

Medikamentell behandling ved fistulerende Crohns sykdom

KLINISK OVERSIKT

TORE GRIMSTAD

tore.bjorn.grimstad@sus.no

Gastroenterologisk seksjon

Stavanger universitetssjukehus

Han har bidratt med utkast til manuskript, revisjon og ferdigstilling.

Tore Grimstad er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer, overlege og postdoktor.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forskningsstøtte fra AbbVie og Tillotts Pharma.

ARNE CARLSEN

Gastroenterologisk seksjon

Stavanger universitetssjukehus

Han har bidratt til manusutarbeiding, revisjon og godkjenning av endelig versjon.

Arne Carlsen er spesialist i indremedisin og under spesialisering i fordøyelsessykdommer.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LARS N. KARLSEN

Gastroenterologisk seksjon

Stavanger universitetssjukehus

Han har bidratt til manusutarbeiding, revisjon og godkjenning av endelig versjon.

Lars N. Karlsen er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer og seksjonsoverlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Opptil halvparten av pasientene med Crohns sykdom utvikler fistel i løpet av sykdomsforløpet. Tilstanden krever ofte et tverrfaglig medisinsk og kirurgisk samarbeid. Medikamentell behandling er vesentlig for å redusere symptomene og behovet for kirurgiske inngrep. I denne artikkelen ønsker vi å gjennomgå dokumentasjon for effekten av medikamentell behandling ved fistulerende Crohns sykdom.

Crohns sykdom er en inflammatorisk tarmsykdom som kan ramme hele mage-tarm-kanalen fra munnhulen til endetarmsåpningen, men er hyppigst lokalisert til overgangen mellom tynn- og tykktarm. I motsetning til ulcerøs kolitt er inflammasjonen ved Crohns sykdom

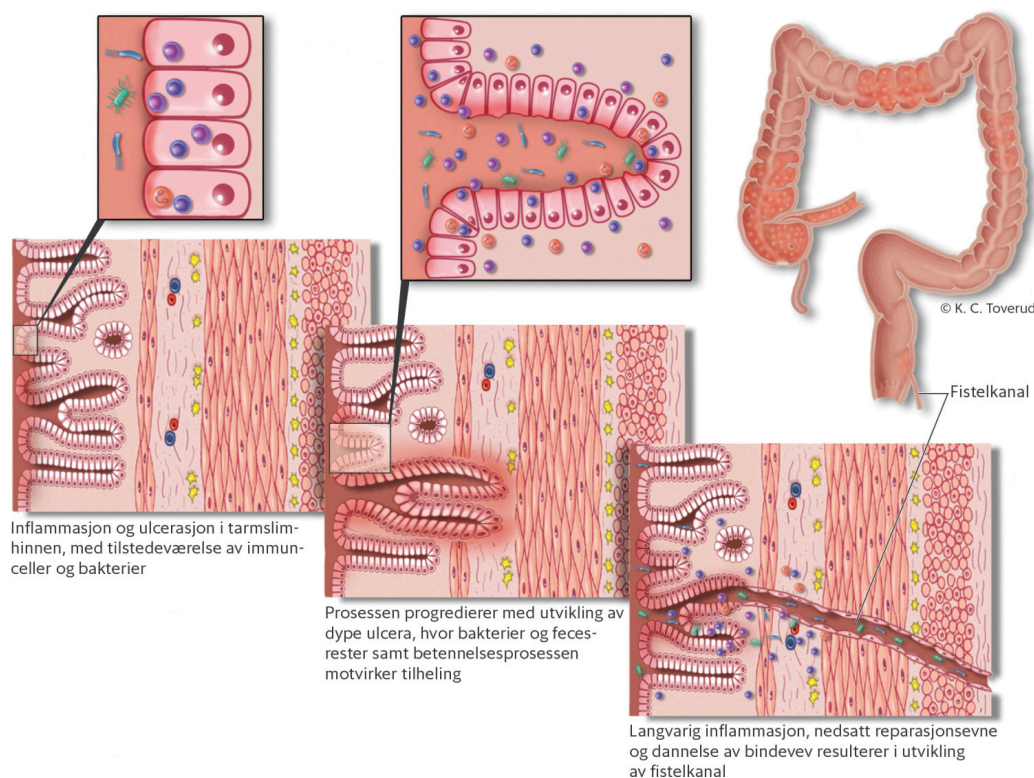
typisk transmural, segmental og kan medføre komplikasjoner som følge av fibrose, strikturering og fistulering (1). Fisteldanning kan gi betydelige plager i form av smerter, sekresjon og inkontinens. Behandlingstilbudet til pasienter med fistulerende Crohns sykdom er i hovedsak medikamentell behandling sammen med kirurgisk intervensjon. Ofte kreves et tverrfaglig samarbeid mellom gastroenterolog, gastrokirurg og radiolog (i enkelte tilfeller også gynekolog og urolog) for optimal håndtering, gjerne i et fistelteam.

