b>	<b>1.valg</b>	<b>2.valg</b>	<b>3.valg</b>	
	5-ASA (evt. rektalt)	Prednisolon (evt. rektalt)	Azathioprin	Anti-TNF
<b>Mild-moderat</b>	+			
<b>Moderat – svær</b>	+		+	+

Biologisk terapi kan bruges ved steroid dependente/resistente med moderat/svær colitis.

*Definition resistens/dependens:*

Steroid resistent: manglende effekt af Prednisolon i relevant dosis.

Steroid dependent: Symptomer indenfor 30 dage efter ophørt behandling eller recidiv af symptomer under aftrapning.

*Præparater og dosering:***5-ASA/Mesalazin:**

Dosis 50-70 mg/kg/dg, fordelt på 1-2 doser. Typisk dosering er 1600-3600 mg dgl. Brug opløst Pentasa til børn, der ikke kan sluge tabletter. Patienter med distal CU kan behandles med supp (rectum) eller klyksma (op til ve fleksur). Salazopyrin kan benyttes til IBD patienter med ledsygdom, men har større risiko for bivirkninger end alm. 5-ASA præparater. Urin stix, væsketal skal kontrolleres ved start, væsketal igen efter 6 uger og derefter mindst hver 6 måned.

## 5 –ASA Præparater – formuleringer:

Asacol: Tbl. á 400 og 800 mg, Supp á 500 mg, Klyisma á 1000 mg

Mezavant: Tbl. á 1200 mg

Pentasa: Tbl. á 500 og 1000 mg, som kan oplømmes i væske, Sachet á 1000 og 2000 mg (= små korn), supp á 1000 mg, Klyisma á 1000 mg, Klyisma á 4000 mg (kræver udleveringstilladelse)

Dipentum: Kaps. á 250 mg, Tbl á 500 mg

Premid: Kaps. á 750 mg

Salofalk: Granualt á 1500 mg. Rektalskum á 1000 mg

Mesasal: Tbl. á 250 mg, Supp á 500 mg

Salazopyrin: Tbl. á 500 mg

## Binyrebark hormon:

Steroid p.o. 1-2 mg/kg/dg – max 40 mg (-60 mg) dgl., fordelt på 1-2 doser i 2-3(-4) uger. Typisk aftrappes hurtigt til 25 mg dgl. og derpå reduceres den daglige dosis med 5 mg per uge. Der kan være behov for langsommere aftrapning. Der bør suppleres med kalk+D-vitamin (fx 1 Unikalk Forte dgl)

## Binyrebarkhormon – præparater:

Prednisolon i.v. 1-2 mg/kg/dg – max 40 mg (-60 mg) dgl, fordelt på 1-2 doser. Typisk gives 20-30-40 mg i.v. dgl. til der er remission, hvorpå der overgås til prednisolon p.o. (se ovenfor)

Steroid rektalt doseres typisk x 1 dgl ved sengetid i 2-4 uger (evt. suppleret med yderligere 2-4 uger hver 2.dag)

## Præparater:

Entocort klyisma (Budesonide) 2 mg

Budenofalk rektalskum (Budesonide) 2 mg

Prednisolon Supp á 10 mg

Colifoam 100 mg

## Azathioprin:

Dosering (1,5)-2-2,5 mg/kg/dg i én dosering. Forinden bør måles TPMT-aktivitet (geno- og/eller fænotype) for at identificere patienter i højrisiko for knoglemarvssuppression. Blodprøver (se nedenfor) måles før og efter 1-2 uger, 1 måned og derpå hver 3-4 måned. Virkning indtræder efter 1-3 mdr.

Dosisreduktion: Leukocytter  $< 3 \times 10^9$  pauseres, når leukocytter er normaliseret genstartes med 50 % af primær dosis. Ved leukocytter  $< 3,5 \times 10^9$  reduceres dosis med 50 %. Leukocytter kontrolleres ugentlig til normalisering. Alternativt kan anvendes neutrofil antallet men reduktion såfremt neutrofile er under  $1,5 \times 10^9$

Ved leverpåvirkning: ALAT op til x 3 normalværdi fortsættes dosis uændret.

ALAT mellem 3 og 10 gange normalværdi reduceres dosis til 50 % - kontrol blodprøver efter 1 uge og 1 måned. ALAT  $> 10 \times$  normalværdi pauseres Azathioprin - kan under blodprøvekontrol forsøges genstartet i lavere dosis.

