



2026-02-28

# IBD – Vårdprogram

Inflammatorisk tarmsjukdom hos  
barn och ungdomar

Petter Malmberg  
SVENSKA FÖRENINGEN FÖR PEDIATRISK GASTROENTEROLOGI,  
HEPATOLOGI OCH NUTRITION – SPGHN  
Version 8.1/ 2026-02-28

# Vårdprogram för inflammatorisk tarmsjukdom hos barn och ungdomar

---

Detta vårdprogram med versionsbeteckning 8.1 är daterat 2026-02-28 och ersätter det tidigare vårdprogrammet med versionsbeteckning 8.0 daterat 2024-09-16.

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)	Ulrika Fagerberg
Torbjörn Lind	Matilda Bräutigam
Jens Bäckström	Maria van den Pals
Ola Olén	Maja Idestrom
Niklas Johansson	

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

Robert Saalman	Mats Edholm
Hans Hildebrand	Eva Lindberg
Urban Myrdal	Jan Neiderud
Gun Persson	Lars Stenhammar
Johan Svahn	Tomas Wester
Pia Karlsson Åkeson	Pernilla Stenström

Till denna och tidigare versioner av vårdprogrammet har även väsentliga bidrag lämnats av:

Thomas Casswall	Tea Soini
Timo Käppi	Natalia Mouratidou
Bernice Aronsson	Olov Ekwall

Arbetsgruppen för pediatrik gastro och nutrition, Sektionen Pediatrik inom Dietisternas Riksförbund

Synpunkter och idéer kring vårdprogrammets innehåll kan skickas till vårdprograms-redaktör Petter Malmberg, [petter.malmberg@regionstockholm.se](mailto:petter.malmberg@regionstockholm.se)

Vårdprogrammet publiceras på BLFs hemsida med adress [www.gastro.barnlakarforeningen.se](http://www.gastro.barnlakarforeningen.se)

# Innehållsförteckning

Innehållsförteckning.....	iii
Inledning.....	1
Definition av IBD .....	2
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 .....	6
Kriterier för IBD-diagnos.....	8
Differentialdiagnostik mellan ulcerös kolit och Crohns sjukdom .....	8
Prognos .....	9
Klassificering .....	10
Bedömning av sjukdomsaktivitet .....	12
Symptombaserade index.....	12
Livskvalitets-index .....	15
Endoskopi-index .....	16
IBD-behandling - introduktion .....	18
Livsstilsråd .....	21
Nutritionsbehandling .....	21
Nutritionsbedömning.....	21
Remissionsframkallande behandling med total enteral nutrition vid Crohns sjukdom.....	21
Underhållsbehandling med partiell enteral nutrition vid Crohns sjukdom.....	22
Nutritionsstöd vid malnutrition och IBD .....	22
Annan kostbehandling och specialkost vid IBD .....	22
Parenteral nutrition.....	23
Farmakologisk behandling.....	24
Aminosalicylater .....	27
Kortikosteroider.....	29
Antibiotika .....	31
Antimetaboliter .....	31
Biologiska läkemedel.....	36
Nya småmolekylläkemedel .....	45

Mikrobiotamodulering .....	50
Probiotika .....	50
Fekal mikrobiell transplantation .....	50
Växtbaserade behandlingar .....	50
Kirurgisk behandling .....	51
Vid ulcerös kolit .....	51
Vid Crohns sjukdom .....	53
Vid perianal Crohns sjukdom .....	56
Psykosocialt stöd.....	58
Akut svår kolit – riktlinjer för handläggning.....	59
Initial handläggning - Bedömning och utredning.....	59
Första linjens behandling .....	61
Ställningstagande till andra linjens behandling.....	63
Andra linjens behandling.....	63
Tredje linjens behandling .....	64
Kirurgisk behandling - Akut kolektomi .....	64
Handläggning vid terapivar på farmakologisk rescue-behandling .....	66
Algoritm för handläggning av akut svår kolit hos barn .....	66
Mycket tidigt debuterande IBD (VEO-IBD).....	67
Klinisk bild.....	67
Utredning .....	67
Behandling.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Uppföljning av barn och ungdomar med IBD.....	71
Återbesök .....	71
Endoskopiska och radiologiska kontroller vid IBD .....	71
Infektioner och vaccinationer* .....	73
Om infektioner och särskilt opportunistiska infektioner .....	73
Om vaccinationer .....	74
Vaccinationsbehov - Frågeformulär till patient.....	78
Risk för cancer vid IBD förvärvad under barndomen* .....	79
Extraintestinala manifestationer - introduktion.....	82
Inflammationstillstånd som i varierande grad kan vara relaterade till aktiv IBD.....	83
Hudmanifestationer .....	83
Artralgi .....	83
Artriter.....	83
Inflammationstillstånd i ryggen.....	83
Inflammation i munhåleregionen.....	84

Inflammationstillstånd i ögat .....	84
Inflammationstillstånd i skelettet .....	84
<b>IBD-relaterade systemkomplikationer.....</b>	<b>84</b>
Tillväxtavvikelse/försenad pubertet.....	84
Tromboemboliska komplikationer .....	85
Störd bentäthetsutveckling .....	85
Anemi och järnbrist .....	86
<b>Samsjuklighet i immunmedierade tillstånd .....</b>	<b>89</b>
IBD-associerad leversjukdom* .....	89
IBD-associerad ledsjukdom .....	95
IBD-associerad bukspottkörtelsjukdom .....	95
IBD-associerad njursjukdom.....	95
<b>Preventivmedel.....</b>	<b>97</b>
<b>Profylax och råd vid utlandsresa .....</b>	<b>97</b>
<b>Organisation av IBD-vården .....</b>	<b>99</b>
<b>Transitionsvård vid IBD.....</b>	<b>101</b>
<b>IBD-register.....</b>	<b>105</b>
<b>Referenser .....</b>	<b>106</b>

---

Bilaga 1. [Praktiska råd vid nutritionsbehandling med total enteral nutrition \(2024-05-01\)](#)

Bilaga 2. [Vaccinationsfrågeformulär vid IBD \(2019-11-21\)](#)

Bilaga 3. [Checklista för transition vid pediatrik IBD \(2023-05-26\)](#)

Bilaga 4. [Koloskopisk övervakning av vuxna patienter med långvarig ulcerös kolit \(2023-03-04\)](#)

## 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).

Vårdprogrammet skall vara ett stöd för läkare och andra medlemmar i de team som diagnostiserar och behandlar barn och ungdomar med IBD. Syftet med detta nationella vårdprogram är dessutom att stimulera utvecklingen i hela landet mot en mer enhetlig vård av hög standard. Vårdprogrammet bör 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 handläggningsnivå.

Vårdprogrammet är referenssatt men vi har av pragmatiska skäl valt att inte alltid hänvisa till grundkällan utan refererar ofta istället till riktlinjer och kunskapsammansättningar från nationella och internationella organisationer. 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.

Vårdprogrammet har med tiden blivit alltmer omfattande. För att underlätta den inledande handläggningen av barn och ungdomar med misstänkt nydebuterad IBD av barnläkare som sällan stöter på dessa fall, har vi i PIBD-arbetsgruppen skapat en kortfattad [PIBD-lathund](#).

För handläggningen av barn och ungdomar med **svår akut kolit** finns ett särskilt kapitel i vårdprogrammet (**rödmärkt i innehållsförteckningen**).

Vi ser fram emot en fortlöpande dialog med er användare så att vi 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 framför allt 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 utesluter ett antal differentialdiagnostiska tillstånd; huvudsakligen infektioner och födoämnesinducerade enterokoliter (11).

För utredning av barn som insjuknar i IBD-liknande bild före sex års ålder se även kapitlet om [Mycket tidigt debuterande IBD \(VEO-IBD\)](#).

## Klinisk bild vid IBD

Ulcerös kolit och Crohns sjukdom ger ofta upphov till liknande symptom. Diarré och buksmärter 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
<b>Fynd</b>		
Anala fistlar, abscesser/sår	+	
Tillväxtavplaning	+	(+)
Försenad pubertet	+	(+)
Leversjukdom	(+)	+
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? Nattliga avföringar? Konsistens? Blodtillblandning? Trängningar?*

Buksmärta: *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	<a href="#">Anemi?</a>
CRP, SR, albumin**	Systemisk inflammation?
ASAT, ALAT, ALP, GT, bilirubin (konj o okonj), PK	<a href="#">Leversjukdom?</a>
Ferritin	<a href="#">Järnbrist?</a>
25-OH-Vitamin D	<a href="#">D-vitaminbrist?</a>
Pankreas-amylas	<a href="#">Pankreatit?</a>
Kreatinin	Inför läkemedelsbehandling och kontraströntgen.
Transglutaminas-antikroppar	Celiaki?
VZV-serologi	<a href="#">Inför förstärkt vaccination.</a>
HBV-serologi	
IGRA-test	<a href="#">Inför immunmodulerande behandling.</a>
TPMT	
<b>Avföringsprover</b>	
Kalprotektin***	Tarminflammation?
Salmonella, Campylobacter, Shigella, Yersinia, EHEC	Gastrointestinal infektion?
Clostridioidesdifficile-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

Vid misstanke om inflammatorisk tarmsjukdom hos barn och ungdomar bör utredning om gastrokopi och koloskopi i narkos/djup sedering alltid erbjudas (16). Inför koloskopin bör perianal inspektion och palpation genomföras och vid skopin bör alltid intubation av terminala ileum eftersträvas.

Gastroskopin syftar till att kartlägga eventuellt IBD-engegemeng av övre magtarmkanalen samt att utesluta andra differentialdiagnoser (celiaki, gastrit, esofagit).

Vid skopierna bör minst 2 biopsier tas från varje tarmavsnitt oavsett om makroskopiska förändringar kan påvisas eller ej. Som minimum vid den diagnostiska utredningen bör således biopsier tas från från duodenum, bulbus duodeni, antrum, corpus och esofagus vid den övre endoskopin och från ileum, caekum, ascendens, transversum, descendens, sigmoideum och rektum vid den nedre endoskopin.

Vid svårt skov bör risken för perforation beaktas och om inte mycket van skopist finns tillgänglig, bör begränsad undersökningen med bara rektosigmoideoskopi övervägas (16). I sådana fall bör en fullständig endoskopisk utredning genomföras i ett senare skede.

Vid endoskopin bör minst en bild tas från varje undersökt tarmsegment (även om inga makroskopiska förändringar kan ses) och eventuella fynd bör som rutin beskrivas objektivt med hjälp av standardiserade scoringsystem (17). För ulcerös kolit rekommenderas Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) och för Crohns sjukdom, Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD).

## Tunntarmsutredning

Alla barn och ungdomar som utreds under misstanke om 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 (18). För mindre barn är ultraljudsundersökning också att föredra då MRT av tunntarmen kan vara svår att genomföra utan sövning. Datortomografiröntgen anses fortfarande vara en mindre lämpliga metodik för tunntarmsundersökning av barn och ungdomar men i takt med minskande strålningsdoser kan bedömningen framöver behöva omprövas. 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 har högre känslighet för slemhinneskador men ger ingen information om tarmväggsinflammation och extraintestinala inflammationstecken (fettvävsförändringar) (19). Metoden bör 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 immunsupprimerandebehandling*

*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 och IBD-behandling kan för dessa patienter vara skadlig (se även kapitlet om [Mycket tidigt debuterande IBD \(VEO-IBD\)](#)).

- **Graft versus host disease (GvHD) och Cord colitis syndrome (CCS)**

I efterförloppet av genomgången stamcellstransplantation riskerar patienten att drabbas av akut eller kronisk GvHD orsakad enterokolit eller det immunologiskt besläktade tillståndet CCS (som beskrivits efter behandling med stamceller av navelkärlsursprung) med sjukdomsbilder som kan var förvillande lika IBD.

- **Peri-anastomosinflammation**

Många år efter tidig tarmkirurgi (framför allt barn som genomgått operation under spädbarnsåret) kan en IBD-liknade inflammation uppträda kring tarmanastomosen.

- **Vaskulitsjukdomar**

Vid immunologiska småkärllsjukdomar som Behçets sjukdom och Henoch-Schönleins purpura kan sjukdomsbilden i sällsynta fall domineras av vaskulitorsakad enterokolit.

- **Langerhans cellhistiocyto**

Sjukdomen kan i sällsynta fall orsaka enterokolit som endoskopiskt och mikroskopiskt kan vara svår att skilja från IBD – påvisande av CD1a positiva celler i vävnadsbiopsier anses dock vara specifikt för Langerhans cellhistiocyto.

- **Multisystemiskt inflammationssyndrom (MIS-C)**

Vid det postinfektiösa hyperinflammationssyndrom som knutits till Covid-19 infektion uppträder inte sällan buksmärta och åtminstone radiologisk bild av enterokolit. Blodiga diarréer beskrivs dock sällan och kombinationen hög feber, kraftigt förhöjda inflammationsparametrar och relativt kort (någon vecka) sjukhistoria ses sällan hos barn och ungdomar som insjuknar i IBD.

## Funktionella mag-tarmproblem/Obalans i samspelet mellan mage-tarm och hjärna (DGBI)

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

## Exempel på andra sjukdomar, symtom 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 erosioner i slemhinnan i mag-tarm-kanalen.*

## Kriterier för IBD-diagnos

Det finns ännu inte några allmänt accepterade internationella kriterier för vad som krävs för att uppfylla en IBD-diagnos (20, 21). I forsknings-sammanhang brukar kriterierna innefatta en sjukdomsduration om mer än sex veckor då infektiösa enterokoliter mycket sällan blir så långvariga (22). 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 (20, 21). I de reviderade pediatrika kriterierna från 2013 görs dock ett ambitiöst försök att med kriterier tydligare definiera vilka barn och ungdomar som bör diagnostiseras med IBD-U (och därmed också avgränsar vilka som bör klassificeras som ulcerös colit och Crohns sjukdom) (11):

### Diagnostik av barn och ungdomar med kolit enligt Porto-rekommendationerna 2013.\*

Sannolikhet för UC	Tecken	Diagnos
<b>Klass-1</b> Ses ej vid UC	Inflammerade perianala hudflikar	Crohns sjukdom
	Längsgående slemhinnesår, 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	
<b>Klass-2</b> 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****	
<b>Klass-3</b> 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, [IBD classes](#), har tagits fram som hjälpmedel vid differentialdiagnostik inom pediatrik IBD 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 också 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 (23). De flesta barn och ungdomar som insjuknade i IBD i Stockholm kring millennieskiftet 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 sjukdomsaktivitet under barndomen upp i vuxen ålder (12). Uppföljningsstudier baserade på svenska nationella register visar att patienter som under barndomen kring millennieskiftet insjuknat i IBD hade jämförbara inkomster och hade uppnått samma utbildningsnivå som sina friska generationskamrater vid 30 års ålder (24).

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 (25). 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 (26). Patienter som insjuknar i ulcerös kolit under barn- och ungdomsåren har på längre sikt en ökad risk för att utveckla tjocktarmscancer (27). Modern läkemedelsbehandling och medicinsk uppföljning (kolorektalcancerscreening) har dock varit så framgångsrik att patienter med ulcerös kolit i Skandinavien idag inte verkar ha någon betydande ökad dödlighet i kolorektal-cancer (28). De barn och ungdomar som nu insjuknar i ulcerös kolit (undantaget patienter med samtidig PSC (29)) kan förväntas ha en nästan lika lång livslängd som normalbefolkningen (30).

Jämförande studier har visat att patienter med Crohns sjukdom har något lägre upplevd livskvalitet än patienter med ulcerös kolit (31). 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 (32). Med de behandlingsmetoder som vi haft under de senaste decennierna 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 (33, 34). 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 (35). Denna överrisk verkar till viss del kunna förklaras av den ökade förekomsten av rökare bland patienter med Crohn sjukdom (36).

## 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 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 (37) och är en något modifierad variant av Montreal-klassifikationen från 2006, vilken används inom vuxengastroenterologin (38).

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 (39, 40).

## 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 avseendetillväxthastighet och relation till Target Height).

### Utbredning och sjukdomsbeteende

#### **Ulcerös kolit (UC)**

Utbredning av slemhinneinflammation (Extension)

- E1 Ulcerös proktit (distalt om sigmoideum)
- E2 Vänstersidig 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  $\geq 65$ )

#### **Crohns sjukdom**

Belägenhet av tarminflammation (Location)

- L1 Distala 1/3 av tunntarmen  $\pm$  begränsad inflammation i caekum
- 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
- B2B3 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.

Arbetsgruppen rekommenderar följande sjukdomsaktivitetsindex varav merparten redan finns på plats i SWIBREG :

### Symptombaserade index

#### Physicians global assessment (PGA) (41).

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 skopieresultat. 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
<b>Buksmärtor</b>	Inga symtom	Mild buksmärtor flera gånger i veckan	Måttlig buksmärtor	Svår buksmärtor
<b>Avföring</b>	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
<b>Trötthet</b>	Inga symtom	Symptomfri eller milda symtom som försvunnit spontant	Signifikant trötthet	Signifikant trötthet
<b>Aktivitet</b>	Inga symtom	Symptomfri eller milda symtom som försvunnit spontant	Oförmåga att upprätthålla normal aktivitet	Allvarlig försämring av den normala aktivitetsförmågan
<b>Fistel</b>	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
<b>Viktminskning</b>	Ingen oförklarlig viktminskning	Ingen oförklarlig viktminskning	Signifikant oförklarlig viktminskning	Signifikant oförklarlig viktminskning
<b>Bukresistens, ömhet</b>	Ingen	Ingen	Ömhet i buken och/eller liten bukresistens	Bukresistens och/eller ömhet
<b>Sjukligt utseende</b>	Nej	Nej	Nej	Verkar sjuk
<b>Laboratorieprover (Hb, Alb, CRP)</b>	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) (42)**

Vid ulcerös kolit föreligger ett starkt samband mellan värderingen av sjukdomsaktiviteten med symptomindex jämfört med endoskopisk sjukdomsgradering (43). PUCAI är ett aktivitetsindex som är utvecklat som stöd vid handläggning av barn och ungdomar med ulcerös kolit inklusive svåra kolitskov. 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****Buksmäta (0-10 poäng)**

<b>0</b>	Ingen
<b>5</b>	Smärta som kan ignoreras
<b>10</b>	Smärta som inte kan ignoreras

**Blodiga avföringar (0-30 poäng)**

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

**Avföringskonsistens (0-10 poäng)**

<b>0</b>	Formad avföring
<b>5</b>	Delvis formad avföring
<b>10</b>	Lös avföring

**Antal avföringar per dygn (0-15 poäng)**

<b>0</b>	0-2 avföringar
<b>5</b>	3-5 avföringar
<b>10</b>	6-8 avföringar
<b>15</b>	>8 avföringar

**Nattliga tarmtömningar (0-10 poäng)**

<b>0</b>	Nej
<b>10</b>	Ja

**Aktivitetsnivå (0-10 poäng)**

<b>0</b>	Ingen begränsning av aktivitet
<b>5</b>	Någon gång begränsad aktivitet
<b>10</b>	Allvarligt begränsad aktivitet

**Begreppsdefinition med ledning av PUCAI**

Remission	<10 poäng
Mild sjukdomsaktivitet	10-30 poäng
Måttlig sjukdomsaktivitet	35-60 poäng
Svår sjukdomsaktivitet	≥65 poäng
Respons på terapi: Minskning med ≥20 poäng	

**Short pediatric Crohn's Disease Activity Index (Sh-PCDAI) (44)**

Vid Crohns sjukdom är sambandet mellan symptombaserad mätning av sjukdomsaktiviteten och endoskopiskt påvisad inflammationsaktivitet betydligt lägre (45).

Short pediatric Crohn's Disease Activity Index är en förkortad och mer användarvänlig form av det ursprungliga PCDAI, som även omfattade laboratorieanalyser, perianala fynd och längdtillväxt. Sh-PCDAI baserar sig på symptombördan under den senaste veckan hos barn och ungdomar med Crohns sjukdom (46).

**Beräkning av Sh-PCDAI index****Anamnes (senaste veckan)****Allmäntillstånd/aktivitetsnivå (0–20 poäng)**

Har Du behövt stanna hemma från skolan eller avstå från fritidsaktiviteter på grund av din tarmsjukdom?