I denne artikkelen presenteres hovedtrekkene i medikamentell behandling av fistulerende Crohns sykdom med spesiell vekt på perianal fistelsykdom. Innholdet er basert på et omfattende litteratursøk, artikler fra forfatterne egne arkiver samt mangeårig klinisk erfaring i fagfeltet.

Definisjon og kliniske aspekter

En fistel kan defineres som en kronisk kanal med granulasjonsvev mellom to epitelkledd overflater (2). Fistulering ved Crohns sykdom rammer 15–50 % av pasientene i løpet av sykdomsforløpet, hvorav halvparten er perianale fistler, en firedel er enteroenteriske fistler, de øvrige er vaginale fistler eller fistler av annen type. Ved inntil 40 % av tilfellene foreligger fistelsykdom allerede ved diagnostidspunktet (3).

Antatt patogenese for perianal fisteldanning er at dype ulcera i tarmslimhinnen med tilstedeværelse av feces gir utgangspunkt for gjennomgående kanaler (fistler) fra tarmslimhinnen til andre organer/hud, og at betennelsesprosessen ved Crohns sykdom bidrar til sår- og kanaldanning (figur 1) (1).



Figur 1 Antatt patogenese ved fistulerende Crohns sykdom.

Fistelsykdom kan debutere med abscess, som medfører smerter, lokal hevelse og feber, eller med sekresjon og/eller fekal inkontinens. Ved mistanke om abscess må pasienten på grunn av fare for vevsskade og septikemi tilses og vurderes for kirurgi umiddelbart. Ved antatt eller påvist fistelsykdom bør pasienten alltid henvises til gastrokirurg. Dette skjer ofte etter en initial vurdering hos gastroenterolog. Fisteltype og anatomisk utbredelse må kartlegges nøye. Dette gjøres ved klinisk undersøkelse, endoskopi og bildediagnostikk i form av endoanal ultralyd og magnetisk resonanstomografi (MR) av bekken (2).

Fistelsykdom krever ofte kombinert medisinsk og kirurgisk behandling. Etter drenasje av fistelrelatert abscess er målene å dempe inflammasjon og infeksjon, minke sekresjon og lukke fistelen. Ved perianale fistler kan kirurgisk fistulektomi eller fistulotomi utføres i noen tilfeller. Etter abscesskirurgi anvendes ofte ikke-skjærende setontråd for å sikre videre drenasje. Flere reparative teknikker kan forsøkes, som f.eks. å dekke den indre fistelåpningen og samtidig bevare sfinktermuskulaturen (advancement flap).

På lengre sikt er målet å unngå større kirurgiske inngrep, som prokterektomi og anleggelse av stomi. Bortsett fra ved abscess benyttes kirurgi sjelden som førstevalg i behandlingen. Det er oftest ønskelig å starte med medikamentell fistelrettet behandling, både for å dempe den inflammatoriske aktiviteten, som ofte forårsaker fisteldanningen, og fistelsekresjonen/symptomene, som er svært plagsomme for pasienten.