## Præparater:

Azathioprin 25 og 50 mg

Imurel 50 mg

Purinethol (kræver tilladelse). 1 – 1.5 mg/kg

*Methotrexat p.o./s.c.:*

Dosering 15 mg/m<sup>2</sup> én gang om ugen. Anbefales givet s.c., men p.o. dosering også mulig.

Blodprøver (se nedenfor) og urinstix før og efter 1-2 uger, 1 måned og derpå hver 3-4 måned.

Virkning indtræder efter 1-3 mdr. MTX kombineres med Folsyre 1 mg daglig, undtagen på MTX dagen, eller 5 mg ugentlig dagen efter MTX dagen. Prævention skal diskuteres hos patienter i den fertile alder.

*Antibiotika:*

Metronidazol tbl. 20 mg/kg i 1-2 doser til aktiv luminal sygdom eller pouchitis. 10-15 mg/kg x 1 dgl til langtidsbehandling af perianal sygdom eller langtidsprofylakse af pouchitis.

Ciprofloxacin tbl. 20 mg/kg i 1-2 doser til aktiv luminal sygdom eller pouchitis. 10-20 mg/kg x 1 dgl til langtidsbehandling af perianal sygdom eller langtidsprofylakse af pouchitis.

*Anti-TNF:*

Behandling med anti-TNF præparater gives på afdelinger med højt specialiseret funktion oftest pga steroid refraktær eller dependent sygdom.

Remicade (Infliximab)

Humira (Adalimumab)

Certolizumab pegol (Cimzia)

Cyclosporin benyttes ikke rutinemæssigt i Danmark

*Ernæringsterapi:*

4-6 ugers flydende ernæring med kommercielle ernæringsprodukter (uden samtidig almindelig mad) er effektiv til remission af MC.

*Kirurgisk behandling:*

MC:

Resektion af stenoser som ikke responderer på medicinsk behandling (dvs. fibrøse) korte stenoser, hvor medicinsk behandling fravælges.

Resektion af inflammert tarm med end-to-end anastomose eller (ved resektion inddragende distale colon) colo-/ileostomi.

MC som er resistent, eller uacceptabelt dependent, over for medicinsk behandling.

Drænage af abscesser/indgreb på fistler.

UC:

Subtotal colectomi med anlæggelse af ileostomi. Næsten alle vælger senere at få anlagt J-pouch med lukning af stomien (i reglen 3-trins operation).

## Monitorering

*Kontrol:*

Alle børn/unge med IBD skal følges i hospitalsregi. Ukomplerede patienter ses minimum én gang årligt, komplicerede patienter med korte intervaller. NB blodprøve kontrol kan evt. foregå via egen læge.



*Vurdering af sygdoms aktivitet:*

Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) eller Weighted Pediatric Crohns Disease Activity Index (wPCDAI).

*Blodprøver:*

Rutine: hgb, L+D, thrombocytter, CRP, SR/orosomuroid, albumin, MCV, ferritin, ALAT (min 1 x årligt).

Azathioprin: hgb, L+D, thrombocytter, ALAT, amylase (hver 3. - 4. måned).

*Vækst:*

En fraktion af børn med MC og visse børn med kronisk, aktiv IBD kan udvikle vækstproblemer. Alle børn bør monitoreres med vækstkurver og Tanner vurderes mhp pubertet. Ved mistanke om vækst/pubertetsproblematik kan analyseres: IGF-1, testosteron/østradiol, FSH + LH, rgt af ve håndled mhp knoglealder.

Steroidaftrapning: Efter opstart af højdosis behandling skal blodprøver, BS og u-stix (glucose) kontrolleres ved de kliniske kontroller.

*Knoglemineralisering/Dexascanning:*

Hos børn med vedvarende sygdomsaktivitet/længere varende steroid behandling findes øget risiko for påvirkning af knoglernes mineralisering. Sammen med DEXA scanning vurderes blodprøver i form af calcium, magnesium, fosfat, basisk fosfatase, PTH og 25-OH-D-vitamin. DEXA scanning kan gennemføres i følgende situationer:

- a. På diagnosetidspunktet
- b. Ved langvarig steroid behandling: over 3 måneder eller 4 perorale steroid kure inden for 1 år
- c. IBD + signifikant fraktur af de lange rørknogler (1 brud på UE eller 2 brud på OE's rørknogler) eller kompressionsfraktur i columna.