- 0 Nej  
 10 Ja, någon gång  
 20 Ja, ofta

**Buksmärtor? (0–20 poäng)**

- 0 Ingen  
 10 Mild, knappt kännbar smärta, som inte påverkat mina dagliga aktiviteter.  
 20 Måttlig eller svår smärta, som påverkat det dagliga livet.

**Tarmtömningar? (0–10 poäng)**

- 0 0–1 lösa avföringar per dygn utan blod  
 5 1-2 halvfasta avföringar med små mängder blod eller 2–5 lösa avföringar per dygn  
 10 Mycket blod eller mer än 5 lösa avföringar per dygn eller nattlig avföring

**Status****Buksstatus (0–10 poäng)**

- 0 Ingen ömhet eller resistenser  
 5 Ömhet eller resistens utan ömhet  
 10 Ömhet, muskelförsvår, eller tydlig/stor resistens

**Kroppsvikt (0–20 poäng)**

- 0 Oförändrad vikt eller medveten viktuppgång/viktnerdgång  
 10 Ofrivillig viktstabilitet eller viktförlust 1–9%  
 20 Viktförlust  $\geq 10\%$

**Extraintestinala manifestationer (0–10 poäng)**

Feber  $\geq 38,5$  °C minst 3 dagar senaste veckan? Artrit? Uveit? Erytema nodosum? Pyoderma gangrenosum?

- 0 Inga manifestationer  
 5 En manifestation  
 10 Två eller fler manifestationer

**Begreppsdefinition med ledning av Sh-PCDAI**

Remission	$\leq 10$ poäng
Mild sjukdomsaktivitet	15-25 poäng
Måttlig sjukdomsaktivitet	30-40 poäng
Svår sjukdomsaktivitet	$\geq 45$ poäng

**Behandlings svar**

Lätt respons = minskning med 10-25 poäng  
 Måttlig respons = minskning med  $\geq 30$  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 används i SWIBREG och de två graderingar som förordas i [SGF:s nationella IBD vårdprogram från 2023](#): UCEIS för ulcerös kolit och SES-CD för Crohns sjukdom.

### Skopigradering enligt SWIBREG för ulcerös kolit och obestämd 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

Graderingen är synonym med Mayo-klassifikationens endoskopiska del för patienter med UC (51). Poäng anges för varje segment i kolon; **rektum, sigmoideum-desendens, transversum och cekum-ascendens**.

### Skopigradering enligt SWIBREG för 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

Graderingen är baserad på Mayo-klassifikationen men något modifierad av arbetsgruppen bakom SWIBREG för att kunna användas även på patienter med Crohns sjukdom. Poäng anges för varje undersökt segment; **rektum, sigmoideum-desendens, transversum, cekum-ascendens och ileum**.

### Skopigradering enligt Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)

Fynd	Skala	Definition
<b>Kärlteckning</b>	0 = Normal	Kärlteckning med tydligt definierade kapillärer.
	1 = Fläckvis upphävd	
	2 = Upphävd	
<b>Blödning</b>	0 = Ingen	Ingen synlig blödning.
	1 = I slemhinnan	Fläckar eller stråk av koagulerat blod på slemhinnan som kan spolats bort.
	2 = Mild luminal	Mindre mängd fritt blod i tarmlumen.
	3 = Måttlig eller uttalad luminal	Påtaglig mängd blod i lumen, eller tydlig pågående blödning.
<b>Erosioner och sår</b>	0 = Inga	Normal slemhinna utan erosioner eller sår.
	1 = Erosioner	Små (< 5 mm) slemhinnedefekter
	2 = Ytligt sår	Större slemhinnedefekter (> 5 mm) täckta av fibrin, dock ytliga
	3 = Djupt sår	Djupare sår i slemhinnan, slemhinnedefekter med upphöjda kanter.

Poäng sätts för mest uttalade fynd i vardera kategori och räknas sedan samman till en slutsumma (score).

[UCEIS-kalkylator](#)

[Till innehållsförteckning](#)

**Skopigradering enligt Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)**

Fynd	0 poäng	1 poäng	2 poäng	3 poäng
<b>Sår</b>	Inga	Aftösa < 0,5 cm	0,5–2 cm	> 2 cm
<b>Tarmyta med sår</b>	Ingen	< 10 %	10–30 %	> 30 %
<b>Inflammerad tarmyta</b>	Ingen	< 50 %	50–75 %	> 75 %
<b>Stenoser</b>	Ingen	Enkel passerbar	Multipla passerbara	Ej passerbar

Poäng sätts för vart och ett av segmenten **rektum, sigmoideum-descendens, transversum, ascendens** och **terminala ileum** och räknas sedan samman till en summa (score).

[SES-CD-kalkylator](#)

## 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-tarm-problematik. 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/pubertet 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.

## 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 10-30) kan 5-ASA behandling fungera som både remissionsframkallande och remissionsbevarande behandling.

För patienter som insjuknar med måttlig ulcerös kolit (läs PUCAI 35-60) förordas utöver 5-ASA även en inledande oral kortikosteroidkur (prednisolon eller budesonid).

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

Då kolitens framtida svårighetsgrad endast ibland låter sig bestämmas av den inledande symptombördan måste behandlingsintensiteten hos mångapatienter även vägledas av svar på insatta behandlingar. Utprovningsen 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 + TNF-blockerare).

Det saknas förvisso direkt jämförande (head to head-) studier mellan infliximab (iv) och adalimumab (sc) men samlad erfarenhet visar att den förra behandlingen har en betydligt kraftfullare anti-inflammatorisk effekt än den senare, vid både ulcerös kolit och Crohns sjukdom. En patient med IBD kan därför inte anses ha en behandlingssvikt mot TNF-blockerare förrän behandlingsförsök med infliximab prövats.

Vid kroniskt aktiv kolitsjukdom trots underhållsbehandling med tiopurin + infliximab bör behandlingsförsök med integrin-blockerare, interleukin-blockerare, Januskinas-hämmare (JAK-hämmare) eller sfingosin-1-fosfat-receptormodulerare (S1PR-modulerare) övervägas innan beslut tas om kolektomi.

### Trappstegsmodell för underhållsbehandlingen av barn och ungdomar med ulcerös kolit\*

<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Steg 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 5-ASA-preparat</li> </ul> </li> <li>● <b>Steg 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tiopurin</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Steg 3**</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TNF-blockerare</li> </ul> </li> <li>● <b>Steg 4***</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Integrinblockerare</li> <li>○ Interleukinblockerare</li> <li>○ JAK--hämmare</li> <li>○ Sfingosin-1-fosfat-receptormodulerare</li> </ul> </li> </ul>
--	---

\* 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 (TNF-blockerare) 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-blockerare, interleukin-blockerare, JAK-hämmare eller S1PR-modulerare 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 behandlingskur 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 metotrexat 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 TNF-blockerare. Adalimumab bedöms då kunna ges som monoterapi men vid val av infliximab som TNF-blockerare förordas inledande kombinationsbehandling med antimetabolit (tiopurin eller metotrexat) under ett halvår till ett år för att minska risken för sekundär terapivikt. TNF-blockerare behandlingen kan antas fungera både som remissionsframkallande behandling och som underhållsbehandling, men kombinerad behandling med TEN eller nutritionsstöd bör övervägas till patienter med undervikt och tillväxthämning.

Hos patienter med TNF-blockerar-resistent kronisk tarminflammation bör kombinationsbehandling övervägas även för adalimumab-behandlade patienter. Då infliximab har en betydligt kraftfullare anti-inflammatorisk effekt än adalimumab även vid Crohns sjukdom bör en patient inte anses ha en behandlingssvikt mot TNF-blockerare förrän behandlingsförsök med den förra prövats. Om patienterna inte heller svarar på kombinationen infliximab och antimetabolit bör behandlingsförsök med integrin-blockerare, interleukin-blockerare eller JAK--hämmare övervägas innan beslut tas om tarmresektion.

### Trappstegsmodell för underhållsbehandlingen av barn och ungdomar med Crohns sjukdom\*

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Steg-1:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Partiellt enteral nutrition (okomplicerad sjukdom med mild aktivitet)</li> <li>○ Tiopurin (okomplicerad sjukdom med måttlig aktivitet)</li> <li>○ Metotrexat (okomplicerad sjukdom med måttlig aktivitet)</li> <li>○ TNF-blockerare (komplicerad eller utbredd sjukdom eller måttlig till svår aktivitet)**</li> </ul> </li> <li>● Steg-2:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TNF-blockerare +Tiopurin (MTX)</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Steg-3:***               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Integrinblockerare</li> <li>○ Interleukinblockerare</li> <li>○ JAK--hämmare</li> </ul> </li> </ul> |
|---|---|

\* Inget av trappstegen vilar på föregåendebehandlingssteg.

\*\* Adalimumab eller infliximab. Om infliximab väljs bör inledande kombinationsbehandling med tiopurin eller metotrexat under 6-12 månader övervägas.

\*\*\* Ännu finns inga integrin-blockerare, interleukin-blockerare eller JAK--hämmare som är godkända för behandling av barn och ungdomar (<18 år).

## Livsstilsråd

Barn och ungdomar som insjuknat i Crohns sjukdom bör tidigt informeras om att rökning är en mycket stark riskfaktor för ett allvarigare sjukdomsförlopp (56).

Det finns visst stöd för att fysisk träning kan minska sjukdomsaktivitet och förbättra livskvalitet hos patienter med IBD (57-59).

## Nutritionsbehandling (60, 61)

### 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 dålig nutritionsstatus, viktförlust eller tillväxthämning kan även 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 och vid behov registrering, av kostintaget bör fortlöpande övervägas hos barn-ungdomar med tecken på malnutrition. [Nordiska näringsrekommendationerna](#) (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%, där 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.

## Remissionsframkallande behandling med total enteral nutrition vid Crohns sjukdom (53, 62, 63)

Med total enteral nutrition (TEN) menas att allt näringsintag sker via kompletta flytande näringsprodukter, via näringsdryck eller sondnäring.

TEN rekommenderas som förstahandsbehandling under 6-8 veckor vid aktiv mild till måttlig Crohns sjukdom. Särskilt för patienter i prepubertet/pubertet med avstannad vikt- och längdutveckling. TEN kan användas både vid sjukdomsdebut, vid senare skov och som tillägg vid otillräcklig effekt av läkemedelsbehandling.

TEN 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 TEN 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 TEN, se **bilaga** till vårdprogrammet om **Praktiska råd vid nutritionsbehandling med total enteral nutrition**.

## Underhållsbehandling med partiell enteral nutrition vid Crohns sjukdom (64, 65)

I studier där minst 50 % av energibehovet tillgodosätts av flytande kompletta näringsprodukter har partiell nutrition 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. Näringsdrycker kan övervägas för att främja nutritionen 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 kalcium- och D-vitaminbehov se stycke om [bentäthetsutveckling](#)).

## Annan kostbehandling och specialkost vid IBD

I dagsläget är det starkast vetenskaplig evidens för TEN, varför detta är förstahandsalternativet i nutritionsbehandling vid Crohns sjukdom.

Koster som Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) och Tasty&Healthy är exempel på intressanta dieter som kan bli aktuella vid framtida behandling vid Crohns sjukdom (66, 67). Det finns dock för närvarande inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att rekommendera en kostbehandling där specifika livsmedel eller livsmedelsgrupper exkluderas ur kosten hos patienter med etablerad IBD (68). Kostbehandlingens effekt bör alltid verifieras med objektiva sjukdomsbiomarkörer. Subjektiva bedömningar av måendet vid exkludering av olika livsmedel/livsmedelsgrupper kan öka risken för placeboeffekt i stället för verklig remission. IBD-patienter bör 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 (21, 52, 53, 69)

### Introduktion

Nedan redovisas läkemedel som med stöd av evidens och beprövad erfarenhet används för behandling av IBD. Uppräkning följer en kronologisk ordning där de äldsta utvecklade preparaten redovisas först. Många av de läkemedel som används vid IBD behandling är ännu inte godkända av läkemedelsmyndigheterna för behandling av pediatrik IBD varför vårdprogrammets rekommendationer ofta vilar på erfarenheter från behandling av vuxna IBD-patienter samt inom den pediatrika professionen ihopsamlade internationella erfarenheter.

Som pediatriker i Sverige har vi möjligheten att ordinera behandlingsförsök med läkemedel som inte har formellt pediatrikt godkännande till barn och ungdomar som inte svarat på eller förlorat effekt på godkända behandlingar. Beslut om insättande av icke godkända läkemedel bör som regel fattas efter minst tvåläkarbedömning. För icke godkända läkemedel bör utfallet utvärderas med noggrann skattning av sjukdomsaktivitet (symptom, biokemi och vid osäkert utfall även endoskopi) före och under behandlingsförsöket.

### Läkemedelsutveckling

Sulfasalazin började användas på 40-talet och var länge den enda vetenskapligt beprövade underhållsbehandlingen vid IBD. Aminosalicylatbehandling utgör fortsatt en hörnsten i behandlingen av ulcerös kolit men då sulfakomponenten förknippats med mindre nytta och mer biverkningar har mesalazin (5-ASA) med tiden kommit att bli den mest använda läkemedelsformen.

På 50-talet konstaterades att kortikosteroiderna hade en kraftfull antiinflammatorisk effekt vid IBD. Längre tids högdosbehandling med kortison visade sig dock ha svåra biverkningar och underhållsbehandlingsförsök med lägre doser visades inte leda till bibehållen remission.

I början av 80-talet visades att underhållsbehandling med tiopuriner minskade sjukdomsaktiviteten vid svår IBD. Samtidigt kunde man inom reumatologin visa på nyttan med metotrexat som underhållsbehandling vid reumatoid artrit. Då de doser som prövades var betydligt lägre än de som använts inom onkologin och transplantationsmedicinen, skapades termen immunmodulerande behandling i kontrast till de både preparatens traditionellt tillskrivna immunsupprimerande (eller cytostatiska) behandlingseffekt.

Den farmakologiska behandlingen har sedan millennieskiftet, då de första anti-inflammatoriska proteinbaserade läkemedlen introducerades, förändrats i grunden. Eftersom den aktiva substansen i dessa läkemedel har biologiskt ursprung (levande celler eller vävnad) skapades termen biologiska IBD-läkemedel och de har sedan kommit att undergrupperas utifrån vilka extracellulära proteiner de binder till. TNF-hämmarna har kommit att bli stommen i den farmakologiska behandlingen av barn och vuxna med svårare former av IBD. Under det senaste decenniet har även antikroppsläkemedel som blockerar integrin-receptorer respektive interleukin-receptorer godkänts för behandling av vuxna IBD-patienter. Under de senaste åren har IBD-terapiarsenalen även utökats med två klasser av lågmolekylära läkemedel som i kontrast till proteinläkemedlen utövar sin anti-inflammatoriska effekt genom att blockera intracellulära signalvägar, JAK-hämmare och S1PR-modulerare, som godkänts för behandling av vuxna IBD-patienter. Kliniska studier pågår för flera nya läkemedel varför vi kan anta att den farmakologiska IBD vertygslådan kommer att växa ytterligare under de närmaste åren.

## Läkemedelsnomenklatur

Läkemedelsnomenklaturen inom IBD präglas av historiska indelningar som med tiden kommit att bli otydliga. I vårdprogrammet har vi valt att benämna de tidigaste preparaten efter deras kemiska namn eller struktur: aminosalicylater och kortikosteroider. Senare behandlingar benämns efter deras verkningsmekanism: antimetaboliter, TNF-blockerare, integrinblockerare, interleukinblockerare, JAK-hämmare och S1PR-modulerare.

Det råder en viss begreppsförvirring, men i vårdprogrammet används termen immunmodulerande läkemedel som ett samlingsnamn för farmaka (utöver aminosalicylater och kortikosteroider) vars behandlingseffekt förklaras av att de dämpar immunförsvarets aktivitet. Förutom aminosalicylater, som främst utövar en lokal antiinflammatorisk effekt i tjocktarmsslimhinnan, betraktas övriga IBD-läkemedel som mer eller mindre systemiskt immunmodulerande/immunsupprimerande.

I tidigare versioner av vårdprogrammet har även försäljningsnamn av de olika läkemedlen redovisats men då marknaden de senaste åren har vuxit och utbudet förändras i snabb takt försöker vi framöver att begränsa oss till substansnamn. För förslag till vilka företagsprodukter som bör väljas hänvisar vi i första hand till respektive regions läkemedelskommitté.

## Jämförande värdering av läkemedlens effekter

Råden i vårdprogrammet kring läkemedelsbehandlingen vid pediatrik IBD utgår fortfarande till stora delar från den trappmodell som växte fram kring millennieskiftet då terapiarsenalen (aminosalicylater och antimetaboliter) utökades med även TNF-blockerare-preparaten. Modellen skapades utifrån värdering av läkemedlens effekter, biverkningar (kända och okända) och kostnader. Med tiden har TNF-blockerarna visats vara säkra och när patenten gick ut och biosimilarer introducerades kom behandlingskostnaderna att sjunka drastiskt. Även om trappmodellen till viss del finns kvar som grundstruktur även i denna version av vårdprogrammet är det en tydlig global trend under de senaste åren att TNF-blockerarna kommit att bli förstahandsval (med eller utan tillägg av antimetaboliter) vid påbörjande av immunmodulerande behandling hos många barn och ungdomar med måttlig till svår IBD.

Under det senaste decenniet har flera nya preparat godkänts för behandling av vuxna patienter med IBD (ännu har inga av dem godkänts för PIBD-patienter). Med ökad erfarenhet av de nya preparatens förtjänster, brister och risker och annalkande patentutgångar finns det anledning att tro att den nuvarande behandlingstrappan kommer att behöva ritas om under de närmaste åren (70).

Det finns få direkt jämförande studier (randomiserade head to head-studier) mellan olika läkemedelsbehandlingar vid IBD. Mest känd är SONIC-studien som 2010 visade att infliximab var klart bättre (klinisk och endoskopisk remission) än azatioprin vid behandling under ett halvår av vuxna patienter med Crohns sjukdom (71). Studien kunde också bevisa att kombinationsbehandling var något bättre än monobehandling med infliximab utan att för den skull ge upphov till flera biverkningar. I en senare studie med liknande design för patienter med ulcerös kolit kunde man visa liknande utfall: kombinationen azatioprin och infliximab slog infliximab som slog azatioprin (72). I VARSITY-studien från 2019 visades att vedolizumab hade väsentligen lika god remissionsframkallande effekt som adalimumab efter ett års behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit (73). SEAVUE-studien som publicerades 2022 kunde visa att ustekinumab hade jämförbar förmåga att framkalla remission som adalimumab vid behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom (74). Head to head studien SEQUENCE mellan interleukinblockerarna risankizumab och ustekinumab publicerades

2024 och visade att den selektiva IL-23 blockeraren (risankizumab) kunde försätta en något större andel av Crohn-patienterna i remission (75).

Det saknas direkt jämförande studier men förvärvat klinisk erfarenhet talar för att intravenös behandling med infliximab är mer potent vid svår IBD än subkutan behandling med adalimumab (76). Det saknas direkt jämförande studier men kvalitetsregisteruppföljning ger stöd för att ustekinumab har något bättre effekt än vedolizumab för vuxna patienter med Crohns sjukdom som sviktat på TNF-blockerare (77).

Även om studier visat att vissa immunmodulerande behandlingar kan förväntas försätta en något större andel av PIBD-poulationen i långvarig remission än konkurrenterna så bör vi ha i åtanke att kombinationen infliximab och azatioprin, som fortfarande verkar vara den kraftfullaste underhållsbehandlingen\* vi har att tillgå, bara kan förväntas försätta drygt hälften av alla barn och ungdomar med måttlig till svår IBD i remission. Det är förvisso glädjande att vi nu är utrustade med ytterligare immunmodulerande behandlingarna som var för sig verkar kunna bidra till att en stor andel av de patienter som sviktat på kombinationen TNF-blockerare och tiopurin så småningom ändå kan bli besvärsfria, men det är olyckligt att vi fortfarande saknar prediktiva biomarkörer (typ genetiska- eller cytokin-paneler) som på förhand kan vägleda vårt terapival och bespara patienterna från den ibland årslånga resan fram till en fungerande behandling (70).