I studier som har omhandlet medikamentell behandling av fistelsykdom ved Crohns sykdom, har terapierespons oftest vært oppgitt som *fistelrespons*: redusert sekresjon fra fistelen med minst 50 % eller *komplett respons/tilheling*: opphevet sekresjon fra fistelen.

Medikamentell behandling

Biologisk behandling

Biologisk behandling med tumornekrosefaktor (TNF)- α -hemmerne infliksimab eller adalimumab fremstår som den beste medikamentelle behandlingen ved fistulerende Crohns sykdom.

Infliksimab-studien publisert i 1999 er den eneste randomiserte, kontrollerte intervensjonsstudien med biologisk legemiddel med fisteffect som primært endepunkt. I denne studien ble 94 pasienter randomisert til enten infliksimab-induksjonsbehandling, med infusjon ved 0, 2 og 6 uker, eller placebo, deretter infusjon i uke 14 og evaluering i uke 18. Fistelrespons ved to påfølgende visitter var 62 % i behandlingsgruppen og 26 % i kontrollgruppen (4). Senere ble også effekten av 54 ukers vedlikeholdsbehandling undersøkt. I en studie fikk 306 pasienter vanlig induksjonsbehandling til uke 14, før randomisering til videre behandling med 5 mg/kg hver 8. uke eller placebo. Pasienter behandlet med infliksimab hadde høyere forekomst av komplett fistelrespons med 36 %, mot 19 % (5).

Adalimumab hadde også effekt i en studie med 117 pasienter som ble behandlet i 56 uker. Effekten, målt som reduksjon av antall drenerende fistler, var signifikant høyere i behandlingsgruppen etter 26 uker (33 % mot 13 %), og resultatene holdt seg til uke 56 (6). Certolizumab pegol er ikke godkjent for bruk mot Crohns sykdom i Norge, men i en substudie som omhandlet 54 respondere på induksjonsbehandling etter 6 uker, ble det vist signifikant effekt på fistellukking etter 26 ukers behandling sammenlignet med placebo (7).

Vedolizumab, et tarmspesifikt anti-integrin, har vist betennelsesdempende effekt ved Crohns sykdom, og i en subanalyse av 35 pasienter med fistelsykdom fant man signifikant forskjell i komplett fistelrespons etter 52 ukers behandling, 41 % mot 11 % for placebogruppen (8).

Ustekinumab blokkerer interleukin 12 og 23. Effekten ved fistulerende sykdom er ikke godt undersøkt, men en spansk kohortstudie med 18 fistelpasienter, der 11 pasienter hadde fistelrespons etter ti måneders behandling, indikerer at også dette legemidlet kan ha effekt (9).

Pilotforsøk med lokal injeksjon av infliksimab eller adalimumab i og/eller rundt fistelområdet har vist en responsrate ved fistulerende sykdom fra 40 % til 100 % (10).

Optimalisert biologisk behandling

Høyere serumkonsentrasjon av infliksimab har vist bedre resultater hos pasienter med Crohns sykdom. I en nylig publisert tverrsnittsstudie med 117 pasienter med fistulerende Crohns sykdom fant man at bunnkonsentrasjonen av legemidlet etter 24 ukers behandling var signifikant høyere hos pasienter med opphørt fistelsekresjon, 15,8 mg/l mot 4,4 mg/l. Etter å ha inndelt bunnkonsentrasjonene i kvartiler påviste man også at høyere nivåer var

assosiert med bedre fistelrespons, fistellukking og mukosal tilheling (11). Dette indikerer at nivået av medikamentet i serum bør ligge høyere ved fistelsykdom enn ved luminal sykdom (11).