DEXA scanning skal vurderes i forhold til specifikke pædiatriske analysemetoder hvor der tages hensyn til barnets størrelse og statur. Ved reduceret BMD/knoglemineralisering (korrigeret z-score < -0,5 SD) optimeres calcium og D-vitamin tilskud og planlægges kontrol scanning efter 1 år. Ved Z-score > -0.5 SD planlægges kontrol scanning efter 2 år. Ved osteoporose (definition hos børn: nedsat BMD og fraktur som ovenstående) konfereres med børneendokrinolog med henblik på behandling med Bifosfonat.

*Transition:*

Overgang til voksen afdeling: i aldersintervallet 16-18 år bør overgang til fremtidig behandling og kontrol på voksen gastroenterologisk afdeling forberedes, ideelt med 1-2 besøg i fælles overgangssambulatorium.

**Referencer**

1. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. Sandhu BK et al. on Behalf of the IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Jan 13.

2. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Jul;41(1):1-7.
3. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Turner D et al. Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106(4):574-88. Epub 2011 Jan 11. Re0view.
4. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). J Crohns Colitis. 2010 Feb;4(1):63-101

### Interessekonflikter

Ingen

### Appendiks

Bilag 1: wPCDAI - weighted Pediatric Crohns Disease Activity Index

Bilag 2: PUCAI - Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

Bilag 3: TPMT og thiopurinmetabolitter ved thiopurinbehandling

### wPCDAI

#### wPCDAI – weighted Pediatric Crohns Disease Activity Index

	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato
<b>Symptom - score</b>							
<b>1 Genkaldelse af symptomer de sidste 7 dage</b>							
<b>Mavesmerter:</b> <b>0</b> - Ingen <b>10</b> - Milde – normal aktivitet <b>20</b> - Moderat/svære – daglige, påvirker aktivitet, natlige smerter.							
<b>Afføring pr. dag:</b> <b>0</b> - Formet afføring eller en tynd afføring uden blod <b>7.5</b> - Op til 2 grødede afføringer med diskret blod tilblanding eller 2-5 flydende afføringer uden eller kun diskret blod tilblanding <b>15</b> - $\geq 6$ vandige afføringer el. udtalt blodig aff. el. natlig diarre							
<b>Almen tilstand/aktivitet:</b> <b>0</b> - Normal/ingen begrænsning <b>10</b> - Af og til/let begrænsning							

	<b>20 - Dårlig/udtalt begrænsning/skolefravær</b>							
	<b>Ekstraintestinal sygdom</b> Tp $\geq 38,5$ i $> 3$ dage, arthrit, uveitis, erythema nodosa, pyoderma gangrenosum: <b>0-</b> Ingen af ovenstående <b>10</b> – en eller flere af ovenstående							
<b>2</b>	<b>Klinisk Undersøgelse</b>							
	<b>Vægt:</b> <b>0</b> - Vægt stigning eller stabil <b>5</b> - Utilsigtet vægttab 1 % - 9 % <b>10</b> - Utilsigtet vægttab $\geq 10$ %							
	<b>Perianal sygdom:</b> <b>0</b> - Ingen, asymptomatiske tags <b>7.5</b> – Inflammerede tags, 1-2 ikke drænerende fistler, 1-2 fissurer <b>15</b> - Aktive fistler/ømhed/absces							
<b>3</b>	<b>Paraklinik:</b>							
	Sænkings reaktion - mm/time: <b>0:</b> $< 20$ <b>7,5:</b> 20 – 50 <b>15:</b> $> 50$							
	<b>Albumin:</b> <b>0:</b> $\geq 35$ <b>10:</b> 31-34 <b>20:</b> $\leq 31$							
	<b>Total score</b>							

### Tolkning af wPCDAI

Total score (0-125)

**0-12.5** = ingen aktivitet/fuld remission

**12.5 – 40** = mild sygdomsaktivitet

**40 – 57.5** = moderat sygdomsaktivitet

**> 57.5** = svær sygdomsaktivitet

**Mindre forbedring:** reduktion i wPCDAI score mellem 17.5 og 37.5 point

**Moderat forbedring:** reduktion i wPCDAI score  $> 37.5$  point

(reduktion i wPCDAI under 17.5 point anses ikke som en signifikant ændring)

### Ref:

1. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, Keljo D, Waxman J, Otley A, Leleiko NS, Mack D, Hyams J, Levine A. Inflamm Bowel Dis. 2011 Feb 23.
2. Appraisal of the pediatric Crohn's disease activity index on four prospectively collected datasets: recommended cutoff values and clinimetric properties. Turner D, Griffiths AM,



Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, Keljo D, Otley A, Leleiko NS, Mack D, Hyams J, Levine A. Am J Gastroenterol. 2010 Sep;105(9):2085-92