\* Vad gäller remissionsinducerande IBD-behandling har ingen av de nya läkemedelsbehandlingarna försökt att utmana kortikosteroiderna även om det spekuleras i att JAK-hämmarna kanske är så snabbverkande och potenta att de i framtiden skulle kunna positioneras som ett steroidfritt behandlingsalternativ att använda vid större risk för akut kirurgisk behandling (70).

## Om kombinerad immunmodulerande behandling

Då den samlade förtroendet med immunmodulerande läkemedel ökar och då vi saknar läkemedel som förmår försätta alla IBD-patienter i remission har behandlingsförsök med kombinerad immunmodulerande behandling blivit allt vanligare. Fram till nyligen var de ovan nämnda TNF-blockerare versus azatioprin studierna de enda som haft en behandlingsarm med kombinationen av de båda jämförda preparaten. En mindre studie publicerade 2023 indikerade dock att kombinationen interleukin-23-blockad (guselkumab) och TNF-blockad (golimumab) hade något större förmåga att framkalla klinisk remission än de enskilda preparaten var för sig (78).

För övriga kombinationer finns endast observationella behandlingssammansättningar som i de flesta fall verkar stödja förhoppningarna om att medicinering med två immunmodulerande läkemedel har bättre remissionsframkallande effekt utan att för den skull uppenbart orsaka fler allvarliga biverkningar (79). Utöver tillägg av azatioprin verkar det finnas störst erfarenhet av immunmodulerande kombinationsbehandling med vedolizumab vars lokala verkan i tarmen förmodas minska risken för alltför kraftfull systemisk immunsuppression. Det finns dock än så länge mycket liten global erfarenhet av att kombinera de två - vad det verkar - mest potenta preparatgrupperna om JAK-hämmare och TNF-blockerare vid behandling av IBD (79).

## Aminosalicylater (80, 81)

### Introduktion

Aminosalicylaten sulfasalazin var det första läkemedlet som visades ha effekt vid IBD. Med tiden har det visats att den anti-inflammatoriska effekten av sulfasalazin främst förklaras av mesalazindelen i läkemedlet och att sulfadelen huvudsakligen är att betrakta som en bärarmolekyl. Då mesalazin (5-ASA) främst utövar sin anti-inflammatorisk effekt i tjocktarmsslemhinnan är moderna 5-ASA beredningar designade för att inte absorberas i tunntarmen. Rena 5-ASA-preparat är paketerade i tabletter eller granulat med skyddande höljen (pH-styrda eller tidsberoende) som gör att läkemedlet frisätts först när beredningarna når tjocktarmen. I likhet med sulfasalazin är aminosalicylaterna balsalazid och olsalazin prodroger som först vid spjälkning av tjocktarmens mikrobiota frisätter 5-ASA. Då upptaget av 5-ASA genom tjocktarmsslemhinnan till blodbanan är litet är medicinering med aminosalicylater att betrakta som lokalbehandling.

5-ASA har visats ha remissionsinducerande och remissionsbevarande effekt vid ulcerös kolit men aminosalicylaterna har inte någon bevisad effekt vid Crohns sjukdom.

### Biverkningar

5-ASA tolereras vanligen väl. Vanligast biverkan är huvudvärk som dock sällan blir så kraftig att behandlingen måste avbrytas. Då 5-ASA till större delen avgår med avföringen kan läkemedlet orsaka lösare tarmtömningar genom osmotisk diarré. 5-ASA-utlöst pankreatit förekommer men är sällsynt och brukar prompt gå tillbaka vid läkemedelsutsättning (men återkommer ofta vid nytt behandlingsförsök). Behandling med 5-ASA har i sällsynta fall kopplats till ökad risk för allvarlig [njursjukdom](#).

5-ASA kan i sällsynta fall framkalla sjukdomsbild som vid ett svårt kolitskov. Denna sjukdomsbild tillstöter oftast under första behandlingsmånaden och symptomförbättring brukar då ses redan några dagar efter utsättning av preparatet. Vid osäkerhet om orsakssambandet kan nytt behandlingsförsök provas, men om även då försämring tillstöter bör alla 5-ASA beredningar (även rektal behandling) undvikas.

Vid spjälkning av sulfasalazin i tjocktarmen frisätts även sulfa som till skillnad från 5-ASA till stor del absorberas genom tjocktarmsslemhinnan. Sulfa kan orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner och benmärgshämning men risken för dessa biverkningar är starkt kopplade till ålder och ses mycket sällan hos barn och ungdomar med IBD. Salazopyrin kan ge upphov till oligospermi (dock alltid reversibel) och bör därför inte ges till unga män som önskar bli fäder. Sulfasalazin kan hämma upptaget av folsyra varför samtida dagligt vitamintillskott förordas (1 mg) inom pediatriken.

Vare sig av olsalazin (två ihopsatta 5-ASA-molekyler) eller balsalazid (5-ASA kopplat till en bärarmolekylen (4-ABBA)) har associerats med ökad risk för biverkningar.

*Dosering***Rektal behandling med mesalazin (5-ASA) av proktit-sigmoidit (E1-E2)**

Substans*	Behandling av aktiv sjukdom och som underhållsbehandling
Mesalazin (5-ASA)	25-50 mg/kg/d, max 1 g/d.  Maxdos för sammanlagd oral och rektal behandling 6 g/d.

\* Stolpiller är effektiva för behandling av proktit (E1). För behandling av även sigmoidit (E2) krävs oftast rektalskum eller rektalsuspension. För behandling av mer utbredda koliter (E2-E4) krävs tillägg av per oral behandling.

**Oral behandling med sulfasalazin och mesalazin (5-ASA) av kolit (E2-E4)**

Substans	Behandling av aktiv sjukdom*	Underhållsbehandling*
Mesalazin (5-ASA)	60-80 mg/kg/d, max 5 g/d	50-70 mg/kg/d, max 5 g/d  Dosen bör ej vara under 40 mg/kg eller 2 g/d.
Sulfasalazin**	50-70 mg/kg/d, max 3 g/d	40-50 mg/kg/d, max 3 g/d

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

\*\* För att minska risken för biverkningar (främst huvudvärk) bör sulfasalazin sättas in stegvis; förslagsvis med en höjning av dosen 10–15 mg/kg/dygn var 4:e-7:e dygn.

*Praktisk hantering*

- Vid proktit (E1) har rektala 5-ASA-beredningar visats ha bättre effekt än per oral 5-ASA-behandling (eller rektal kortikosteroidbehandling).
- Vid extensiva koliter (E3-E4) har tillägg av rektal behandling visats ha bättre effekt än enbart oral 5-ASA-behandling.
- Perorala 5-ASA-preparat (gäller inte sulfasalazin) kan med fördel intas endast en gång per dygn
- Vid mild ulcerös kolit är 5-ASA -behandling ofta tillräcklig för att framkalla remission. Vid måttlig till svår ulcerös kolit behövs dock ofta en inledande parallell kortisonkur för att etablera remission.
- Sulfasalazin-behandling bör främst övervägas hos patienter med IBD-associerad artropati då preparatet visats vara verksamt även mot primär inflammatorisk ledsjukdom.
- Aminosalicylater har i studier på främst vuxna patienter inte visats ha någon effekt vid Crohns sjukdom. Inom pediatriken finns dock beprövad erfarenhet av behandling av kolon-Crohn med aminosalicylater. 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 är främst att betrakta som en lokalbehandling i tjocktarmen och är behäftade med

betydligt mindre allvarliga biverkningar än immunmodulerande läkemedel. Behandling med 5-ASA-preparat kan därför övervägas till patienter med milda till måttliga isolerade koliter även om de verkar vara orsakade av Crohns sjukdom snarare än ulcerös kolit.

- Nyttan av fortsatt 5-ASA-behandling hos patienter vars kolit är försatt i djup remission med immunmodulerande läkemedel är ifrågasatt. 5-ASA-behandling har dock kopplats till en skyddande effekt mot IBD-associerad kolorektal-cancer och ger mycket sällan upphov till allvarliga biverkningar (82). Vårdprogramgruppen gör bedömningen att det är rimligt att åtminstone de barn och ungdomar med ulcerös kolit som på längre sikt har ökad risk att utveckla kolorektal cancer (de med extensiv kolit (E3-E4), skleroserande kolangit eller ärftlig belastning), ordinerar fortsatt kombinerad underhållsbehandling med mesalazin.

## Kortikosteroider (83-87)

### *Introduktion*

På 50-talet visades att kortikosteroiden prednisolon kunde häva akuta skov av ulcerös kolit. Kortikosteroider är fortfarande de kraftfullaste och snabbast verkande anti-inflammatoriska läkemedlen vid behandling av svår både ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Längre tids behandling med kortikosteroider är dock associerat med allvarliga biverkningar och har inte heller visats kunna förebygga skov av tarmsjukdomarna varför underhållsbehandling med läkemedelsgruppen bör undvikas.

Inom pediatriken används fortfarande främst prednisolon för att framkalla snabb remission vid behandling av ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet och vid Crohns sjukdom med svår sjukdomsaktivitet.

Budesonid är ett nyare kortikosteroidläkemedel som till större delen (ca 90 %) inaktiveras vid sin första passage genom levern och preparatet utövar därför främst en lokal intestinal antiinflammatorisk effekt. Det kliniska tillslaget för budesonid är något långsammare än för prednisolon, men substansen ger mer sällan upphov till systemiska kortikosteroidbiverkningar. Budesonid kan övervägas som alternativ till prednisolon vid måttligt aktiv ulcerös kolit och som alternativ till flytande kostbehandling vid vid måttlig aktiv Crohns sjukdom.

Även om de flesta IBD-enterokoliter svarar på höga doser av kortikosteroider kommer sjukdomsaktiviteten oftast att återkomma vid nertrappning av behandlingen varför de flesta IBD-patienter under kuren kommer att behöva påbörja underhållsbehandling vägled av sjukdomsfenotyp, sjukdomsaktivitet och initialt svar på kortikosteroidbehandlingen.

### *Biverkningar*

Vid kortare kurer med måttligt höga kortikosteroiddoser upplever de flesta barn och ungdomar med IBD få biverkningar. Vid behandling med högre kortikosteroiddoser under längre tid kan biverkningar som sömnsvårigheter, humörsvängningar, viktuppgång, ansiktsvullnad, fingertremor och akne upptäda men de klingar vanligen av i takt med nertrappningen under kuren. Längre tids kortikosteroidexponering kan även orsaka övergående glest håravfall som då oftast uppträder någon månad efter avslutad kur.

Långvarig behandling eller upprepade behandlingkurer med kortikosteroider är också kopplad till påverkad längdtillväxt och lägre bentäthet (88).

För information om risken för infektioner vid steroid-behandling hänvisas till stycket om [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#).

### *Dosering och praktisk hantering*

#### Intravenösa kortikosteroid-preparat

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

#### Perorala kortikosteroid-preparat

- **Prednisolon**

Vid svår intestinal sjukdomsaktivitet krävs oftast inledande behandling i dos om 1,5-2 mg/kg/dygn (max 40-(60) mg/dygn), att ge som engångsdos på morgonen. Vid måttlig sjukdomsaktivitet räcker oftast dos om 0,5–1 mg/kg/dygn för att häva tarminflammationen. Nertrappning av prednisolondosen påbörjas tidigast efter en vecka under förutsättning att tydlig förbättring då uppnåtts. Vid utebliven klinisk förbättring efter två veckor bör dosökning övervägas (eller kompletterande behandling med immunmodulerande behandling med snabbt tillslag som infliximab eller JAK-hämmare). Nedtrappningen av prednisolondosen bör vägledas av målsättningen om bibehållet kliniskt svar - men brukar vanligen behöva utsträckas över 4–8 veckor. Som grund för den individualiserade nertrappning av prednisolonkuren kan följande grundråd tillämpas:

Om prednisolonbehandlingen inletts i dos över 30 mg per dygn kan den dagliga dosen oftast minskas med 10 mg per vecka. När dosen minskats till 30 mg föreslås långsammare nertrappning med minskning av den dagliga dosen med 5 mg per vecka. Vid långvarig kortikosteroidbehandling (sammanlagd kur om mer än tre månader) bör långsammare uttrappning övervägas när dosen minskats till 10 mg, med fortsatt minskning av den dagliga dosen med 2,5 mg per vecka, för att ge binjurebarken tid att återuppta kortisolproduktionen.

Om symptom på binjurebarkssvikt (trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, buksmärta och diarré) tillstöter under minskning av kortikosteroiddosen under fysiologisk nivå (motsvarar en prednisolondos om cirka 0,2 mg/kg/dygn) bör binjurebarkssvikt övervägas och uteslutas med analys av morgonnivå av kortisol i serum (att sedan värdera i samråd med endokrinolog).

- **Budesonid**

På marknaden finns budesonidberedningar med depotkapslar som löser ut den aktiva substansen i ileum och kolon ascendens (framtagna för behandling av främst Crohns sjukdom) respektive i kolon transversum och descendens (framtagna för behandling av främst ulcerös kolit). Jämförande studier med dessa beredningar har visat att den antiinflammatoriska effekten av 9 mg budesonid ungefär motsvarar den av 40 mg med prednisolon. Risken för binjurebarkspåverkan efter budesonidbehandling i denna dos verkar vara mycket liten, i genomförda vuxenstudier, varför direktutsättning oftast förordas, men inom pediatriken föreslås uttrappning över 2 till 4 veckor efter behandlingskurer som sträcker sig över mer än 8 veckor.

## Rektala kortikosteroid-beredningar

Vid ulcerös kolit kan kurer med rektala prednisolonberedningar (stolpiller, skum, klyσμα) eller budesonidberedningar (klyσμα, skum) övervägas vid behandling av proktiter och vänstersidiga koliter (E1-E2) som inte svarar på rektala 5-ASA-beredningar samt som kompletterande kur till peroral eller intravenös steroidbehandling vid behandling av utbredda (E3-E4) svåra koliter (S1) (89).

Behandlingskur med rektal kortikosteroider kan övervägas även vid mild till svårt aktiv Crohns sjukdom med dominerande vänstersidig kolitaktivitet.

Rektalt tillförda kortikosteroider resorberas till viss del genom kolorektalslemhinnan men risken för systembiverkningar är mindre än vid oral eller intravenös behandling.

## Antibiotika (53)

Antibiotika har tidigare använts för behandling av även luminal Crohns sjukdom men anses numer endast vara indicerad vid behandling av aktiv perianal fistelsjukdom och vid svår akut kolit. Till barn och ungdomar med perianal fistelsjukdom föreslås i första hand behandling med metronidazol då ciprofloxacin associerats med ökad risk för allvarliga bindvävsskador – biverkan har setts främst hos vuxna men läkemedelsmyndigheterna har gjort bedömningen att de potentiella riskerna vid behandling av barn och ungdomar förvisso är otillräckligt kartlagda [men inte försvarar längre tids behandling](#).

För antibiotikabehandling vid [akut svår kolit](#) se separat kapitel.

## Antimetaboliter

### Introduktion

Sedan åtminstone 80-talet finns bred erfarenhet av behandling med metotexat och tiopuriner mot immunmedierade sjukdomar inklusive IBD. Metotrexat och tiopurinerna utövar sin effekt genom att fungera som antimetaboliter (icke fungerande folsyra- respektive purin-analoger) vilket leder till minskad bildning av av främst vita blodkroppar och därmed en dämpning av immunfösvarets aktivitet. I nationella och internationella IBD-sammanhang benämns metotrexat och tiopurinerna ofta som immunmodulerare (immuno-modulators).

## Tiopuriner (90, 91)

### Introduktion

Tiopuriner hämmar syntesen av DNA vilket påverkar T-lymfocyternas funktion och framkallar 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 medan det i andra länder finns större erfarenhet av IBD-behandling med tiopurinerna merkaptopurin och tioguanin.

### Indikation

Som framgår av [behandlingstrappan för ulcerös kolit](#) ovan bör påbörjande av underhållsbehandling med tiopuriner övervägas redan vid insjuknandet hos patienter med måttlig till svårt aktiv kolit. Tiopurinbehandling bör även övervägas hos patienter med ulcerös kolit som trots 5-ASA medicinering inte kan avsluta kortikosteroid-kuren inom 3 månader, återinsjuknar i aktiv kolit (skov) inom 3 mån efter avslutad kortikosteroidkur eller tyngs av upprepade skov (läs >2 skov per år).

Vid Crohns sjukdom bör påbörjande av underhållsbehandling med tiopurin övervägas redan vid diagnos ([se behandlingstrappan för Crohns sjukdom](#)).

Tiopuriner används också som tillägg för att minska risken för utveckling av läkemedelsneutraliserande antikroppar mot TNF-blockerarna vid både ulcerös kolit och Crohns sjukdom (se stycket om [Monitorering av TNF-blockerar-behandling](#)).

#### *Biverkningar (92):*

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 tillstå även efter mångårig behandling. Den tiopurinutlösta pankreatiten kan i sällsynta fall vara allvarlig och då den inte är dosberoende bör läkemedelsbehandlingen avslutas omgående. Efter påvisad symptomgivande pankreatit kopplad till behandling med tiopuriner är det sällan försvarbart att pröva med annat preparat inom läkemedelsgruppen. Det har dock visats att ungefär hälften av de patienter som uppvisar amylas-stegring utan symptom vid insättning av azatioprin senare tolererar behandling med merkaptopurin (93)

Benmärgspåverkan är vanlig och avspeglar i viss mån den eftersträvansvärda effekten av läkemedlet. Vanligen ses sjunkande antal leukocyter (både lymfocyter och neutrofila granulocyter) 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 blodbilderna 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 muskelsmärk. Vid detta senare tillstånd, som kan mistas för en långdragen infektion, bör tiopuriner utsättas.

Om patienten insjuknar i mononukleos eller annan allvarlig infektion bör uppehåll i tiopurinbehandlingen om möjligt göras under några veckor (rekommendationen baserat på säkerhetstänkande – bekräftande studier saknas).

#### *Inför behandling*

Se [checklista inför start av immunmodulerande behandling](#).

#### *Dosering (94) (95)*

- **Azatioprin**

*Inledande dosering:* Vid normal TPMT-aktivitet (se nedan) 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. Azatioprin-dosen ges med fördel till kvällen då det illamående som ibland uppkommer några timmar efter läkemedelsintaget inte brukar påverka nattsömnen.

Den fortsatta doseringen bör sedan vägledas av bestämning av tiopurinmetabolitnivåerna (se nedan).

- **Merkaptopurin**

*Inledande dosering:* 1 mg/kg/dygn vid normal TPMT-aktivitet (se nedan). Den fortsatta doseringen bör sedan vägledas av bestämning av tiopurinmetabolitnivåerna (se nedan).

*Indikation:* Merkaptopurin bör främst övervägas vid biverkan av azatioprin (se ovan) och vid behov av flytande beredning till mindre barn.

*TPMT-bestämning:* TPMT är ett viktigt enzym vid metabolismen av tiopuriner i levern. Låg aktivitet av TPMT ökar risken för att medicinering med tiopuriner skall orsaka benmärgshämning. Bestämning av TPMT-aktiviteten skall därför alltid göras innan behandling med tiopurin inleds. Enzymaktiviteten (fenotypen) i blod förklaras huvudsakligen av uppsättningen av så kallade genetiska polymorfier i TPMT-genen (genotypen). Större delen av den svenska befolkningen uppvisar en homozygot uppsättning av polymorfier i TPMT-genen som är associerade med normal enzymaktivitet. Ungefär 10 procent i befolkningen i landet kan dock 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 **inte behandlas med tiopuriner**. Värdering av TPMT-aktiviteten, görs tillförlitligast med analys av både genotyp och fenotyp

*Koncentrationsbestämning av tiopurinmetaboliter:* Koncentrationen av tioguanidnukleotid (6-TGN) anses avspegla läkemedelsgruppens anti-inflammatoriska 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.