Immunmodulerende/immunsuppressiv behandling

Det synes å være en viss effekt av behandling med tiopurin. Andre immunsuppressive medikamenter, som ciklosporin og takrolimus, har foreløpig ikke tilstrekkelig vitenskapelig grunnlag til å ha en etablert rolle i fistelbehandlingen.

Azatioprin og 6-merkaptopurin (tiopuriner) har vært undersøkt i en randomisert kontrollert studie, hvor fistellukking forekom hos 31 % av pasientene, mot 6 % av placebobehandlede pasienter (12). I en metaanalyse av i alt 70 pasienter med Crohns sykdom med fisteldanning hadde 54 % fistelrespons, mot 21 % i placebogruppen etter minst seks måneders behandling (13).

I en retrospektiv studie med 16 pasienter ga metotreksat 25 mg/uke fistelrespons hos 56 % av pasientene etter tre måneder (14). En annen studie med gjennomsnittsdose 18 mg/uke over minst seks måneder viste fistelrespons hos 44 % av pasientene (15). Ciklosporin har vist effekt mot fistulerende sykdom i små pasientserier, med en responsrate inntil 88 % (16). Bruken av ciklosporin er imidlertid omdiskutert på grunn av potensielt alvorlige bivirkninger samt høy residivrate etter avsluttet behandling (17).

Takrolimus er undersøkt i en randomisert kontrollert studie med 48 pasienter over ti uker, hvor 43 % av pasientene mot 8 % av de placebobehandlede pasientene oppnådde fistelrespons. Også her ble det rapportert en del bivirkninger av behandlingen (18).

Medikamentell kombinasjonsbehandling

I en studie som inkluderte 49 pasienter med Crohns sykdom og fistler ble det gitt antibiotika i form av ciprofloksacin og/eller metronidazol i åtte uker. 29 av deltagerne fikk i tillegg behandling med azatioprin, enten fra studiestart eller fra uke 8. Etter 20 uker hadde 48 % av de kombinasjonsbehandlede pasientene fistelrespons, mot kun 15 % av pasientene som mottok antibiotika alene (19). For tiopuriner synes dermed kombinasjonsbehandling å være mest hensiktsmessig, særlig grunnet langsomt innsettende effekt (19).

Infliksimab og ciprofloksacin er utprøvd i en randomisert kontrollert studie med 24 pasienter med Crohns sykdom, der alle fikk infliksimab, og ciprofloksacin ble gitt de første 12 ukene. Etter 18 uker hadde kombinasjonsgruppen signifikant reduksjon av perianale symptomer og en tendens (ikke-signifikant) til reduksjon av antall drenerende fistler (20).

Adalimumab og ciprofloksacin ble kombinert i en studie med 76 pasienter, hvor den ene gruppen i tillegg til adalimumab fikk ciprofloksacin de 12 første ukene. Oppfølgingstiden var 24 uker. Etter 12 uker var det en signifikant reduksjon av fistelsekresjon og flere med helt opphørt fistelsekresjon i antibiotikagruppen. Imidlertid var disse forskjellene ikke lenger til stede ved studieavslutning (21). Kombinasjonsbehandling med TNF-hemmer og antibiotika har altså gunstig effekt, men den synes å være forbigående.

Hos 41 pasienter med Crohns sykdom og fistler som fikk behandling med infliksimab eller adalimumab kombinert med azatioprin/6-merkaptopurin, oppnådde 58 % remisjon eller respons av fistelsykdommen etter tre års behandling. Tidlig respons (etter seks uker) predikerte fremtidig remisjon fra fistelsykdom, mens bare 43 % av pasientene beholdt remisjon etter seponering av TNF-hemmer (22). Kombinert TNF-hemmer og immunmodulator har vist bedre effekt enn monobehandling med hvert av legemidlene ved luminal Crohns sykdom. Dette synes mest relatert til danning av medikamentantistoffer. Det er nærliggende å anta gunstig effekt også hos pasienter med fistulerende sykdom.