## PUCAI

### PUCAI - Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

		Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato
<b>1</b>	<b>Mavesmerter</b>								
	<b>0:</b> Ingen								
	<b>5:</b> Smerter, kan ignoreres								
	<b>10:</b> Smerter, kan ikke ignoreres								
<b>2</b>	<b>Rektal blødning</b>								
	<b>0:</b> Ingen								
	<b>5:</b> Lidt, < 50 % af toiletbesøg								
	<b>20:</b> Lidt, > 50 % af toiletbesøg								
	<b>30:</b> Store mængder, > 50 % af afføringen								
<b>3</b>	<b>Konsistens (meste afføring)</b>								
	<b>0:</b> Formet								
	<b>5:</b> Delvis formet/grødet								
	<b>10:</b> Helt uformet/vandigt								
<b>4</b>	<b>Antal afføringer per 24 h</b>								
	<b>0:</b> 0-2								
	<b>5:</b> 3-5								
	<b>10:</b> 6-8								
	<b>15:</b> >8								
<b>5</b>	<b>Natlig afføring</b>								
	<b>0:</b> Nej								



	<b>10: Ja</b>								
<b>6</b>	<b>Aktivitets niveau</b>								
	<b>0:</b> Ingen begrænsning i aktivitet								
	<b>5:</b> Ind imellem begrænsning								
	<b>10:</b> Udtalt begrænsning								
	<b>Sum af PUCAI score</b>								

### Scoring af aktivitetsniveau:

< 10 = ingen aktivitet

10-34 = mild aktivitet

35-64 = moderat aktivitet

≥ 65 = svær aktivitet

### Vurdering af aktivitetsændringer ud fra point reduktion:

< 10 point Ingen signifikant ændring

≥ 10 og <20 point = nogen forbedring

≥ 20 og < 35 point = moderat forbedring

point score ≥35 er signifikant forbedring

(Turner et al, Gastroenterology 2007; 133:423-432)

## TPMT

### Måling af TPMT og thiopurinmetabolitter ved thiopurinbehandling

#### Baggrund

Azathioprin (Imurel<sup>®</sup>) og dets aktive metabolit, 6-mercaptopurin (6MP, Purinethol<sup>®</sup>) omsættes af thiopurin methyltransferase (TPMT). Genmutationer i TPMT medfører variation i patienters thiopurinomsætning, hvilket påvirker behandlingseffekt og risiko for toksicitet.

Ca. 1/300 er homozygot TPMT-deficiente (enzymaktivitet <2,0 U/ml erythrocytter). Disse individer er i øvrigt raske, men risikerer svær, eventuel letal, knoglemarvsdepression på standarddoser af thiopuriner.

10 % er heterozygote for en af de mutationer, som medfører TPMT-deficiens (enzymaktivitet 2-11 U/ml erythrocytter). Disse patienter vil have en nedsat tolerance for thiopurin-behandling ved standard doser.

TPMT undersøgelse anbefales før påbegyndelse af behandling med thiopuriner mhp at identificere personer, der er homozygot recessive eller har meget lav TPMT aktivitet. Personer, der er homozygot recessive eller har meget lav TPMT aktivitet bør undgå brug af thiopuriner på grund af risiko for betydelig leukopeni. TPMT undersøgelse forudsiger ikke alle tilfælde af leukopeni og har ingen værdi til at forudsige bivirkninger såsom pancreatitis.

Alle personer der behandles med thiopuriner skal rutinemæssigt have taget blodprøver jvf IBD vejledning fra DPS.

Metabolit-undersøgelse (6-TGN og 6-MeMP) kan anvendes til at vurdere compliance ifm thiopurinbehandling. Metabolitundersøgelse kan ligeledes bruges til at vurdere behov for dosisøgning hos patienter med aktiv sygdom. Der kan på baggrund af resultatet være behov for at øge dosis eller ændre behandlingsstrategi. Såfremt der findes forhøjet 6-MeMP kan man ved hjælp af supplerende allopurinol øge 6-TGN metabolitter og undertrykke dannelsen af 6-MeMP. Rutinemæssig og gentagne metabolit-målinger har ringe eller ingen plads hos patienter, der er velbehandlede og tager en vanlig dosis af et thiopurin.

## Undersøgelser

### TPMT:

Bestemmelse af TPMT anbefales før opstart af behandling med thiopuriner.

Generelt er der ikke grund til at måle både fænotype og genotype. Der er ikke konsensus om, hvilken man skal måle.