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 kan tillägg av allopurinol (50 mg om <30 kg, 100 mg om >30 kg) prövas då kombinationbehandlingen oftast leder till balanserade nivåer av tiopurinmetaboliterna. Innan tilläggsbehandling med allopurinol kan påbörjas måste dock tiopurindosen dessförinnan ha minskats med 2/3 under minst två veckor (96).

\* Riktvärden för terapeutiska intervall och toxiska nivåer av tiopurinmetaboliter varierar något mellan olika laboratorier men ESPGHAN föreslår grovt målbild om 6-TGN 235-450 och 6-MMP < 5700

#### *Monitorering*

*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 (92, 97). 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 förfinna tiopurin-doseringen (det tar cirka tre månader innan stabila nivåer av tiopurin-metaboliter infinner sig).

## **Metotrexat (98)**

### Introduktion

Metotrexat är en folsyra-analog som hämmar purinsyntesen vilket påverkar T-lymfocyternas funktion vilket anses kunna förklara preparatets immunmodulerande effekt. Metotrexats används främst inom reumatologin men preparatet har även visats ha en intestinal anti-inflammatorisk effekt hos många patienter med Crohns sjukdom. Det saknas dock stöd för att metotrexat skulle kunna ha någon dämpande effekt på tarminflammationen hos patienter med ulcerös kolit (99, 100). Metotrexat har ett långsamt tillslag varför full effekt av läkemedlet kan förväntas först 3 månader efter att behandlingen påbörjats.

### Indikation

- 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 TNF-blockerare vid både Crohns sjukdom och ulcerös kolit för att minska risken för utveckling av läkemedelsneutraliserande antikroppar mot TNF-blockerare (101) - se stycket om [Monitorering av TNF-blockerar-behandling](#).

\*Metotrexat har visat sig vara ett behandlingsalternativ för cirka 40 % av de pediatrika patienter med Crohns sjukdom som inte svarat på behandling med tiopuriner eller där tiopurin-intolerans utvecklats (102).

### 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](#).
- *Illamående och kräkningar* är vanlig biverkan som framför uppträder under dygnet efter behandling. Benägenheten att drabbas är beroende av individuell känslighet och dosering (högre dos ger mer illamående) och möjligen även av administrationsväg (*per os* då mer än subkutant). Alla barn och ungdomar som behandlas med metotrexate bör ges folsyra-tillskott (se dosering nedan) som visats minska risken för uppkomst av illamående (och leverpåverkan). Att förlägga metotrexatbehandlingen till natten minskar risken för begränsande illamående. De som ändå drabbas av illamående bör frikostigt behandlas med antiemetika (t.ex. ondansetron, givet peroralt enligt dosering i FASS en timma före metotrexat-injektion) (103). Antiemetika bör förskrivas skyndsamt om patienten utvecklar illamående då erfarenheten är att besvären inte går över utan snarare tilltar om det inte behandlas omgående.
- *Leverpåverkan*. Tillfälliga stegringar av levertransaminaser ses hos 10–30 % av barnen som behandlas med metotrexat (104). 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 kan metotrexat oftast återinsätts i möjligen något reducerad dos.

Allvarlig leverfibros hos barn orsakad av metotrexat är en mycket ovanlig biverkan. Vid långvarig metotrexatbehandling med kvarstående lätt stegrade levervärden kan fibroskontroll med elastografi övervägas (105).

- *Lungpåverkan.* Toxiska effekter på lungan så som pneumonit är en mycket ovanlig biverkan som inte har beskrivits hos barn med Crohns sjukdom (53).
- Långvariga smärtsamma sår i munslemhinnan är en ovanlig biverkan av metotrexat och leder oftast till att behandlingen måste avslutas.
- Benmärgshämning kan förekomma vid behandling med metotrexat men ses mycket sällan hos barn och ungdomar.
- *Teratogena effekter.* Metotrexat kan leda till fosterskada och preparatet skall inte ges till ungdomar som planerar/riskerar att bli gravida. 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. Metotrexat skall sättas ut minst 3 månader innan planerad graviditet ([se SGF:s riktlinje om fertilitet, graviditet och amning vid inflammatorisk tarmsjukdom](#)). Metotrexat är hos män associerat med försämrad spermiekvalitet och nedsatt fruktsamhet under behandling men inte till ökad risk för fosterskador. Tidigare metotrexatbehandling har inte visats ha någon långtidseffekt på gonadfunktion eller fertilitet hos vare sig kvinnor eller män.

#### *Kommunikation med patient inför behandling:*

- Informera ungdomar om att metotrexat vid graviditet kan leda till fosterskada. Viktigt med preventivmedel!
- Informera om att kombinationen alkohol och metotrexat ökar risken för leverskada.

#### *Inför behandling*

Se [checklista inför start av immunmodulerande behandling](#).

#### *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. Peroral tillförsel kan dock prövas hos patienter vars tarmsjukdom är försatt i stabil remission. Biotillgängligheten av peroralt givet metotrexat har visat sig bättre om tabletten ges på fastande mage.

#### *Dosering*

Inled metotrexatbehandlingen i dos om 15 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta (max 25 mg) som ges subkutant en gång i veckan. När stabil remission uppnåts kan man efter några månader pröva att sänka underhållsdosen till 10 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta/vecka subkutant (max 15 mg). Om stabil remissionen kan upprätthållas även med denna lägre dos kan övergång till peroralt behandlingsförsök övervägas (98).

För att motverka bildning av neutraliserande antikroppar vid TNF-blockerare-terapi kan metotrexat ges peroralt i en dos om 10 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta. Vid sådan lågdosbehandling kan man dock inte förvänta sig att metotrexat har någon egen betydande anti-inflammatorisk effekt.

*Folsyra-tillskott:* Metotrexat är en folsyraantagonist. Tillskott av folsyra bör ges för att motverka illamående och förebygga biverkningar från tarm, lever och benmärg. Den rekommenderade doseringen är 5 mg som ges som en engångsdos ett dygn efter given metotrexat-dos (106).

#### *Monitorering*

Under behandling med metotrexat rekommenderas laboratoriekontroll i samma frekvens som vid tiopurin-behandling med blodprover vecka 2, 4, 8 och 12 och sedan var tredje månad under första året efter diagnos och därefter var fjärde månad. Provtagningspaketet föreslås omfatta blod-, lever- och njursstatus.

## Biologiska läkemedel

### *Introduktion*

Den biologiska IBD-läkemedelsarsenalen omfattar TNF-blockerare, integrinblockerare och interleukinblockerare.

### TNF-blockerare

#### *Introduktion*

Tumörnekrosfaktor (TNF) är en inflammationsframkallande cytokin. Med rekombinant-teknik har antikroppar riktade mot TNF framställts. TNF-blockerarna utgör första generationens biologiska immunmodulerande läkemedel.

#### *Indikation*

I Sverige finns tre TNF-blockerare godkända för behandling av barn med IBD: Infliximab givet som intravenös infusion godkändes 2007 för pediatrik Crohns sjukdom (107) och 2012 för pediatrik ulcerös kolit (108). Adalimumab givet som subkutan injektion godkändes 2012 för pediatrik Crohns sjukdom (109) och 2020 för pediatrik ulcerös kolit (110). Golimumab godkändes 2025 för pediatrik ulcerös kolit (111).

TNF-blockerarna används i behandlingen av flera andra immunmedierade sjukdomar (inklusive reumatiska ledsjukdomar) för både vuxna och barn.

#### *Biverkningar*

Vid behandling med TNF-blockerare uppträder inte sällan hudbiverkningar som torr hud, eksem och dermatiter vilka dock oftast kan behandlas väl med lokal behandling utan att TNF-blockerarna behöver avslutas.

För information om allvarigare risker vid immunmodulerande behandling hänvisas till styckena om [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#) och [Risk för cancer vid IBD](#).

#### *Inför behandling*

Innan behandling med anti-TNF påbörjas skall man försäkra sig om att eventuella abscesser är dränerade för att minska risken för septisk infektion.

Se [checklista inför start av immunmodulerande behandling](#).

#### *Dosering och genomförande av behandling*

## Infliximab

Traditionellt har vid pediatrik ulcerös kolit och Crohns sjukdom förordats induktionsbehandling i dos om 5–10 mg/kg iv givet vecka 0, 2, 6 och därefter underhållsbehandling om 5–10 mg/kg iv var 4–8:e vecka. Nyare data talar för att de flesta barn och ungdomar med IBD bör ges induktionsbehandlingen i dos om 10 mg/kg. Underhålls-dosen och -dosintervallet bör sedan anpassas med ledning av behandlingssvar och dalvärdesbestämningar (se *Monitorering av TNF-blockerare-behandling* nedan) (52). Notera att det vid behandling av svårt sjuk patient (oftast övergående) kan krävas infusionsbehandling i såväl högre dos än 10 mg/kg som tätare infusionsintervall än var fjärde vecka.

För Rescuebehandling se kapitlet om [Akut svår kolit](#).

Infliximab bör ses som första linjens TNF-blockerare för patienter med UC (då adalimumab verkar vara mindre effektiv på denna indikation) (52)

Infliximab bör kombineras med tiopuriner eller metotrexat för att minska risken för antikropps bildning mot läkemedlet. En lägre dos azatioprin (1–1,5 mg/kg/dag) kan då användas. För metotrexat finns viss evidens för att en per oral dos om 10 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta har likvärdig antikropps-förebyggande effekt. Man kan sedan överväga att avsluta tiopurin- och metotrexat-behandlingen efter minst sex månader förutsatt att patienterna då är försatt i remission (endoskopisk och/eller avföringsbiokemisk) (52).

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 terapivikt på infliximab-behandling (112).

Då stabil remission uppnåtts bör man med ledning av klinik, biokemi och dalvärde överväga att försöka 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 och patienten är försatt i remission (113).

Infusionsreaktioner förekommer vid infliximab-behandling varför beredskap att snabbt ge adrenalin intramuskulärt måste finnas. Meta-analys har inte kunnat påvisa någon skyddande effekt för infusionsreaktioner av premedicinering med antihistamin eller steroider (114). Snabbare infusionstakt (≤ 1 timme) av infliximab har inte visats ge fler infusionsreaktioner än långsammare infusionstakt (115).

Infliximab för subcutan tillförsel finns godkänt i Svrige för behandling av vuxna. I ESPGHAN:s UC-riktlinjer från 2025 föreslås att barn och ungdomar >40 kg kan ges induktionsbehandling i form av en injektion om 120 mg en gång i veckan i fyra veckor följt av underhållsbehandling om utglersning till injektioner vartannan vecka. Kombinationsbehandling med tiopurin verkar vid subkutan behandling med infliximab inte leda till bättre effekt eller minskad risk för antikroppsutveckling (52).

## Adalimumab

Vid både Crohns sjukdom och ulcerös kolit föreslås att barn och ungdomar >40 kg ges en subcutan startdos om 160 mg följt av 80 mg efter två veckor och därefter påbörjas underhållsbehandling om 40 mg varannan vecka (52, 53).

För barn <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).

Underhålls-dosen och -dosintervallet bör sedan avpassas med ledning av behandlingssvar och dalvärdesbestämningar (se *Monitorering av TNF-blockerare-behandling* nedan). Notera att patienter med ulcerös kolit inte sällan beöver högre och tätare underhållsbehandlingdos än vad som krävs för patienter med Crohns sjukdom.

Om adalimumabinjektionerna kan ges så gles som en gång i månaden talar viss erfarenhet för att utsättningsförsök av adalimumab kan övervägas (124).

Risken för utveckling av läkemedelsneutraliserande antikroppar är så liten vid injektionsbehandling med adalimumab att rutinmässig initial kombinationsbehandling med tiopurin eller metotrexat inte rekommenderas.

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

### Golimumab

För barn med ulcerös kolit över 2 år som väger >15 kg - <40 kg rekommenderas inledande subkutan dos om 100 mg, följt av 50 mg vecka 2 och därefter underhållsbehandling om 50 mg var 4:e vecka. För barn och ungdomar som väger >40 kg rekommenderas inledande subkutan dos om 200 mg, följt av 100 mg vecka 2 och därefter underhållsbehandling om 100 mg var 4:e vecka.

#### *Praktisk hantering*

Golimumab ges subcutant och någon risk för anafylaxi föreligger inte.

#### *Monitorering av TNF-blockerare-behandling (52, 53)*

Hos patienter med svår akut kolitsjukdom kan dalnivåbestämning övervägas under induktionsbehandlingen då infliximabnivåer >25 µg/mL inför dos 2 och >15 µg/mL inför dos 3 har associerats med bättre behandlingsutfall.

För att vägleda underhållsbehandlingen med anti-TNF föreslås dalnivåbestämningen inför den andra underhållsdosen. För underhållsbehandling rekommenderar ESPGHAN-ECCO att dalnivån av infliximab bör ligga >8 µg/mL och av adalimumab >12 µg/mL. Det finns ännu inte några internationellt accepterade rekommendationer om eftersträvansvärda dalvärdesnivåer av golimumab vid behandling av pediatrik ulcerös kolit.

För patienter med aktiv perianal fistelsjukdom bör förmodligen betydligt högre dalnivå eftersträvas ESPGHAN föreslår dalvärde >12,5 µg/mL för infliximab och >15 µg/mL för adalimumab men NASPGHAN påpekar i sin rekommendation att högre dalnivåer än så (>20 µg/mL) bör eftersträvas vid svårare fall av perianal sjukdom (116).

TNF-blockerarna 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.

Dalvärdebestämning bör även utföras vid symptom eller tecken på terapivikt för att klargöra om svikten beror på otillräcklig dosering av läkemedlet eller terapiresistens. Om patienten vid utvärdering efter 12 veckor inte svarat på behandling med TNF-blockerare trots tillfredsställande nivåer av läkemedlet bör utfallet klassificeras som en primär terapivikt.

Om låga nivåer av läkemedlet uppmäts kan terapivikten förklaras av suboptimal dosering (åtgärdas med ökad dos eller minskat intervall) eller uppkomst av neutraliserande läkemedelsantikroppar (Anti Drug Antibodies (ADA)). 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 terapivikt.

## Integrinblockerare (117)

### *Introduktion*

Integriner är en grupp av proteiner som bland annat återfinns i cellmembranet på cirkulerande lymfocyter. Genom riktad blockad av en viss sorts integrinmolekyl kan de aktiverade ymfocyternas infästning i kärlepitelet förhindras och därmed deras utvandring till olika organsystem. Den första godkända integrinblockeraren var natalizumab som riktade sig mot integrin  $\alpha 4\beta 1$  och integrin  $\alpha 4\beta 7$  och därmed gav upphov till immunsuppression i både centrala nervsystemet och tarmslemhinnan. Natalizumab är i USA godkänt för behandling av multipel skleros (2004) och Crohns sjukdom (2008) men europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har aldrig tillstyrkt den senare indikationen på grund av den ökade risken för CNS-infektioner med preparatet. Vedolizumab är den enda godkända representanten för andra generationens integrinblockerare och verkar genom sin riktade blockad endast förhindra lymfocytmigrationen till tarmslemhinnan.

### Vedolizumab

Vedolizumab är en human IgG1-monoklonal antikropp som selektivt binder till integrin  $\alpha 4\beta 7$ .

### *Indikation*

Vedolizumab godkändes 2014 för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit (118, 119).

### *Biverkningar och försiktighet*

Vuxna patienter som behandlas med integrinblockerare har en ökad risk att drabbas av lindriga till måttliga infektioner i luftvägar och urinvägar.

Det saknas ännu regelrätta läkemedelsstudier av vedolizumabbehandling för barn och ungdomar med IBD men sammanställning av pediatrika erfarenheter talar för att preparatet även inom denna åldersgrupp har god effekt och några nya signaler om risk för allvarliga biverkningar har inte framkommit (de vanligaste rapporterade pediatrika biverkningarna är huvudvärk, muskelvärk och feber) (120).

För information om allvarigare risker vid immunmodulerande behandling hänvisas till styckena om [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#) och [Risk för cancer vid IBD](#).

#### *Inför behandling*

Se [checklista inför start av immunmodulerande behandling](#).

#### *Dosering inom vuxensjukvården*

Vedolizumab ges intravenöst i fast dos om 300 mg vecka 0, 2 och 6 och därefter var åttonde vecka.

Hösten 2020 godkändes Entyvio även för subcutant bruk. I godkännandestudien visades att underhållsbehandling med subkutan injektionsbehandling (108 mg varannan vecka) hade lika god remissionsbevarande effekt som intravenös infusionsbehandling (300 mg var åttonde vecka) under ett år bland vuxna patienter med ulcerös kolit (121).

#### *Dosering inom barnsjukvården:*

Till barn <30 kg föreslås induktionsbehandlingen om 200 mg/m<sup>2</sup> alternativt 10 mg/kg (max 300 mg) intravenöst vecka 0, 2 och 6 och därefter intravenös underhållsbehandling var åttonde vecka (52).

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

#### *Utvärdering:*

Vedolizumab har en relativt långsam anslagseffekt och bör utvärderas först efter tre intravenösa infusioner (vecka 14). För patienter som har ett visst men otillräckligt svar på vedolizumab kan förtätad behandling ner till var 4:e vecka övervägas (122).

Dalnivåer av vedolizumab kan analyseras inom rutinsjukvård men ännu saknas internationellt accepterade målnivåer (123). Det finns dock visst vetenskapligt stöd för att man hos barn och ungdomar med IBD bör sträva efter ett dalvärde  $\geq 12$  µg/ml (116).

#### *Praktisk hantering*

Infusionsreaktioner är sällsynta även vid intravenös behandling men beredskap att ge adrenalininjektion ska finnas.

## **Interleukin-blockerare (124)**

#### *Introduktion*

Blockad av både interleukin (IL) -12 och -23 med monoklonala antikroppar riktade mot cytokinsubenheten p40 har visats ha en gynnsam inflammationsdämpande effekt vid flera immunmedierade sjukdomar. Senare prekliniska studier har visat att den terapeutiska effekten av den kombinerade IL-blockaden främst verkar kunna förklaras av IL-23-blockaden. IL-23 stimulerar Th17 celler vilket leder till frisättning av flera pro-inflammatoriska cytokiner genom aktivering av bland annat den intracellulära JAK-STAT signalvägen. Cytokinet IL-23 har två subenheter: p40 som är gemensam med IL-12 och p19 som är unik för IL-23. Den andra generationens interleukinblockerare riktar sig mot cytokinsubenheten p19-enhet och utövar därigenom en selektiv IL-23-blockad.

För närvarande finns det fyra interleukinblockerarepreparat som är godkända för behandling av vuxna patienter med IBD. Ustekinumab är en kombinerad IL-12 och IL-23-blockerare medan risankizumab, mirikizumab och guselkumab är rena IL-23 blockerare.

#### *Biverkningar och försiktighet*

Bland vuxna IBD-patienter som behandlas med interleukinblockerare är övre luftvägsinfektioner, huvudvärk och hudutslag tämligen vanliga biverkningar.

Vid sammanställning av pediatrika erfarenheter av ustekinumabbehandling har det inte framkommit några nya signaler om risk för allvarliga biverkningar (137).

Vid säkerhetsuppföljning har inte framkommit några signaler som talar för att behandling med IL-23-blockerare skulle vara associerad med ökad (eller tydligt minskad) risk för allvarigare biverkningar än de som tidigare kopplats till behandling med IL-12 o -23-blockerare (ustekinumab).

För information om allvarigare risker vid immunmodulerande behandling hänvisas till styckena om [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#) och [Risk för cancer vid IBD](#).

#### *Inför behandling*

Se [checklista inför start av immunmodulerande behandling](#).

#### **Ustekinumab**

Ustekinumab är en human IgG1 monoklonal antikropp som binder till p40-subenheterna på både IL-12 och IL-23.

#### *Indikation*

Ustekinumab godkändes 2016 för behandling av vuxna patienter (>18 år) med måttlig till svår Crohns sjukdom och fick 2025 även [pediatriskt godkännade på denna indikation i Europa](#) för patienter som väger över 40 kg (125).

Ustekinumab godkändes 2019 för behandling av vuxna patienter (>18 år) med måttlig till svår ulcerös kolit (126).

Ustekinumab godkändes 2009 för behandling av vuxna med svår plack-psoriasis och godkändes på denna indikation för ungdomar 2017 och för barn (>6 års ålder) 2020.