Antibiotika

Ciprofloksacin i doser på 1 000 mg per døgn og/eller metronidazol 1 000–1 500 mg per døgn over 8–12 uker har vært benyttet i en rekke pasientserier fra 1980- og 90-årene. Her angis fistelresponsen i små ukontrollerte materialer med 8–21 pasienter å være 60–100 % (23–

25). I en randomisert kontrollert studie med 25 pasienter var det imidlertid ikke signifikant forskjell i fistelsekresjon eller lukking av fistler mellom ciprofloksacin, metronidazol eller placebo (26).

I en metaanalyse fra 2015, der man inkluderte tre studier med i alt 112 pasienter med fistulerende Crohns sykdom, fant man en signifikant effekt (RR 1,66; 95 % KI 1,16–2,39, $p = 0,006$) i favør av ciprofloksacin mot placebo eller metronidazol for å oppnå remisjon av fistelsykdom (27).

Selv om dokumentasjonen ikke er solid, er antibiotika i internasjonale retningslinjer angitt som førstelinjebehandling. Monoterapi er sjelden aktuelt, da det dreier seg om komplisert Crohns sykdom, og biologisk behandling blir ofte vurdert tidlig. Antibiotika synes å ha symptomatisk effekt, men grunnet betydelig residivfare og økende antibiotikaresistens er det mest hensiktsmessig å kombinere med andre antiinflammatoriske medikamenter. Behandlingen vil i klinisk praksis sjelden overskride 4–6 uker. Det foreligger ikke klare anbefalinger for behandlingens lengde.

Et utvalg studier som vi anser sentrale for ulike typer av medikamentell behandling ved fistulerende Crohns sykdom, er angitt i tabell 1.

Tabell 1

Utvalgte studier for ulike typer medikamentell behandling av fistulerende Crohns sykdom, sortert etter årstall. OR = oddsratio.

Førsteforfatter, Intervensjon år (referanse)		Design	Varighet (uker)	Antall deltagere (n)	Hovedfunn (* = signifikant forskjell)
Pearson, 1995 (13)	Azatioprin/6-merkaptopurin vs. placebo	Metaanalyse	8–52	70	Fistelrespons: 54 % vs. 21 %, OR 4,4 (1,5–13,2)*
Present, 1999 (16)	Infliksimab vs. placebo Induksjonsstudie	Randomisert kontrollert studie	18	94	Fistelrespons: 62 % vs. 26 %* Komplett respons: 46 % vs. 13 %*
Dejaco, 2003 (19)	Ciprofloksacin/metronidazol med/uten azatioprin	Randomisert kontrollert studie	20 (antibiotika uke 0–8)	49	Fistelrespons: 48 % med azatioprin vs. 15 % uten azatioprin*
Sands, 2004 (5)	Infliksimab vs. placebo Vedlikeholdsstudie	Randomisert kontrollert studie	54	306	Fistelrespons: 46 % vs. 23 %* Komplett respons 36 % vs. 19 %*
Thia, 2009 (26)	Ciprofloksacin vs. metronidazol vs.placebo	Randomisert kontrollert studie	10	25	Ingen signifikant forskjell mellom gruppene
Colombel, 2009 (6)	Adalimumab vs. placebo	Randomisert kontrollert studie	56	117	Antall sekrerende fistler: 0,88 vs. 1,32 (pasienter vs. placebo)* Komplett respons: 30 % vs. 13 %*

Førsteforfatter, Intervensjon år (referanse)	Design	Varighet (uker)	Antall deltagere (n)	Hovedfunn (* = signifikant forskjell)	
Dewint, 2014 (21)	Adalimumab + ciprofloksacin vs. adalimumab	Randomisert kontrollert studie	24	76	Fistelrespons: 71 % vs. 47 % (12 u)* Fistellukking: 65 % vs. 33 % (12 u)* Uke 24: ingen signifikant forskjell
Yarur, 2017 (11)	Infliksimab (ulike serumkonsentrasjoner)	Retrospektiv observasjonsstudie	24	117	Komplett respons vs. ikke-respons: s-infliksimab 15,4 mg/l vs. 4,4 mg/l* Infliksimab- antistoffer ga lavere OR for komplett respons*