### TPMT fænotype

- TPMT-aktiviteten (TPMT fænotype) måles i erythrocytter.
- TPMT-aktiviteten falder i løbet af erythrocyttens levetid. Patienter med hæmolyse og kort erythrocyt-levetid har derfor øget TPMT-aktivitetsniveau, mens patienter med knoglemarvshypoplasi har reduceret TPMT-aktivitetsniveau.
- Der bør ikke være givet erythrocyt-transfusion indenfor de seneste 6-8 uger før TPMT-aktivitetsbestemmelse
- Følsom ved forsendelse. Sendes ved 4°C eller skal være Bonko-lab i hænde inden 24 timer
- Referenceområde:

#### Normal enzymaktivitet:

>14 U/ml erythrocytter. Værdier > 40U/ml erythrocytter kan ses ved øget erythrocytomsætning (anæmi).

>11 U/ml erythrocytter. Ved nedsat knoglemarvsvfunktion (dvs. relativt flere ældre erythrocytter)

#### Nedsat enzymaktivitet (heterozygoti):

<14 U/ml erythrocytter.

<11 U/ml erythrocytter. Ved nedsat knoglemarvsvfunktion (dvs. relativt flere ældre erythrocytter)

#### Svært nedsat enzymaktivitet (deficiens):

< 2 U/ml erythrocytter.

### TPMT genotype

- Ved TPMT-genotypning bestemmes de hyppigste mutationer TPMT\*3B/\*3C/\*3D (G460A og A719G), der dækker >95% af alle mutationer blandt danskere. Ved uforklaret lav TPMT-aktivitet bestemmes desuden TPMT\*2 (G238C)
- TPMT-genotypning påvirkes ikke af SAG-M erythrocyttransfusion og er ikke afhængig af kort transporttid

### Thiopurinmetabolitter:

#### 6-thioguanin nukleotid (6-TGN):

- Indikationer: Behandlingscompliance, udredning af knoglemarvstoksicitet under thiopurinbehandling, monitorering af dosisjustering.
- Patienter med nedsat TPMT aktivitet har højere 6-TGN
- Kan anvendes hos patienter, der ikke er velbehandlede mhp at justere dosis

- Patienter med høje 6-TGN-niveauer har øget risiko for knoglemarvstoksicitet.
- Er uafhængig af om der er givet azathioprin inden for de sidste 24 timer
- Referenceområde: 230-400 pmol/  $8 \times 10^8$  erythrocytter

#### **6-methylmercaptipurin (6-MeMP):**

- Indikationer: Behandlingscompliance; udredning af knoglemarvstoksicitet, levertoksicitet, dermatit og pancreatitis under thiopurinbehandling; monitorering af dosisjustering.
- Er uafhængig af om der er givet azathioprin inden for de sidste 24 timer
- Referenceområde:  $< 5700$  pmol/ $8 \times 10^8$  erythrocytter

Link til bonkolab:

<http://www.rigshospitalet.dk/menu/AFDELINGER/Juliane+Marie+Centret/Klinikker/BoerneUngeKlinikken/Laboratoriet-Bonkolab/Laboratoriets+servicenydelser/>

Analyserne rekvireres på særskilt rekvisitionsark fra Bonkolab, Rigshospitalet [Link analyseark](http://www.rigshospitalet.dk/NR/rdonlyres/C7144BD2-A75E-4C50-8219-3206EB077611/0/BONKOLAB5704Nyrekvisitionapr2011Dansk.pdfnkolab)  
[http://www.rigshospitalet.dk/NR/rdonlyres/C7144BD2-A75E-4C50-8219-3206EB077611/0/BONKOLAB5704Nyrekvisitionapr2011Dansk.pdfnkolab:](http://www.rigshospitalet.dk/NR/rdonlyres/C7144BD2-A75E-4C50-8219-3206EB077611/0/BONKOLAB5704Nyrekvisitionapr2011Dansk.pdfnkolab)

## Referencer

1. Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, Russell G, Teitelbaum J.. NASPGHAN Consensus Statement/Clinical Report: The Role of Thiopurine Metabolite Testing and Thiopurine Methyltransferase (TPMT) Determination in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 Jan 1
2. Armstrong L, Sharif JA, Galloway P, McGrogan P, Bishop J, Russell RK. Aliment Pharmacol Ther. Evaluating the use of metabolite measurement in children receiving treatment with a thiopurine. 2011 Nov;34(9):1106-14.
3. Hindorf U, Appell ML. Genotyping should be considered the primary choice for pre-treatment evaluation of thiopurine methyltransferase function. J Crohns Colitis 2012 Jul;6(6):655-9.

## Interessekonflikter

Ingen