Ustekinumab är även godkänt för behandling av psoriasisartrit men har inte kunnat visas ha kliniskt betydande effekt vid reumatoid artrit.

#### *Dosering inom vuxensjukvården (och för barn och ungdomar >40 kg med Crohns sjukdom)*

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

- $\geq 40$  till  $\leq 55$  kg            260 mg            (2 flaskor)
- $> 55$  kg till  $\leq 85$  kg            390 mg            (3 flaskor)
- $> 85$  kg                            520 mg            (4 flaskor)

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 vecka visats återställa terapivar hos en majoritet av patienterna (127).

#### *Dosering inom barnsjukvården för barn och ungdomar med ulcerös colit >40 kg*

Förvärvat pediatrik erfarenhet talar för att barn och ungdomar med ulcerös colit som väger  $\geq 40$  kg kan behandlas enligt induktions- och underhålls-instruktionerna ovan för patienter  $\geq 40$  kg med Crohns sjukdom (128)

#### *Dosering inom barnsjukvården för barn och ungdomar med Crohns sjukdom eller ulcerös colit som väger <40 kg*

Med ledning av samlade pediatrika erfarenheter föreslås att ustekinumab-behandling till barn och ungdomar med IBD som väger <40 kg inleds med infusion i dos om 6 mg/kg (dosen avrundas till närmaste multipel av 130 mg (1 flaska) och att doseringen för de efterföljande injektionerna justeras efter individens kroppsytta (relaterat till att en vuxen standardperson har en yta om 1,73 m<sup>2</sup>) och anpassas till de förfyllda sprutorna/pennorna om 45 mg eller 90 mg.

Då barn har snabbare omsättning av biologiska läkemedel föreslås att den subcutana underhållsbehandlingen påbörjas redan sex veckor efter induktionsbehandlingen (53).

#### *Utvärdering*

Behandlingsförsöket bör utvärderas efter två givna doser (vecka 12-16). Patienter som svarat på behandling kan därefter doseras var 4:e vecka till var 12:e vecka med ledning av behandlingsrespons och dalvärden (129).

Det finns visst vetenskapligt stöd för att man vid underhållsbehandling av vuxna IBD-patienter bör sträva efter ett dalvärde av ustekinumab mellan 1- 3  $\mu\text{g/mL}$  (130) men senare pediatrika sammanställningar talar för att dalvärden  $>4$  är kopplat till än bättre respons (116).

Det viss erfarenhet inom vuxengastroenterologin av att upprepad intravenös induktionsdos kan återställa terapivar hos-IBD patienter som med tiden förlorat sin respons på ustekinumab (131).

#### *Praktisk hantering*

Risken för anafylaktisk reaktion vid den inledande infusionen är mycket liten men beredskap att ge adrenalin skall finnas.

Vid subcutana injektioner med ustekinumab bedöms inte någon risk för anafylaxi föreligga.

#### **Risankizumab**

Risankizumab är en human IgG1 monoklonal antikropp som binder till p19-subenheten på IL-23.

#### *Indikation*

Risankizumab godkännes 2022 för behandling av äldre ungdomar (>16 år) och vuxna patienter med måttlig-svår Crohns sjukdom (132) och 2024 för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår ulcerös colit (133) .

Risankizumab godkändes 2019 för behandling av vuxna patienter med psoriasis och har därefter även godkänts för behandling av vuxna med psoriasisartrit.

### *Dosering inom vuxensjukvården*

För patienter med Crohns sjukdom rekommenderas inledande induktionsbehandling om 600 mg som intravenös infusion att ge vecka 0, 4 och 8.

För patienter med ulcerös colit rekommenderas inledande induktionsbehandling om 1200 mg som intravenös infusion att ge vecka 0, 4 och 8.

Behandlingsutfallet utvärderas vecka 12 och för de som svarat rekommenderas underhållsbehandling om 180 mg eller 360 mg (lägsta möjliga underhållsdos bör eftersträvas) som subkutan injektion var 8:e vecka.

### *Dosering inom barnsjukvården*

Säkerhets- och effektstudier för risankizumab vid behandling av Crohns sjukdom eller ulcerös kolit hos barn och ungdomar (>16 för CD, >18 för UC) har ännu inte genomförts. Inga data finns ännu publicerade om samlade pediatrika erfarenheter av behandling av barn och yngre ungdomar med IBD.

Om behandling försök med risankizumab av barn och yngre ungdomar med Crohns sjukdom ändå övervägs föreslås att behandlingsdosen justeras utifrån patientens kroppsytta.

### *Praktisk hantering*

Anafylaktiska reaktioner vid de inledande infusionerna verkar vara mycket sällsynta men beredskap att ge adrenalin skall finnas.

### *Särskild föriktighet*

Då leverpåverkan beskrivits under behandling med risankizumab förordas kontroll av leverstatus månatligen under induktionsbehandlingen och därefter var fjärde månad.

### **Mirikizumab**

Mirikizumab är en human IgG1 monoklonal antikropp som binder till p19-subenheten på IL-23.

### *Indikation*

Mirikizumab godkändes 2023 för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår ulcerös kolit (134) och 2025 för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår Crohns sjukdom (135).

### *Dosering inom vuxensjukvården*

#### *Induktionsbehandling*

Vid både ulcerös colit och Crohns sjukdom rekommenderas 3 doser om 300 mg ges som intravenös infusion vecka 0, 4, 8. Vid partiell respons vecka 12 kan man överväga att förlänga induktionskuren med ytterligare tre intravenösa doser med fyra veckor mellanrum men om inte heller då kan påvisas något tydligt svar bör behandlingsförsöket avslutas.

#### *Underhållsbehandling*

För patienter med ulcerös kolit som svarat på induktionsbehandlingen förordas underhållsbehandling med subcutana injektioner om 200 mg var 4:e vecka från vecka 12.

För patienter med Crohns sjukdom som svarat på induktionsbehandlingen förordas underhållsbehandling med subcutana injektioner om 300 mg var 4:e vecka.

#### *Dosering inom barnsjukvården*

Säkerhets- och effektstudier för mirikizumab vid behandling av ulcerös kolit hos barn och ungdomar (<16 år) har ännu inte genomförts. Inga data finns ännu publicerade om erfarenheter av behandling av barn och yngre ungdomar (<16 år) med Crohns sjukdom.

Om behandlingförsök med mirikizumab av barn och yngre ungdomar med ulcerös ändå övervägs föreslås att behandlingsdosen justeras utifrån patientens kroppsytta.

#### *Praktisk hantering*

Anafylaktiska reaktioner vid de inledande infusionerna verkar vara mycket sällsynta men beredskap att ge adrenalin skall finnas.

#### *Särskild försiktighet*

Då leverpåverkan beskrivits under behandling med mirikizumab förordas kontroll av leverstatus månatligen under induktionsbehandlingen och därefter var fjärde månad.

### Guselkumab

Guselkumab är en human IgG1 monoklonal antikropp som binder till p19-subenheten på IL-23.

#### *Indikation*

Guselkumab godkändes för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår ulcerös kolit 2024 och för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår Crohns sjukdom 2025 (136, 137).

Guselkumab godkändes 2017 för behandling av vuxna patienter med psoriasis och har därefter även godkänts för behandling av vuxna med psoriasisartrit.

#### *Dosering inom vuxensjukvården*

Induktionsbehandling vid ulcerös colit och Crohns sjukdom

För induktionsbehandling finns två behandlingsalternativ; antingen ges guselkumab som intravenös infusion om 200 mg vecka 0, vecka 4 och vecka 8 eller som subkutan injektion om 400 mg vecka 0, vecka 4 och vecka 8.

Underhållsbehandling vid ulcerös colit och Crohns sjukdom

Efter avslutad induktionsdosbehandling är den rekommenderade underhållsdosen 100 mg med början vecka 16, administrerat genom subkutan injektion var 8:e vecka.

För patienter som enligt klinisk bedömning inte uppvisar tillräcklig terapeutisk nytta av induktionsbehandlingen, kan en underhållsdos på 200 mg administrerad genom subkutan injektion med början vecka 12 och därefter var 4:e vecka övervägas.

#### *Dosering inom barnsjukvården*

Säkerhets- och effekt-studier för guselkumab vid behandling av ulcerös kolit och Crohns sjukdom hos barn och ungdomar har ännu inte genomförts. Inga data finns ännu publicerade om erfarenheter av behandling med guselkumab av barn och ungdomar med ulcerös colit eller Crohns sjukdom.

Om behandling försök med guselkumab av barn och yngre ungdomar med ulcerös colit eller Crohns sjukdom ändå övervägs bör behandlingsdosen förslagsvis justeras utifrån patientens kroppsyta.

#### *Praktisk hantering*

Anafylaktiska reaktioner vid de inledande infusionerna med guselkumab verkar vara mycket sällsynta men beredskap att ge adrenalin skall finnas.

#### *Särskild försiktighet*

Då leverpåverkan beskrivits under behandling med guselkumab förordas kontroll av leverstatus månatligen under induktionsbehandlingen och därefter var fjärde månad.

## Nya småmolekylläkemedel

### JAK-hämmare

#### *Introduktion*

Janus-kinaser (JAK) är en enzymfamilj av intracellulärt verksamma tyrosinkinaser (JAK1, JAK2, JAK3 och TYK2), som aktiverar den så kallade JAK-STAT signalvägen mellan cellvägg och cellkärna.

JAK-hämmare är klassiska småmolekyl-läkemedel (de är inte proteinläkemedel) som genom sin breda signalvägspåverkan minskar syntesen av flera olika proinflammatoriska cytokiner.

JAK-hämmarna har visat ha effekt vid flera olika inflammatoriska sjukdomstillstånd.

För närvarande finns det tre JAK-hämmare som är godkända för behandling av vuxna patienter med IBD: tofacitinib (ulcerös kolit), filgotinib (ulcerös kolit) och upadacitinib (både ulcerös kolit och Crohns sjukdom).

#### *Biverkningar och försiktighet*

Patienter som behandlas med JAK-hämmare verkar något oftare besväras av luftvägsinfektioner och verkar något oftare tyngas av huvudvärk och hudutslag. Bland vuxna patienter som behandlas med JAK-hämmare har en dosberoende ökad risk för herpes zoster noterats.

Hos vuxna patienter har tofacitinib-behandling kopplats till ökad risk för venös (djup ventrombos och lungemboli) och arteriell (hjärtinfarkt) kärlsjukdom och läkemedelsmyndigheterna avråder därför från JAK-hämmarbehandling av äldre patienter (>65 år) och av patienter med riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom.

JAK-hämmare kan ha teratogena effekter och preparatet skall inte ges till ungdomar som planerar/riskerar att bli gravida. 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. JAK-hämmare skall sättas ut minst 3 månader innan planerad graviditet (se SGF:s riktlinje om fertilitet, graviditet och amning vid inflammatorisk tarmsjukdom).

Det finns förhoppningar om att senare mer selektiva JAK-hämmare skall ha färre biverkningar, men [EMA gjorde 2023 bedömningen att alla JAK-hämmare tills vidare bör betraktas ha liknande biverkningsprofil.](#)

För ytterligare information om allvarigare risker vid immunmodulerande behandling hänvisas till styckena om [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#) och [Risk för cancer vid IBD](#).

#### *Inför behandling*

Se [checklista inför start av immunmodulerande behandling](#).

Behandling med JAK-hämmare kan ge upphov till dosberoende benmärgs- och leverpåverkan varför kontroll av blod- och leverstatus förordas inför behandling, efter induktionsbehandling (8-12 veckor) och därefter var 3:e månad. Då JAK-hämmarna också kan påverka kolesterolvärden förordas även regelbunden kontroll av blodfetter hos vuxna patienter.

JAK- hämmarna är potenta immunsupprimerande läkemedel och tills vidare avråds från att kombinera dessa med andra immunmodulerande läkemedel vid behandling av patienter med IBD. Inom reumatologin anses dock kombinerad immunmodulering med JAK-hämmare och metotrexat inte vara associerad med betydande ökad risk för cancer eller allvarliga opportunistiska infektioner.

Tofacitinib och upadacitinib metaboliseras båda via cytokrom P450 3A4 och dosjustering (halvering) rekommenderas därför vid samtidigt behandling med andra läkemedel som hämmar detta enzymssystem.

#### **Tofacitinib**

Tofacitinib är en första generationens JAK-hämmare som binder brett till JAK1-3.

#### *Indikation*

Tofacitinib godkändes 2018 för behandling av vuxna patienter med måttlig-svår ulcerös kolit (138).

Tofacitinib är sedan 2012 godkänt för behandling av vuxna patienter med reumatoid artrit och har därefter även godkänts för behandling av vuxna patienter med psoriasis-artrit och för behandling av barn från 2 år med juvenil idiopatisk artrit (2020).

#### *Dosering inom vuxensjukvården*

För behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit rekommenderas:

Inledande behandling om 10 mg två gånger dagligen under 8 veckor. För patienter som inte fått tillräcklig terapeutisk nytta vecka 8 kan induktionskuren förlängas i ytterligare 8 veckor.

Behandlingen med tofacitinib skall avbrytas om patienten inte fått något tydlig terapeutisk nytta av läkemedlet efter 16 veckor.

För patienter som svarat på induktionsbehandlingen rekommenderas fortsatt underhållsbehandling om 5 mg två gånger dagligen.

#### *Dosering inom barnsjukvården*

Säkerhets- och effektstudier av tofacitinibbehandling hos barn och ungdomar med ulcerös kolit har ännu inte genomförts. Det finns viss publicerad erfarenhet av tofacitinib-behandling av barn och ungdomar med ulcerös kolit (139).

För barn från 2 år med juvenil idiopatisk artrit rekommenderas underhållsbehandling (vid behandling av ledsjukdom förordas inte någon induktionsbehandling) enligt tabellen nedan:

Kroppsvikt (kg)	Behandlingsschema
10 - <20	3,2 mg (3,2 ml oral lösning) två gånger dagligen
20 - <40	4 mg (4 ml oral lösning) två gånger dagligen
≥40	5 mg (5 ml oral lösning eller 5 mg tablett) två gånger dagligen

Vid behandling av vuxna patienter med IBD rekommenderas en inledande induktionskur (se ovan) i dos som är dubbelt så stor som förordad underhållsdos hos vuxna patienter med reumatoid artrit.

### Filgotinib

Filgotinib är en selektiv JAK1-hämmare.

#### Indikation

Filgotinib godkändes 2021 för behandling av vuxna patienter med måttlig-svår ulcerös kolit (140).

Filgotinib är även godkänt för behandling av vuxna patienter reumatoid artrit.

#### Dosering inom vuxensjukvården

För vuxna patienter med ulcerös kolit rekommenderas behandling om 200 mg filgotinib en gång dagligen både som induktionsdos och underhållsdos. Hos patienter som inte haft något svar efter 22 veckors behandling bör filgotinib-behandlingen avslutas.

#### Dosering inom barnsjukvården

Säkerhets- och effektstudier av filgotinib för barn och ungdomar har ännu inte genomförts. Det finns inga publicerade data om erfarenheter av filgotinib-behandling av barn och ungdomar med ulcerös kolit.

### Upadacitinib

Upadacitinib är en selektiv JAK1-hämmare.

#### Indikation

Upadacitinib godkändes 2023 för behandling av vuxna patienter med måttlig-svår ulcerös kolit och måttlig till svår Crohns sjukdom som inte svarat tillräckligt bra på, tappat effekt av eller varit intoleranta mot konventionell behandling (5-ASA, tiopuriner, TNF-blockerare) (141, 142).

Upadacitinib är även godkänt för behandling av reumatoid artrit, axial spondyloartrit och psoriasisartrit hos vuxna, samt atopisk dermatit hos vuxna och ungdomar >12 år.

### *Dosering inom vuxensjukvården*

För vuxna patienter med IBD rekommenderas induktionsbehandling om 45 mg en gång dagligen i 8 veckor. Vid uteblivet svar kan förlängning av induktionskuren i ytterligare 8 veckor övervägas men om det inte heller efter 16 veckor noteras någon respons bör upadacitinib-behandlingsförsöket avslutas. För de som svarar på induktionsbehandlingen förordas underhållsbehandling om 15-30 mg en gång dagligen - lägsta effektiva dosen för att bibehålla behandlingssvar ska eftersträvas.

### *Dosering inom barnsjukvården*

Säkerhets- och effektstudier av upadacitinib för barn och ungdomar med IBD har ännu inte genomförts. Det finns viss publicerad erfarenhet av tofacitinib-behandling av barn och ungdomar med både Crohns sjukdom och ulcerös colit (143, 144).

Vid behandling av ungdomar med atopisk dermatit förordas något lägre dos (15 mg) än hos vuxna patienter med hudsjukdomen (15-30 mg).

## Sfingosin-1 fosfatreceptormodulerare

### *Introduktion*

Sfingosin-1-fosfatreceptor- (S1PR-) modulerarna minskar tarminflammation genom att förhindra mobiliseringen av lymfocyter från den lymfatisk vävnaden till cirkulationen och därigenom deras vidare migration till mag-tarm-kanalen.

### *Biverkningar och försiktighet*

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos vuxna patienter som medicinerar med S1PR-modulerare är huvudvärk och ökad frekvens av övre luftvägsinfektioner.

S1PR reglerar också kardiomyocyternas jonkanaler och hos vuxna patienter med multipel skleros har en något ökad risk för hypertoni och bradyarytmier påvisats. S1PR-modulerare rekommenderas därför inte ges till patienter med kända arytmier eller lång QT-syndrom och endast efter noggrant övervägande till patienter som behandlas med läkemedel som kan orsaka bradykardier (ex betablockerare). Inför behandling med S1PR-modulerare rekommenderas alla patienter genomgå EKG-registrering.

S1PR-modulerare kan ha teratogena effekter och preparatet skall inte ges till ungdomar som planerar/riskerar att bli gravida. 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. S1PR-modulerare skall sättas ut minst 3 månader innan planerad graviditet (se SGF:s riktlinje om fertilitet, graviditet och amning vid inflammatorisk tarmsjukdom).

För ytterligare information om allvarigare risker vid immunmodulerande behandling hänvisas till styckena om [Infektioner och vaccinationer vid IBD](#) och [Risk för cancer vid IBD](#).

### *Inför behandling*

Se [checklista inför start av immunmodulerande behandling](#).

Då leverpåverkan beskrivits under behandling med S1PR-modulerare rekommenderas kontroll av leverstatus inför och efter en månads behandling och därefter var fjärde månad.

### Ozanimod

Ozanimod binder selektivt till S1PR typ 1 och 5.

#### *Indikation*

Ozanimod är godkänt för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (145).

Ozanimod godkändes för behandling av multipel skleros 2020.

#### *Dosering inom vuxensjukvården*

Dosupptrappning av den orala tablett dosen under en vecka enligt följande: dag 1-4 0,23 mg x1, dag 5-7 0,46 mg x1, dag 8 och därefter 0,92 mg x1. Vid uteblivet svar efter 10 veckor bör man överväga att avsluta ozanimod-behandlingsförsöket.

#### *Dosering inom barnsjukvården*

Säkerhets- och effektstudier av ozanimod för barn och ungdomar med ulcerös kolit har ännu inte genomförts. Det finns inga publicerade data om erfarenheter av ozanimodbehandling av barn och ungdomar med ulcerös kolit.

### Etrasimod

Etrasimod binder selektivt till S1PR typ 1,4 och 5.

#### *Indikation*

Etrasimod godkändes 2024 för patienter över 16 år med måttlig till svår ulcerös kolit (146).

#### *Dosering inom ungdoms- (>16 år) och vuxensjukvården*

En tablett etrasimod om 2mg en gång dagligen. Vid uteblivet svar efter 12 veckor bör man överväga att avsluta etrasimod-behandlingsförsöket.

#### *Dosering inom barnsjukvården*

Säkerhets- och effektstudier av etrasimod för barn och ungdomar (<16 år) med IBD har ännu inte genomförts. Det finns inga publicerade data om erfarenheter av etrasimod-behandling av barn och ungdomar (<16 år) med 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 (147, 148). 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 (60).

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 (148). 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 (149).