Oppsummering

Fisteldanning ved Crohns sykdom er en vanskelig tilstand å behandle, og behandlingen må ofte individualiseres grunnet den store variasjonen i presentasjonsform. Biologisk behandling har best dokumentert effekt mot fistelsykdom, og bør sannsynligvis doseres høyere enn ved luminal sykdom. Immunmodulatorer (tiopuriner) har en viss effekt. Antibiotika kan være gunstig i en begrenset behandlingsperiode, men bør kombineres med biologiske eller immunmodulerende medikamenter for bedre behandlingsrespons. Medikamentell behandling alene er sjelden aktuelt, men kan ofte startes i forkant av kirurgi og fortsettes etter gjennomført inngrep. I de fleste tilfeller gir en kombinasjon av kirurgisk og medikamentell terapi det beste resultatet, men den ideelle strategien eller sammensetningen av slik behandling er ikke avklart.

LITTERATUR

- Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D et al. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 92 - 106. [PubMed] [CrossRef]
- Gecse K, Khanna R, Stoker J et al. Fistulizing Crohn's disease: Diagnosis and management. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 206 - 13. [PubMed][CrossRef]
- Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875 - 80. [PubMed] [CrossRef]
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398 - 405. [PubMed][CrossRef]
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876 - 85. [PubMed][CrossRef]
- Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 940 - 8. [PubMed][CrossRef]

7. Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ et al. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease - subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 185 - 93. [PubMed][CrossRef]
8. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711 - 21. [PubMed][CrossRef]
9. Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's Disease: The Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1662 - 9. [PubMed][CrossRef]
10. Adegbola SO, Sahnun K, Tozer PJ et al. Review of local injection of anti-TNF for perianal fistulising Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1539 - 44. [PubMed][CrossRef]
11. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 933 - 40. [PubMed][CrossRef]
12. Present DH, Korelitz BI, Wisch N et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981 - 7. [PubMed][CrossRef]
13. Pearson DC, May GR, Fick GH et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132 - 42. [PubMed][CrossRef]
14. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1003 - 8. [PubMed][CrossRef]
15. Soon SY, Ansari A, Yaneza M et al. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 921 - 6. [PubMed][CrossRef]
16. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 374 - 80. [PubMed][CrossRef]
17. Klag T, Goetz M, Stange EF et al. Medical therapy of perianal Crohn's disease. *Viszeralmedizin* 2015; 31: 265 - 72. [PubMed]
18. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380 - 8. [PubMed][CrossRef]
19. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1113 - 20. [PubMed][CrossRef]
20. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1329 - 36. [PubMed][CrossRef]
21. Dewint P, Hansen BE, Verhey E et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut* 2014; 63: 292 - 9. [PubMed][CrossRef]
22. Tozer P, Ng SC, Siddiqui MR et al. Long-term MRI-guided combined anti-TNF- α and thiopurine therapy for Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1825 - 34. [PubMed][CrossRef]

23. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ et al. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980; 79: 357 - 65. [PubMed]
 24. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI et al. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993; 7: 571 - 3. [CrossRef]
 25. Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 533 - 40. [PubMed]
 26. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 17 - 24. [PubMed] [CrossRef]
 27. Wu XW, Ji HZ, Wang FY. Meta-analysis of ciprofloxacin in treatment of Crohn's disease. *Biomed Rep* 2015; 3: 70 - 4. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 9. januar 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.1055

Mottatt 1.12.2017, første revisjon innsendt 18.6.2018, godkjent 10.10.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 20. februar 2026.