Det finns visst stöd för att probiotika kan användas för att förebygga och behandla pouchit hos patienter som genomgått rekonstruktiv kirurgi efter kolektomi (150).

Kunskapssammanställningar från Cochrane-nätverket ger inget stöd för att probiotika skulle ha någon effekt vid Crohns sjukdom(151, 152).

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 immunsupprimerade eller är utrustade med centrala venkatetrar (149).

### 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(153, 154).

Det finns inget vetenskapligt stöd för att FMT skulle ha någon positiv effekt vid Crohns sjukdom(153, 154).

### Växtbaserade behandlingar

Det finns enstaka mindre studiersom visar att kurkumin (utvinns ur växten gurkmeja) möjligen kan ha en effekt vid induktions- och underhållsbehandling vid mild till måttlig ulcerös colit (149, 155).

## Kirurgisk behandling (156, 157)

### 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.

### Preoperativa aspekter

Om kirurgisk behandling blir aktuell är det viktigt att tillse att patienten preoperativt befinner sig i gott allmäntillstånd och bästa möjliga nutritionstillstånd. Om möjligt bör man överväga att behandla patienten med enteral eller parenteral stödnutrition under dagar till veckor före operation då detta kan minska de peroperativa komplikationerna. 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 stenoser varför flytande kostbehandling under två veckor alltid bör övervägas före Crohn-kirurgi (53).

Vid tecken på järnbristanemi bör järninfusion eller erythrocyttransfusion ges.

Önskvärt är att utföra större kirurgiska ingrepp utan pågående systemisk steroidbehandling, eller i så låga doser som möjligt för att minska risken för per- och postoperativa komplikationer. Patienter som behandlas med (eller nyligen har avslutat behandling med) höga doser kortison, har ofta en sviktande binjurebark varför hydrokortison skall ges peroperativt och sedan i uttrappande dos på ordination av barn gastroenterolog och barnendokrinolog.

Det finns även indikationer på att pågående behandling med TNF-blockerare kan öka risken för operationsassocierade komplikationer. Rekommenderat är därför att behandling med TNF-blockerare pausas ca 4 veckor före operation om detta är möjligt utan att patienten då riskerar avsevärt ökande inflammation. Evidens kring övriga immunomodulerande läkemedels effekter på operativa komplikationer är svag men en allmän rekommendation är att sådan medicinering bör undvikas minst en vecka före operationen (53, 158).

Vid kirurgi skall trombosprofylax ges i form av lågmolykelärt heparin ges under slutenvårdstiden - vid riskfaktorer för trombos bör fortsatt behandling även efter utskrivning övervägas efter samråd med koagulationsexpertis.

### Vid ulcerös kolit (157)

#### *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.
- Kronisk terapikrävande kolit\* som inte svarar adekvat på behandling eller där sjukdom och/eller medicinering (steroidberoende) negativt påverkar tillväxt, pubertetsutveckling eller livskvalitet.
- Dysplasi/cancer i kolon eller rektum.

\* Utbredning ovan vänster flexur stärker indikationen för kolektomi.

*Tekniskt förfarande:* Initialt rekommenderas kolektomi och ileostomi, med kvarlämnad rektum. Laparoskopisk kolektomi är att föredra då detta minskar risken för påverkad fertilitet. 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 där patienten inte har några riskfaktorer eller aktiv inflammation i rektum, kan man i utvalda fall överväga att utföra kolektomi och rekonstruktion under samma operationstillfälle (159-162).

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 men IRA ger fler tarmtömningar per dygn och risk för kvarstående proktit emedan IPAA kan medföra viss tömningsobstruktion och kompliceras av pouchit (definition se nedan). IRA kan vara ett alternativ till IPAA hos unga patienter eftersom dissektion i lilla bäckenet i samband med IPAA eventuellt kan öka risken för sexuella funktionsstörningar och nedsatt fekunditet eller fertilitet. Nackdelen är att den kvarvarande rektum efter IRA måste kontrolleras årligen 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 proktoctomi. Vissa patienter kan temporärt ha nytta av IRA och vinna värdefulla år med kvarvarande ändtarm under en viktig fas i livet. Samtidigt kan IPAA spara patienten från senare operationer och undersökningar. Permanent ileostomi eller Kock-reservoar är sällan aktuella som behandlingsalternativ hos barn (160, 161, 163, 164).

*Komplikationer till kirurgisk behandling av ulcerös kolit (158, 159, 162, 165):*

- Akuta
  - Blödning
  - Anastomosläckage/fistulering
  - Sårinfektion/abdominella abscesser
  - Adherensbildning/ileus
  
- Långsiktiga
  - Pouchit (vid IPAA)\*
  - Ileo-anal strikturering
  - Otillfredsställande avföringskontinens
  - Adherensbildning/ileus
  - Sterilitet, nedsatt fekunditet, sexuella störningar och blåstömningsstörningar
  - Dysplasi/malignitet i kvarvarande rektum (vid IRA)
  
- Vid stomi
  - Bandageringsproblem (läckage, lukt, hudproblem,)
  - Stora stomiflöden med saltförluster

\*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 andrahandsbehandling metronidazol under två veckor. Vid upprepade antibiotikasvarande pouchiter bör förebyggande behandlingsförsök med probiotika övervägas. Vid kronisk antibiotikasvarande pouchit kan långtidsbehandling med metronidazol eller ciprofloxacin övervägas. Vid fortsatt terapieresistens kan man försöka med steroidkurer lokalt eller i systemisk form (budesonid per os) men om trots detta återkommande kronisk pouchit bör immunmodulerande behandling övervägas (166).

### Postoperativ medicinsk behandling vid ulcerös kolit

Efter kolektomi kan systemisk antiinflammatorisk behandling avvecklas. Kvarvarande rektumstump fordrar dock oftast kontinuerlig antiinflammatorisk lokalbehandling med 5-ASA (suppositorier, skum eller klysmå) – i perioder kan även tillägg av lokala kortisonpreparat övervägas. Ibland kan även regelbunden urspolning av rektum krävas om patienten efter operationen tömmer rektum dåligt med åtföljande sekretstagnation, bakteriell överväxt och inflammatorisk reaktion.

Patienter som sedan opereras med anläggande av ileorektal anastomos bör alltid ges kontinuerlig lokalbehandling med 5-ASA (164).

#### *Förväntat funktionellt resultat (160, 163):*

- IRA/IPAA: Initialt cirka 10-12 tömningar/dygn - efter stabiliseringsperiod på ½ - 1 år cirka 4-6 tömningar/dygn. Urgency i ca 20 % och soiling i ca 20 % 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 (53, 156)

#### *Indikationer för kirurgisk behandling vid Crohns sjukdom (167-169):*

- Laparoskopisk ileocekalresektion är förmodligen (barnstudier saknas) ett minst likvärdigt initialt behandlingsalternativ till immunmodulerande läkemedel vid begränsad (<40 cm) ileocekal Crohn som inte åtföljs av perianal sjukdom (168).
- Otillräcklig effekt av läkemedels- och närings-behandling med kvarstående symptom och/eller tillväxthämning eller uttalade medicinbiverkningar.
- Tarmperforation eller intra-abdominella abscesser
- Perianalabscess som fordrar incision
- Fistlar som ej läker på annan behandling
- Tarmstriktur/obstruktion
- Okontrollerbar blödning från mag-tarmkanalen
- Behov av gastrostomi för enteral nutrition

#### *Tekniskt förfarande (167, 170-172):*

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 en 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. Vid laparoskopisk operation av yngre/mindre barn måste man tillse att den laparoskopiska utrustningen är barnanpassad.
- *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 (173).
- *Rektoanalregionen.* Överväg och utred 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. För att värdera utbredningen (djupet) av den perianala sjukdomen bör MR-undersökning av lilla bäckenet utföras frikostigt. 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 (159, 164, 170, 172):*

- 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 pediatrika gastroenterologer och IBD-team. Ileokolisk endoskopi 6-12 månader efter kirurgi, samt f-kalprotectin minst 2-4 ggr/år, rekommenderas för att optimalt kunna designa den medicinska behandlingen efter kirurgi .

### 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 (174, 175). 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 (175, 176).

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 (177, 178). Man har i studier kunnat visa att återfall i tarmsjukdomen är vanligare hos patienter som röker (177, 178).

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 TNF-blockerare) (175, 178) och 5-ASA-preparat (179). 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 (179) eller stödjande nattlig nutritionsbehandling (180) övervägas. Ställningstagande till behov av postoperativ medicinering bör ske efter samråd mellan opererande kirurg och uppföljande barn gastroenterolog.

Det tycks viktigt för prognosen att eventuella recidiv upptäcks tidigt och att behandlingen då intensifieras (181). Symptom på recidiv uppträder oftast långt efter att objektiva sjukdomsmarkörer (biokemiska, endoskopiska och radiologiska\*) återkommit. För att vägleda behandlingsintensiteten rekommenderas därför endoskopi 6 månader efter tarmresektionen (53, 175). F-kalprotectin bör kontrolleras tätt (cirka var 3:e månad) och endast vid fortsatt normal nivå av kalprotectin (ca <200 mg/kg) kan endoskopin skjutas upp (182, 183). Patienten bör i sådan situation vara noggrant klinisk kontrollerad och ansvarig läkare skall vara medveten om att f-kalprotectin inte återspeglar sjukdomsaktivitet i samma omfattning som vid sjukdom i kolon. En endoskopisk kontroll rekommenderas ändå genomföras senast 18 månader postoperativt. Vid tecken på återkomst av betydande sjukdomsaktivitet (vägledning enligt Rutgeer score (184)) bör immunmodulerande behandling insättas).

\*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 (185, 186).

Efter ileumresektion finns risk för malabsorption av kobalamin varför postoperativ substitution av vitamin B-12 bör övervägas (alternativt kan serum-nivåerna av kobalamin kontrolleras 1-2 gånger per år 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 försämra fett digestionen varför serum-nivåerna av fettlösliga vitaminer då bör kontrolleras regelbundet.

## Vid perianal Crohns sjukdom

Ungefär vart tionde barn som diagnosticeras med Crohns sjukdom har perianal sjukdom (djupa fissurer, fistlar eller abscesser). Fistlar kan delas in i enkla fistlar; fistlar som bara engagerar den ytliga delen av sfinktermuskeln och komplexa fistlar som engagerar djupare delar av sfinktern och som ofta åtföljs av rektal inflammation. Patienter med denna senare fenotyp löper risk att utveckla perianala abscesser och på längre sikt även komplicerande anal stenoser (167). Perianal smärta och svullnad hos barn med Crohns sjukdom inger stark misstanke om abscess som då bör dräneras i narkos snarast möjligt för att undvika fistelutveckling (167, 172).

Vid misstänkt komplex perianal sjukdom som inte verkar kompliceras av större symptomgivande abscess bör sjukdomsutbredningen först kartläggas med MR som underlag för undersökning i narkos av barnkirurg eller kirurg med erfarenhet av anorektala problem hos barn. Undersökning med rektalt 3D ultraljud, som numera finns tillgängligt på vissa kliniker, (bl.a. landets certifierade bäckenbottencentra), ger också god möjlighet till god kartläggning av fistelns nivålokalisering och komplexitet. Rektala ultraljud bör utföras i narkos eller djup sedation framförallt hos yngre barn (187). Koloskopi bör göras på alla barn med komplex perianal sjukdom för att bedöma sjukdomens utbredning. Det är viktigt att behandling av barn med perianal IBD sker i multidisciplinära team där konsultation med barnkirurg rekommenderas om kirurgi blir aktuellt.

## Behandling

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

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 kirurg med IBD-kunskap. Mer avancerade ingrepp, som fistulektomi eller slutning av fistelns inre mynning med slemhinna, kan övervägas i undantagsfall, men kirurgin bör då utföras av erfaren colorektalkirurg (167).

TNF-blockerare, i första hand infliximab, utgör den medicinska förstahandsbehandlingen vid komplex perianal sjukdom. Denna behandling ska pågå under åtminstone ett år. Högre doser och dalvärden har setts vara associerade till bättre svar (IFX-koncentration >12.7 µg/mL) (188) liksom kombinationsbehandling med tiopuriner eller metotrexat. Även adalimumab och ustekinumab kan ha effekt vid perianal Crohn (188). 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 (172).

I svåra fall med komplex perianal sjukdom och vid utbredd terapiresistent colon-Crohn kan avlastning med stomi behövas men recidivriskerna vid senare återetablerad tarmkontinuitet är höga (170).

## Psykosocialt stöd

Forskning har visat att IBD i barn- och ungdomsåren är förenat med stora psykosociala påfrestningar (189). Symtomen vid IBD och även behandlingen kan vara påfrestande och leder ofta till begränsningar av olika aktiviteter. Vidare är sjukdomsförloppet svåröversäglbart 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 omvårdnadsbidrag och merkostnadsersättning

## Akut svår kolit – riktlinjer för handläggning (157)

*Definition av akut svår kolit:* Akut svår kolit föreligger när patienten har en sjukdomsaktivitet skattad med [Pediatric Ulcerative Colitis Activity \(PUCAI\) score](#) på  $\geq 65$  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 2025 (157). 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 de barn och ungdomar som insjuknar i ulcerös kolit kommer över tid att utveckla ett svårt 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. För de patienter som inte svarat på fem dagars högdosbehandling med kortison kommer tillägg av en infusion med infliximab oftast leda till att akut kolektomi kan undvikas hos mer än 90% av barn och ungdomar med akut svår kolit. 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 barn gastroenterolog och kirurg väl förtrogna med tillståndet. Det kan finnas behov av att även konsultera vuxengastroenterolog på sjukhuset. Det akuta skovet kräver en fortlöpandegemensam 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](#).

För en kondenserad [handläggningsöversikt vid svår akut kolit](#) hos barn och ungdomar se nedan.

Vid akut svår kolit bör man dagligen följa:

*Vitalparametrar och göra kroppsundersökning:* Allmäntillstånd, vikt, kroppstemperatur, andning, cirkulation (puls och blodtryck) och bukstatus (ömhet? uppspändhet? defense? 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

- Bakteriella tarmpatogener (salmonella, shigella, yersinia, campylobacter, EHEC)
- *Clostridioides difficile*
- Överväg virusdiagnostik (rota, adeno, CMV)
- Överväg analys av andra ovanliga patogener (framför allt om utlandsresa; cryptosporidium, entamoeba histolytica och giardia lamblia).
- Överväg samsjuklighet i CMV-kolit (framför allt hos immunsupprimerade patienter; ta CMV-PCR i blod eller plasma - se även 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 gasinsufflation för att undvika perforation. Multipla biopsier bör tas varsamt från nedre rektums bakvägg. Begär immunhistokemisk analys 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 per oralt prednisolon 2 mg/kg motsvarar behandling med prednisolonnatriumsuccinat  $2/0,75 = 2,7$  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 ordinerars. Tarmvila (total/partiell) bör även övervägas vid uttalade enterala förluster, påtaglig tarmlödning eller vid svår smärtproblematik. Vid tarmvila bör parenteral nutrition ges vilket aktualiserar anläggande av centralvenös infart.

- Trombosprofilax
  - Det föreligger en ökad risk för tromboemboliska komplikationer vid akut svår kolit varför **alla** barn och ungdomar som våras inneliggande för akut svår kolit bör ges ges förebyggande behandling med hand lågmolekylärt heparin givet subkutant.
  - I de trombosförebyggande åtgärderna ingår att patienten ordineras tidig mobilisering och att centrala kärlkatetrar avlägsnas så snart de inte behövs.
- Behandling av anemi
  - Vid uttalad anemi (ca Hb <80) ges erytrocyttransfusion.
- Behandling av samtidig infektion med antibiotika /antiviral medicinering
  - Bakteriell translokation - intravenös antibiotikabehandling (som täcker gramnegativa och anaeroba patogener).
    - bör ges omfebril 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 (*C difficile*) eller CMV
    - Dessa infektioner är associerade med sämre prognos hos patienter med svårt kolitskov. Påvisande eller stark misstanke om *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 tilläggsbehandling med infliximab eller kolektomi.
    - Vid påvisad infektion med 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.
    - Redan om hög nivå av CMV kan påvisas i inkomstblodprov (>1000 IU/ml) bör anti-viralbehandling (ganciclovir iv eller valgancyclovir po har lika god effekt) inledas. Om sedan inklusionskroppar kan påvisas i infekterade celler vid immunohistokemisk analys av rektalbiopsier förordas fortsatt behandling i sammanlagt tre veckor. Vid motstridiga eller tveksamma kliniska, mikrobiologiska eller histologiska fynd förordas samråd med infektionskonsult om antiviral behandling (190).
- 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 linjensbehandling" (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 $\geq 45$

Vid långsamt svar på steroider med PUCAI  $\geq 45$  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. Överväg kontakt med barnkirurg som har erfarenhet av barn med IBD.
- Lägesrapport och samråd med Regionklinik. PUCAI  $\geq 45$  dag 3 bör vanligen föranleda transport till sjukhus med erfarenhet att utföra kolektomi på pediatrika patienter.
- Rektosigmoideoskopi med biopsier (CMV-kolit?)
- Förberedelse inför eventuell infliximab-behandling.
  - Riktad anamnes IGRA (eller PPD) och lungröntgen och 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  $<35$ . Påbörja stegvis nertrappning av steroiddosen en till två veckor efter tydligt behandlingssvar.

### Dag 5 - PUCAI-index $>65$

Kompletterande behandling med infliximab startas.

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

### Dag 5 - PUCAI-index $\leq 65$

Hos patient som uppvisar visst svar på steroidbehandlingen (PUCAI  $\leq 65$  men  $\geq 45$  dag 5) kan man avvakta ytterligare 2–5 dygn innan beslut om behandling med infliximab.

## Andra linjens behandling

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

Infliximab i dos om 10 mg/kg rekommenderas till patienter som är TNF-blockerare-naiva\*. Vid partiellt kliniskt svar (sjunkande PUCAI) efter den första infusionen kan ytterligare induktionsdos av infliximab övervägas att ges redan tre till fyra dygn efter den första infusionen. Patienter som **en vecka** efter påbörjad av infliximabbehandling inte uppvisar tydlig förbättring (PUCAI-index >65) bör föreslås **akut kolektomi**.

Vid tydlig respons på infliximab (PUCAI-index <45) bör infusionsbehandlingen fortsätta och kortikosteroiddosen kan då oftast sänkas skyndsamt - den kan oftast helt avslutas om patienten exponerats för kortison i mindre än ≤10 dygn.

\* Högdos infliximab bör övervägas att ges även till barn och ungdomar som utvecklar svårt skov av akut ulcerös kolit under behandling med adalimumab – som ju är ett betydligt svagare anti-TNF preparat vid behandling av patienter med ulcerös kolit

## Tredje linjens behandling

Hos patient som efter behandling med iv kortison och infliximab uppvisar visst kliniskt svar (PUCAI ≤ 65 men ≥ 45, cirka dag 12) kan tredje linjens behandling övervägas innan beslut om kolektomi.

- Störst internationell erfarenhet finns med tillägg av calcineuroinhibitor (ciklosporin eller takrolimus). Tredje linjens behandlingsstrategi har dock nästan uteslutande 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 med calcineuroinhibitor till barn eller ungdomar med akut svår kolit.
- Hos patienter som utvecklar ett svårt akut kolitskov under pågående behandling med infliximab har tillägg av JAK-hämmare (oftast i kombination med kortare högdos kortikosteroidkur) prövats även inom pediatrik IBD-vård med viss framgång (144). Ställningstagande till tredje linjens behandlingsförsök med JAK-hämmare hos barn och ungdomar med akut svår kolit bör förankras med barn gastroenterolog med erfarenhet av denna preparatgrupp. Hos patienter med dubbel immunmodulerande läkemedelsbehandling och samtidig högdosbehandling med kortikosteroid (>20 mg prednisolon) kan förebyggande antibiotikabehandling med trimetoprim-sulfa övervägas som profylax mot pneumocystis jiroveci infektion.

## Kirurgisk behandling - Akut kolektomi

Vid behov av akut kolektomi på grund av svår kolit förordas subtotal kolektomi dvs bevarande av rektum samt 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 kirurgen skall vara åldersanpassad. Barnets åsikter och önskningar 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 (diameter av colon transversum  $\geq 56$  mm eller  $> 40$  mm för barn  $< 10$  år) i kombination med kliniska tecken på systemisk påverkan (feber, cirkulationspåverkan, elektrolytrubbningar, medvetandepåverkan). Vid stabila vitalparametrarna kan konservativ behandling med intravenösa antibiotika, tarmvila och korrektion av elektrolytrubbningar prövas innan kolektomi. Det saknas större erfarenheter av behandling med TNF-blockad vid påvisad toxisk megakolon varför infliximab bör ges med stor försiktighet vid detta tillstånd. 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.
- Trombosprofylax med lågmolekylärt heparin rekommenderas. Hos patient med steroider skall peroperativ hydrokortisonbehandling övervägas.
- Kolektomi bör utföras laparoskopiskt för att minimera ärr- och intraabdominell adherensbildning samt minska påverkan på fertilitet.
- 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 övervägas 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.

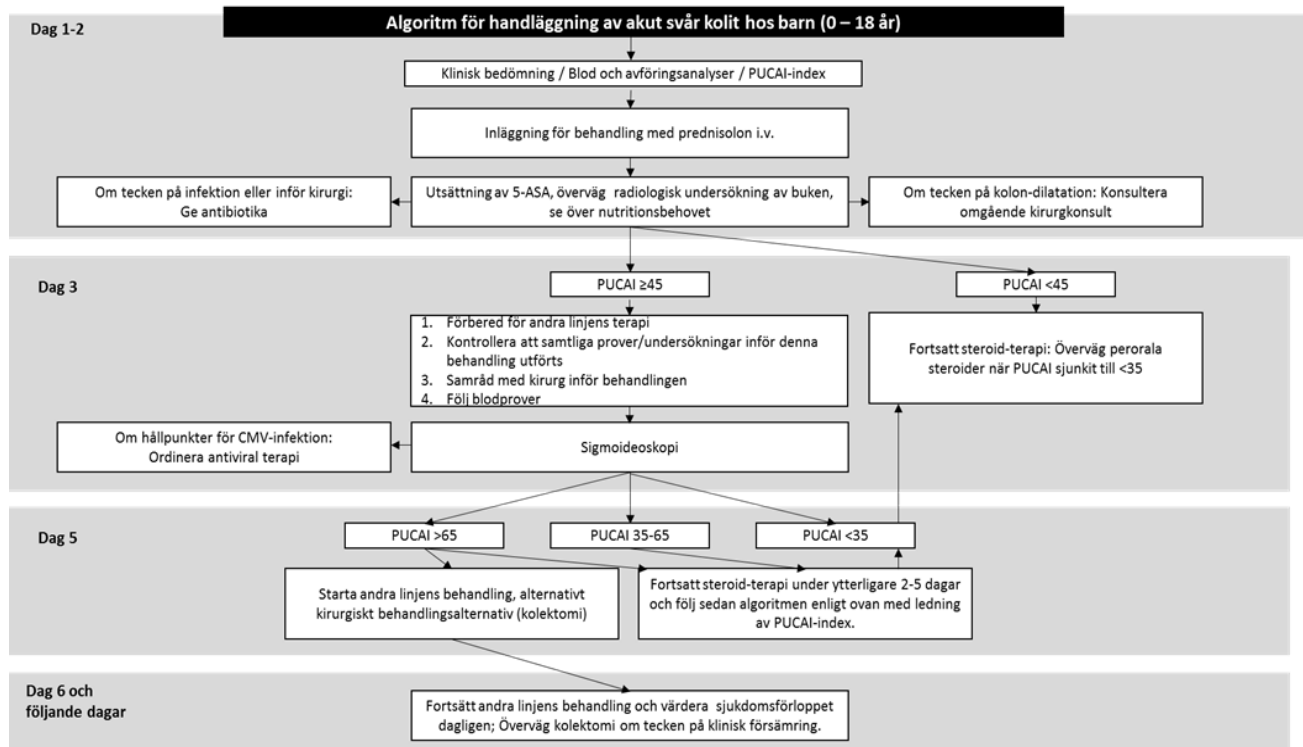
Efter kolektomin bör kortikosteroiddosen sänkas skyndsamt: den kan oftast helt avslutas om patienten exponerats för kortison i mindre än  $\leq 10$  dygn, men vid längre exponering bör dosen i ett första skede sänkas till dos motsvarande binjurebarkens fysiologiska nivå (cirka 0,2 mg/kg/dygn).

Blödning från kvarvarande rektumstump kan förekomma och ca 2 veckor efter operation kan 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 terapi-svar på farmakologisk rescue-behandling

- Patient på väg mot remission bör tidigast skrivas ut från avdelningen när sjukdomsaktiviteten enligt PUCAI sjunkit till <35.
- Underhållsbehandling med tiopuriner bör i de flesta fall inledas direkt, när patienten tydligt svarat på farmakologisk rescue-terapi.
- Patienter som tidigare haft 5-ASA-preparat som underhållsbehandling återinsättes på 5-ASA i de fall denna medicinering tidigare bedömts ha effekt.
- Patient med steroidrefraktärt akut svårt kolitiskov som sedan svarat på rescue-behandling med infliximab bör ordinerats fortsatt infliximabbehandling i kombination med tiopurin (i åtminstone i 6 månader). Notera att vid aktiv kolit sjunker serumkoncentrationen av infliximab ofta snabbt, på grund av inflammationskonsumtion och tarmläckage. Därför krävs ofta betydligt tätare dosintervall för att bibehålla effektiv koncentration av läkemedlet än vad som är standardrekommendationen i andra kliniska situationer (118). För optimal induktions- och underhållsdosering av infliximab se stycket Monitorering av TNF-blockerarb- behandling i slutet på kapitlet om [TNF-blockerarb- behandling](#).
- Kontrollera att patienten har adekvata järndepåer.
- Tät klinisk uppföljning efter utskrivning rekommenderas för att utvärdera fortsatt behandlingssvar och tidigt upptäcka ett uppseglade skov.

## Algoritm för handläggning av akut svår kolit hos barn



## Mycket tidigt debuterande IBD (VEO-IBD)

Svenska data visar att ca 3 barn per 100 000 diagnosticeras med IBD före 6 års ålder, jämfört med ca 19 per 100 000 i hela gruppen barn och ungdomar under 18 år (191). Vissa föreslår benämningen infantil IBD för de som diagnosticeras före två års ålder och mycket tidigt debuterande IBD [very early onset IBD (VEO-IBD)] för de som diagnosticeras mellan 2 och 6 års ålder. Här kommer benämningen VEO-IBD att användas för alla barn med sjukdomsdebut före 6 års ålder.

De flesta barn som insjuknar i VEO-IBD liknande sjukdomsbild har "vanlig" IBD (som är en polygenetisk sjukdom), men bland dessa patienter döljer även sig en mindre grupp (ca 15%) vars sjukdomsbild förklaras av andra ovanliga diagnoser (oftast monogenetiska sjukdomar) kopplade till störningar i tarmepitelet eller i immunförsvaret (192).

Huruvida den fenotypiska presentationen och progressionen skiljer sig påtagligt mellan patienter med VEO-IBD och patienter som diagnosticeras med IBD senare under barndomen-ungdomsåren är omdebatterat (23, 193). Liksom inom IBD i sin helhet ryms inom patientgruppen VEO-IBD många olika fenotyper med olika grad av tarmengagemang, extraintestinala manifestationer och benägenhet att utveckla komplikationer.

Prognosen för de barn som diagnosticeras med monogenetiska IBD liknande sjukdomar beror på den enskilda underliggande genetiska varianten-mutationen (192).

### Klinisk bild

#### VEO-IBD

Vid VEO-IBD dominerar klassiska kolitsymptom med blodiga diarréer, men buksmärta och viktnedgång är också vanligt. Vanligen insjuknar VEO-IBD patienter i totalkolit men tarminflammationen kan ändra utbredning och beteende över tid varför det tidigt i sjukdomsförloppet kan vara svårt att särskilja mellan ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Andelen med oklassificerad IBD (IBD-U) är därför högre i VEO-IBD-gruppen än bland de patienter som diagnosticeras i skolåldern ( $\geq 6$  års ålder).

Anamnestiska uppgifter hos barn som insjuknar i bild av VEO-IBD som gör att man bör överväga om underliggande monogenetiska tillstånd kan föreligga:

Insjuknande innan 2 års ålder	Infektionsbenägenhet
Hereditet och/eller nära släktskap mellan föräldrar	Svår perianal sjukdom
Andra autoimmuna tillstånd	HLH <sup>1</sup> /HLH-liknande tillstånd
Terapisvikt på konventionell behandling	Gastrointestinal atresi eller obstruktion
Endokrina avvikelser	Avvikelser i hud, tänder eller hår
Tumörer	

<sup>1</sup> Hemofagocyterande lymfocytos

### Monogenetiska VEO-IBD liknande sjukdomar

- Störningar i IL-10/IL-10-receptorfunktionen: Neonatalt insjuknande med allvarlig tarminflammation, perianal sjukdom och diarré. Genetiskt prov för dessa störningar bör ingå vid VEO-IBD med perianala besvär (fistlar). Tillståndet kan framgångsrikt behandlas med hematopoetisk stamcellstransplantation. Obehandlade har dessa patienter stor risk att utveckla B-cellslymfom. Tillståndet orsakas huvudsakligen av sjukdomsorsakande varianter i

generna för IL-10 eller IL-10 receptorn, men även neutraliserande autoantikroppar mot IL-10 är beskrivna (194). Analys av IL-10 autoantikroppar kan övervägas vid normalt utfall av genetisk analys.

- Kronisk granulomatös sjukdom (CGD): Tidigt infektionskänslighet med eller utan perianal sjukdom och mag-tarmsymptom. Så kallat granulocytfunktionstest (utebliven eller nedsatt produktion av syreradikaler i aktiverade neutrofiler) leder mot diagnos. Både X-bunden och autosomt recessivt nedärvd CGD finns. Hos mödrarna, som bär sjukdomsanlaget på X-kromosomen vid X-bunden typ, kan diskoid lupus erythematosus förekomma. Vid CGD är TNF-blockerare-behandling kontraindicerad.
- X-kromosombundet lymfoproliferativt syndrom typ 2 (XLP2): Tidig infektionskänslighet och med tiden svår, behandlingsresistent IBD. Har ökad risk att utveckla hemofagocyterande lymfocytos (HLH). Bör uteslutas med genetisk panel där XIAP-genen ingår hos alla med sjukdomsdebut innan två års ålder, speciellt pojkar.
- IPEX (immundysregulation, polyendokrinopati, enteropati, X-linked)-syndrom och IPEX-liknande tillstånd: Pojkar med tidig, svår tarmsjukdom, framför allt fulminant kolit, dermatit och autoimmuna endokrinopater (framförallt typ 1 diabetes). Enteropati med villusatrofi kan vara en ledtråd i utredningen av dessa tillstånd som framgångsrikt kan behandlas med hematopoetisk stamcellstransplantation. Andra specialmetoder kan användas för att upptäcka dessa tillstånd, men genetisk diagnos bör eftersträvas.

Ytterligare och mer detaljerade beskrivningar av genetiska avvikelser som leder till primära immunbrister eller störningar i tarmepitelfunktionen med VEO-IBD-liknande sjukdomsbild finns i följande referenser:(192, 195-198).

## Utredning

### Basal utredning

Vid den pediatrika IBD-grundutredningen (se kapitlet om [Diagnostik](#)) av patienter med misstänkt VEO-IBD bör följande tas i beaktande.

- *Endoskopisk undersökning av övre och nedre mag-tarmkanalen:*  
Komplex perianal fistulering, speciellt med debut under första levnadsåret bör föra tankarna till IL-10- och IL-10-receptordefekter samt XIAP-defekter. Histopatologiska mönster som kan tala för monogenetisk VEO-IBD är eosinofil inlagring, villusatrofi, apotos, germinalcellshypoplasi, granulom, pigmenterade makrofager och ökat antal intraepiteliale lymfocyter.
- *Undersökning av tunntarm:*  
Ultraljudsundersökning kan vara att föredra då MR av tunntarmen är svår att genomföra på små barn.
- *Biokemiska analyser:*  
Förändringar i blodbild (leukocytos eller penier i neutrofiler, lymfocyter eller trombocyter) kan ge indikationer om att det rör sig om en monogenetisk form av IBD.

## Immunologisk utredning

Patienter med misstänkt VEO-IBD bör utöver basal pediatrik IBD utredning även genomgå ytterligare immunologisk utredning:

- Prov för kronisk granulomatös sjukdom (CGD) (granulocytfunktionstest eller liknande).
- Immunoglobuliner (A, E, G, M).
- Undersökning av lymfocytsubpopulationer (t.ex. **T-cellspanel**, som ger en bild av T-cellsdifferentiering, **T-reg analys**, som visar på T-regulatoriska celler samt **Immunbristpanel B-lymfocyter**, som belyser B-cellsdifferentiering) och lymfocytfunktionstester.
- Analys av autoantikroppar mot IL-10 vid misstanke om IL-10/IL-10-receptordefekt och negativ genetisk utredning

För tolkning av dessa prover och val av eventuell ytterligare utredning förordas kontakt och dialog med barnimmunolog.

## Genetisk utredning

De som i första hand bör bli föremål för genetisk utredning är patienter som insjuknar med:

- Infantil IBD (<2 års ålder).
- Sjukdomsfenotyp som överensstämmer med någon känd genetisk defekt.
- Nära släktskap mellan föräldrarna.
- Vid avvikelser i de immunologiska proverna
- Samtidigt annat autoimmunt eller autoinflammatoriskt tillstånd

Det finns flera nivåer av genetisk utredning. Den mest detaljerade är helgenomsekvensering där hela arvsmassan sekvenseras, både kodande och icke kodande delar. Sekvenseringen följs av analys av utvalda gener eller genpaneler. Med helgenomsekvensering ges möjlighet till en flexibel analys och att över tid analysera om redan tagna prover, allt eftersom analysmetoderna förbättras och nya sjukdomsalstrande mutationer upptäcks. Nackdelen med helgenomsekvensering är att tolkningen av resultaten ofta är mycket komplex och kräver samarbete med genetiker, bioinformatiker, immunologer, men också att kostnaden är avsevärd, för närvarande ca 40 000 kr (2021). Ett enklare analysalternativ är riktade genetiska testpaneler där de kodande delarna av generna för de vanligaste monogenetiska formerna av VEO-IBD sekvenseras. Fördelen med genetiska testpaneler är att kostnaden är betydligt lägre (ca 15 000 kr 2021). Nackdelar är att man bara kan identifiera kända mutationer i kodande regioner men inte strukturella förändringar och att man inte kan analysera om redan tagna prover. ESPGHAN:s IBD-arbetsgrupp har identifierat 75 gener med starkast koppling till VEO-IBD (192). I dagsläget finns det ingen tillgänglig panel som täcker alla dessa 75 gener i Sverige. Vid negativt utfall på de riktade genetiska testerna kan helgenomsekvensering bli aktuellt, särskilt om patienten har en icke tidigare beskriven sjukdomsfenotyp.

## Nationella laboratorieresurser

Man bör i första hand kontakta de regionala enheterna för klinisk immunologi och klinisk genetik. Saknas resurser lokalt kan Klinisk immunologi, Karolinska sjukhuset bistå i den immunologiska och genetiska utredningen av VEO-IBD. De använder helgenomsekvensering som förstahandsmetod.

## Behandling

### VEO-IBD

Behandling av VEO-IBD följer de gängse behandlingsriktlinjerna för pediatrik IBD men viss anpassning till de små barnens behov och något avvikande omsättning av läkemedel bör tas i beaktande:

- Flytande tiopurinlösningar (ex. Xaluprin® (merkaptopurin)) kan vara att föredra framför tabletter. Ofta behöver man använda tiopuriner i högre doser till små barn, vilket i sin tur kräver tät monitorering av tiopurinmetaboliter.
- Intravenös beredning av metotrexat för per oralt intag kan vara att föredra framför tabletter.
- Omsättningen av TNF-blockerare läkemedel är större hos mindre barn varför infliximabbehandling hos förskolebarn bör inledas i dos motsvarande 10 mg/kg och den fortsatta behandlingen bör sedan tätt monitoreras med dalvärdesbestämningar.
- Kirurgi blir sällan aktuellt på barn med VEO-IBD men i hotande fall bör barnkirurg tidigt delta i multidisciplinär behandlingskonferens. Barnet och familjen bör också i dessa fall tidigt informeras av barnkirurg och barnstomisköterska om kirurgiska behandlingsmetoder. Vid de fall där medicinsk behandling inte ger önskad effekt eller då höga doser steroider krävs kan en avlastande ileostomi övervägas. Detta kan ge patienten en chans att minska medicinering samt återhämta sig fysiskt.

### Monogenetiska VEO-IBD liknande sjukdomar

Hos dessa patienter blir den immunologiska och genetiska utredningen avgörande för att kunna hitta riktad behandling som ofta skiljer sig från den vid ”vanlig” IBD. Vid monogenetiska IBD-liknande sjukdomar kan konventionella IBD-läkemedel i bästa fall vara symptomlindrande (steroider och antibiotika vid CGD) men i andra fall verkningslösa eller till och med direkt kontraindicerade (TNF-blockerare vid CGD). Vid ett antal VEO-IBD liknande tillstånd har hematopoetisk stamcellstransplantation varit botande och ibland direkt livräddande, varför tidig utredning för att skyndsamt identifiera dessa är av stort värde. Annan tilläggsbehandling som kan övervägas vid vissa monogenetiska VEO-IBD liknande sjukdomstillstånd (t ex abatacept och rapamycin vid störningar i regulatoriska T-celler, anti-IL 18 och IL-1-blockad vid NLRC4-mutationer och XLP2, JAK-inhibitorer vid överaktivitet i IFN-gamma-signalering eller INF-gamma eller IL-1-blockad vid CGD) kan med fördel diskuteras med regionala barngastroenterologiska centra.

## Uppföljning av barn och ungdomar med IBD

Uppföljningen av barn och ungdomar med diagnostiserad IBD måste förstås individualiseras utifrån sjukdomsbild, medicinering och patientens (familjens) stödbehov men nedan följer ett grundförslag.

### Återbesök

Under den inledande behandlingsfasen bör kontakten med IBD-teamet vara tät. Efter att patienten kommit i remission bör under åtminstone efterföljande år planeras kontroller cirka var tredje månad - och omfatta värdering 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, när patienten är försatt i stabil remission kan de uppföljande kontrollerna till läkare glesas ut till var 6–12 månad. Kvartalsvisa kontroller för provtagning, vikt och längd kan då ske hos sjuksköterska i IBD-teamet.

Förslag till basala rutinkontrollprover hos barn och ungdomar med IBD.

Blodanalyser	Avföringsprover
Blodstatus	Kalprotektin
CRP, SR, albumin	
ALAT, $\gamma$ -GT	
Ferritin	
Pankreasspecifikt amylas	
Kreatinin	

Utöver dessa allmänna basala analyser bör regelbunden provtagning övervägas hos riskpatienter enligt följande (60):

- 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*

### Endoskopiska och radiologiska kontroller vid IBD

Det finns idag konsensus om att behandling vid IBD 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 (199-201).

För barn och ungdomar med IBD som genomgått diagnostisk utredning enligt Porto-rekommendationerna (11) 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 screening för kolorektal-cancer 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) (202). 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 prognos. 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 riktlinje från Svensk gastroenterologisk förening skall vuxna patienter med kolit (omfattar såväl patienter med Crohns sjukdom som ulcerös kolit) erbjudas förebyggande CRC-screening. Risken för att insjukna i CRC före vuxen ålder (>18 år) är mycket liten i Sverige även för ungdomar med långvarig kolitsjukdom (30). I enlighet med ESPGHAN-rekomendationer föreslår vi dock att ungdomar (≥12 år) med kroniskt aktiv sjukdom eller ärftlighet för kolorektal cancer (förstagsläkting <50 år) bör erbjudas screeningskopi efter 8 års kolitsjukdom. Ungdomar (≥12 år) med samsjuklighet IBD och PSC föreslås erbjudas screeningskopi redan ett till två år efter kolitdiagnosen (52). Dessa kontrollskopier bör utföras av endoskopister som är väl förtrodda med CRC-screening.

## Infektioner och vaccinationer\*

\*Revisionsarbete pågår för att harmonisera skrivningen med snart, eller nyligen, publicerade internationella riktlinjer.

### 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, dels som en följd av den immunmodulerande och kirurgiska behandling som sjukdomen kräver (203). Generellt kan risken för infektioner antas öka ju fler immunmodulerande behandlingar som ges (204). Säkerhetsstudier har visat att samtidig kortisonbehandling ökar risken för allvarliga infektioner hos IBD-patienter som behandlas med immunmodulerande läkemedel (205).

Kort efter att infliximab introducerades noterades enstaka fall med svår tuberkulos bland vuxna patienter (206). Sedan dess förordas testning av alla patienter inför TNF-blockerare behandling för att minimera risken för att en latent infektiöskall 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 TNF-blockerare 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 TNF-blockerare. För de IBD-patienter som hade behandlats med kombinerad immunmodulerande behandling (tiopurin och TNF-blockerare) sågs en dubblerad risk för opportunistiska infektioner (både bakterie- och virus-orsakade) jämfört med de som hade givits monobehandling (207).

I en metanalys från 2023 konstateras att vuxna patienter med Crohns sjukdom som behandlades med interleukin-blockerare (ustekinumab) verkade ha något lägre risk för allvarliga infektioner än de som behandlas med TNF-blockerare. Bland vuxna patienter med ulcerös colit sågs något lägre risk för allvarliga infektioner hos de som behandlades med integrinblockerare (vedolizumab) jämfört med de som behandlades med TNF-blockerare (208).

I en svensk registerbaserad studie från 2023 på vuxna patienter med reumatoid artrit sågs fyra gånger ökad risk för sjukhusvårdkrävande herpes zoster för de som behandlades med JAK-hämmare än för de som behandlades med TNF-blockerare - men man kunde inte påvisa någon skillnad mellan grupperna i behov av vård för andra svåra infektioner (209).

Vid uppföljning av vuxna patienter med ulcerös colit som behandlas med S1PR-modulerarna har inte setts några tydliga signaler på ökad risk för allvarliga infektioner men kunskapsläget om säkerheten med denna nya preparatklass är ännu begränsad (210).

Barn och ungdomar med IBD löper en lägre absolut risk att drabbas av allvarliga opportunistiska infektioner än vuxna IBD-patienter (205). I skandinaviska registerstudier har ingen signifikant skillnad i risk att drabbas av sjukhusvårdskrävande infektioner mellan barn (och vuxna) med IBD som behandlats, respektive inte behandlats, med biologiska eller småmolekylläkemedel, när analysen justerats för sjukdomsaktivitet, vilket talar för att sjukdomen i sig är en starkare riskfaktor för att drabbas av allvarlig infektion än den immunmodulerande behandlingen (211, 212).

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 TNF-blockerare) 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 (213) och ECCO 2014 (214)) men någon revision har ännu inte gjorts av de åldersövergripande svenska rekommendationerna. Nedan följer dock en ur ett pediatriskt perspektiv uppdaterad (2019) sammanfattning av de svenska riktlinjerna:

### Definition av immunsupprimerad patient

1. Patient som behandlas med immunmodulerande läkemedel (tiopuriner, metotrexat, TNF-blockerare, integrinblockerare, interleukinblockerare, JAK-hämmare eller S1P-receptormodulerare) 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/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-a-o/](http://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-a-o/)

### Om levande vaccin till barn och ungdomar med IBD

Levande vaccin skall som grundregel inte ges immunsupprimerad 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 det svenska vaccinationsprogrammet och ges i 2 doser, vid 18 månaders och i årskurs 1-2 i grundskolan.

Sällan ett kliniskt problem då dos 1 ges redan vid 18 månaders ålder. Hos barn som insjuknar i IBD under förskoleåren rekommenderas att man försöker tidigarelägga dos två av MPR-vaccination och ge den innan immunmodulerande behandling påbörjas.

##### 2. Vaccin mot varicella-zoster-virus

Ingår inte i det nationella barnvaccinationsprogrammet.

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 (215). 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.

[Vattkoppor – om vaccination — Folkhälsomyndigheten \(folkalsomyndigheten.se\)](#)

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®) 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 men det finns också ett avdödat vaccin som ges parenteralt och ger ett tillfredsställande skydd mot tyfoidfieber (Salmonella typhi).

### 5. Vaccin mot rotavirus

Ingår sedan hösten 2019 i det svenska vaccinationsprogrammet (se länk nedan). Första dosen ska strikt ges före 12 veckors ålder.

[Fördjupad information om vaccination mot rotavirus — Folkhälsomyndigheten \(folkalsomyndigheten.se\)](#)

### 6. Vaccin mot tuberkulos (BCG)

BCG-vaccination erbjuds i Sverige bara till barn i vissa riskgrupper. Alla spädbarn som tillhör riskgrupp rekommenderas BCG-vaccination vid 6 veckors ålder, intervall mellan 4 och 8 veckor. Tidpunkten förutsätter att SCID-screening utförts, och att det finns säkra rutiner för att identifiera barn som kan ha påverkats av immunsupprimerande medicinering under graviditet. BCG-vaccination skyddar främst små barn 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.

[BCG-vaccination - Rikshandboken i barnhälsovård \(rikshandboken-bhv.se\) Tuberkulos \(TB\) — om vaccination — Folkhälsomyndigheten \(folkalsomyndigheten.se\)](#)

## 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 extra grunddos och/eller ytterligare boosterdos kan övervägas.

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

[Till innehållsförteckning](#)

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

Ingår i det svenska barnvaccinationsprogrammet och ges vid 3, 5 och 12 månaders ålder. Prematurt födda barn erbjud en extra dos vid 6-8 veckors ålder.

**2. Vaccin mot årsinfluensa**

Alla barn och ungdomar med IBD som är immunsupprimerade skall erbjudas influensavaccination årligen. Observera att det finns både inaktiverat vaccin (ges som injektion) och levande försvagat vaccin (nasalt vaccin) – det sistnämnda bör inte ges till immunsupprimerade patienter.

**3. Vaccin mot hepatit B**

Från och med 2016 har alla landsting och regioner infört regionala program och vaccin mot hepatit B erbjuds kostnadsfritt till alla spädbarn och ges vid 3, 6 och 12 månaders ålder. 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 kombinationsvaccin 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 erbjuds även alla pojkar HPV vaccination. HPV vaccinet ges i 2 doser i årskurs 5. Studier har visat att patienter som behandlas med immunmodulerande läkemedel har en ökad risk att drabbas av svårbehandlade HPV-orsakade könsvärtor (kondylom) (216). Vårdprogramgruppen gör bedömningen att de pojkar som insjuknar i IBD och inte fått vaccination via skolhälsovården bör erbjudas HPV-infektion. Viktigt att notera att dosering skiljer sig avseende ålder; 2 doser, 3 doser. Tvådosschema med doserna givna med minst sex månaders mellanrum gäller för barn 9–14 år. För äldre barn och vuxna samt till immunsupprimerade barn gäller tredosschema.

[Humant papillomvirus \(HPV\) – om vaccination – Folkhälsomyndigheten \(folkhalsomyndigheten.se\)](http://www.folkhalsomyndigheten.se)

**Checklista inför start av immunmodulerande behandling**

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 som rutin inför behandling med TNF-blockerare, integrinblockerare, interleukinblockerare, JAK-hämmare och S1PR--1-fosfat-receptormodulerare 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 TNF-blockerare och JAK-hämmare 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 haftvattkoppor?	<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 förvärvad under barndomen\*

\*Revisionsarbete pågår för att harmonisera skrivningen med snart eller nyligen publicerade internationella riktlinjer.

### 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 (27). 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 (217). Bland patienter som insjuknat i IBD i vuxen ålder har man de senaste decennierna observerat en kraftigt minskad risk för tjocktarmscancer (28). 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) (218). Barn och ungdomar som exponeras eller har exponerats för tiopuriner bör därför uppmanas till livslång varsamhet med hudskadande solstrålning.
- Behandling med TNF-blockerare är möjligen associerad med en något ökad risk (cirka två gånger) för malignt melanom under och efter behandling (219, 220). Även TNF-blockerare behandlade barn och ungdomar bör därför tills vidare uppmanas till livslång försiktighet med hudskadande solstrålning.
- I en uppföljning genom svenska sjukvårdsregister av äldre vuxna patienter med reumatisk ledsjukdom sågs en något ökad risk (cirka två gånger) för skivepitelcancer bland patienter som behandlades med JAK-hämmare jämfört med bland patienter som medicinerade med anti-TNF (221).

### Immunmodulerande läkemedel och lymfom

- Behandling av IBD-patienter med tiopuriner (monobehandling) är associerad med en något ökad risk (cirka tre gånger) för lymfom (222, 223). Tidigare exponering för tiopuriner verkar dock inte vara associerad med en ökad risk för framtida lymfom (222). Den relativa riskökningen för tiopurin-associerade lymfom verkar vara ungefär lika stor för ungdomar som för äldre IBD-patienter (27), (224)). 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 (224).
- Behandling av IBD-patienter med TNF-blockerare (monobehandling) verkar vara associerad med en något ökad risk (cirka tre gånger) för lymfom (223).

- Kombinationsbehandling med tiopurin och TNF-blockerare verkar vara associerad med en dubblerad risk (cirka sex gånger) för lymfom (223).
- Hepatosplenärt T-cellslymfom (HSTCL) är en mycket ovanlig och allvarlig lymfomvariant (225). Global säkerhetsuppföljning under 15 år har identifierat ett 50-tal IBD-patienter som insjuknat i HSTCL (226). 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 TNF-blockerare 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 (27).
- 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.
- Vid behandling av vuxna IBD-patienter med tofacitinib har inte någon ökad risk för malignitet noterats. Vid uppföljning av patienter med reumatoid artrit (RA) har JAK-hämmarbehandling dock associerats med ökad risk för cancer hos äldre (>50 år).

### Behandlingsöverväganden hos barn och ungdomar med IBD.

- De påvisade sambanden mellan immunmodulerande läkemedel och cancer vid IBD manar till reflektion avseende indikation för och behandlingsduration 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 (227).
- Senare stora populationsbaserade studier (223) 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.
- Avsaknaden av säkra samband mellan immunmodulerande läkemedel och uppkomst av lymfom bland patienter med 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 (228). 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 TNF-blockerare 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 TNF-blockerar-behandling (229).

- 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 (230). Bland de lymfom som konstaterats hos IBD-patienter verkar EBV-drivna former vara överrepresenterade (231). 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 (222)) har en något större risk för att drabbas av immunmodulerar-associerade lymfom. Teoretiskt bör därför behandling med tiopuriner och TNF-blockerare 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 förnärvarande inteheller 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 rutinemässigt 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 (232, 233). Hos tiopurinbehandlade IBD-patienter som insjuknar i EBV-infektion (körtelfeber) bör 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 (234-236). 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 EIM 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 (235, 236). Hos cirka en tredjedel av dessa patienter uppträder de extraintestinala symtomen före det att IBD-diagnosen ställts (235). Risken att utveckla EIM ökar med sjukdomsdurationen (237). Vidare är EIM oftare förekommande hos barn med Crohns sjukdom än med ulcerös kolit (235). Många EIM:s aktiveras parallellt med inflammationen i tarmen (234, 235).

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

## Inflammationstillstånd som i varierande grad kan vara relaterade till aktiv IBD

### Hudmanifestationer

*Erytema nodosum* är en icke-infektiös inflammation i subkutant fett (238). Förutom vid IBD kan erytema nodosum uppträda vid flera andra sjukdomstillstånd (t.ex. infektioner som yersinia, streptokocker, mykoplasma, EBV). Tillståndets främst vid Crohns sjukdom men kan även förekomma vid ulcerös kolit och är associerad till tjocktarmssjukdom. Vid IBD uppträder erytema nodosum ofta parallellt med kliniska tecken på ökad inflammationsaktivitet.

*Pyoderma gangrenosum* är en ovanlig ulcerativ hudmanifestation som kan uppträda överallt på kroppen (239). I mer än hälften av fallen är tillståndet kopplat till en systemsjukdom där IBD är den vanligaste orsaken. Pyoderma kan ibland vara kopplat till skov av IBD. Behandling sker med fördel i samråd med hudläkare.

*Metastatisk Crohns sjukdom* är en sällsynt granulomatös hudmanifestation, som är anatomiskt separerad från mag-tarmkanalen; typisk lokalisering hos barn är genitalregionen (t.ex. labia, scrotum) (240). För att bekräfta diagnosen kan hudbiopsi utföras, som visar på inflammation med granulom.

### Artralgi

Artralgi är ett vanligt extraintestinalt symptom vid IBD (241). Det är viktigt att särskilja isolerad ledsmärta från inflammation i leder och lednära stödjevävnad, d.v.s. artrit och tendinit. Artralgi är ofta relaterad till ökad sjukdomsaktivitet i tarmen.

### Artriter

*Perifer artrit (PA)* vid IBD är en relativt vanlig EIM (241, 242). 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 Typ 1*, drabbar vanligen de stora lederna och färre än 5 leder. Karakteristiskt är debut med akuta symptom, 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. Symptomen 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 (241). Den uppträder vanligen symmetriskt. Vanligen orsakar sacroilit smärta i nedre delen av ryggen, sätesmusklerna och ibland låren men radiologiska genomgång av vuxna med IBD visar att tillståndet även kan vara asymtomatiskt. Vid symptomgivande IBD-associerad sacroilit bör val av behandling diskuteras med barnreumatolog.

*Ankyloserande spondylit (AS)* är en progressiv form av sacroilit (241); 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. [För förtydligande om AS se stycket under associerade autoimmuna sjukdomar nedan.](#)

## Inflammation i munhåleregionen

*Orofacial granulomatos (OFG)* är en tämligen ovanlig inflammation i munhåleregionen (243, 244). 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

*Kronisk aseptisk osteomyelit (CNO)* (i sin allvarligaste form benämnd som *kronisk återkommande multifokal osteomyelit (CRMO)*) är ofta associerad med annan systemsjukdom så som IBD, men kan även uppträda enskilt (245). Samsjuklighet i CNO/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 (246)

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 komplikationer

Patienter med IBD löper en ökad risk för tromboemboliska komplikationer, så väl venöst som arteriellt (247). 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.

Barn med IBD löper mycket liten risk för att utveckla trombos men profylax i form av lågmolekylärt heparin bör som regel ges till alla patienter som kräver sjukhusvård för [svåra akuta kolitskov](#).

Trombosprofylax bör även övervägas att ges till sjukhusvårdade pediatrika patienter med mer måttliga kolitskov om de samtidigt har andra riskfaktorer för trombosjukdom (pågående/avslutad pubertet:  $\geq 1$  riskfaktor, prepubertal patient:  $\geq 2$  riskfaktorer).

### *Riskfaktorer att beakta*

- sängläge
- central venkateter
- fetma (BMI  $\geq 2$  SD)
- samtidig infektion
- tidigare djup ventrombos eller lungemboli
- ärftlighet för tromboembolisk sjukdom
- rökning
- p-piller (kombinationsbehandling)
- JAK-hämmar-behandling
- 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 subkutan

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 (248, 249). Orsaken till nedsatt bentäthet hos barn med IBD är multifaktoriell, så som den kroniska tarminflammationen i sig, behandling med steroider, låga D-vitamnivåer 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  $\geq 50$  nmol/l (250).

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 (251, 252). 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 (253, 254). Hos vuxna med IBD ser man att behandling av anemi förbättrar livskvalitet och arbetsförmåga (255, 256). 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 (257-259).

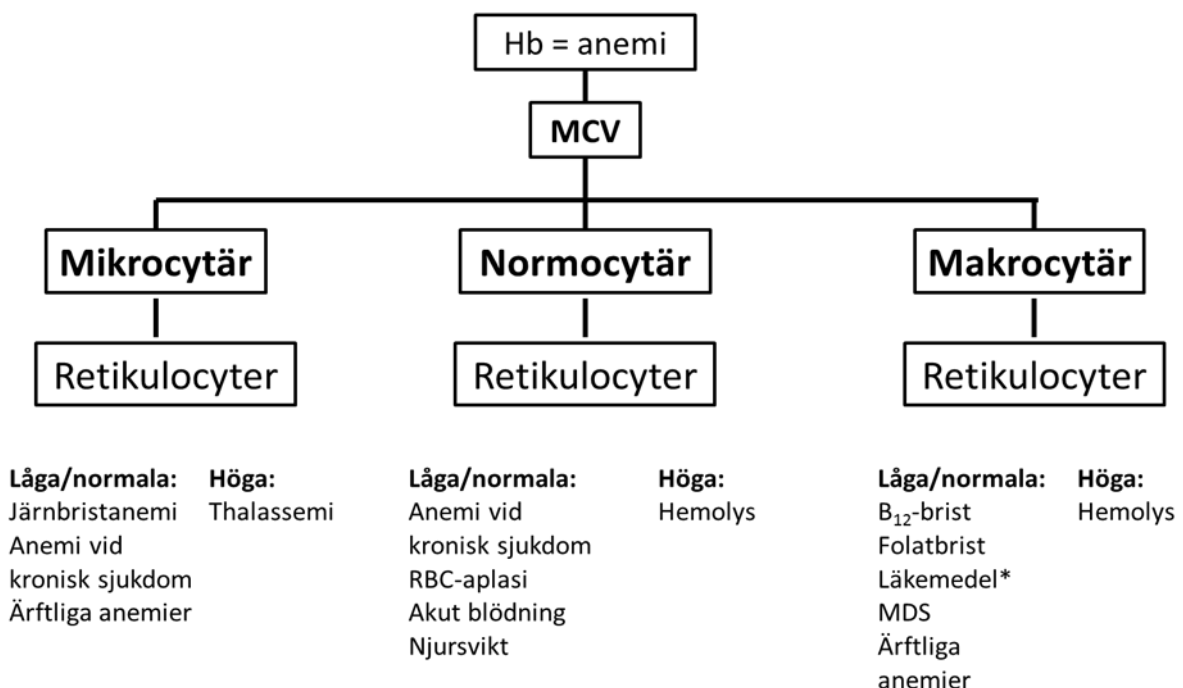
### Utredning av anemi

Med hjälp av Hb, MCV och retikulocyter kan man klassificera de flesta typer av anemi (Figur 1). 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 (kobalamin (vitamin B<sub>12</sub>), folsyra (vitamin B<sub>9</sub>), 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 erytropoes.

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 <sub>12</sub> (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, merkaptopurin, sulfasalazin, 5-ASA.

### Järnbrist eller inte?

Järnbristanemi är den vanligaste anemiformen hos barn och ungdomar med IBD (251, 252, 254). 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 (260). S-ferritin stiger vid aktiv inflammation varför ett värde på <100 µg/L talar för järnbrist hos patienter med aktiv tarminflammation (260).

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 retikulyterna är som regel låga (261).

### Behandling av järnbristanemi

Järnbristanemi är underbehandlad vid pediatrik IBD (251, 254). 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 (262).

Hos IBD-patienter som drabbats av anemi är risken tämligen stor att tillståndet återkommer varför det är klokt att var 3:e månad kontrollera blodprover hos dessa och patienter med aktiv sjukdom. Återkommande anemi kan vara ett tecken på betydande kvarstående inflammationsaktivitet, varför man bör överväga utökad behandling hos dessa patienter. Hos patienter i remission eller mild sjukdom kan man följa blod- och järnstatus var 6-12:e månad.

### 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 (260, 263, 264). Alla intravenösa järnpreparat, även de moderna, kan ge överkänslighetsreaktioner (265), men risken med de nya beredningarna är betydligt mindre (beräknas till <1:200 000 doser). Hypofosfatemi är en biverkan som uppmärksammas allt mer, speciellt vid behandling med järnkarboxymaltos. Detta kan potentiellt påverka benmetabolismen på sikt. Tillståndet är vanligtvis asymtomatiskt, men kan också ge svårtolkade besvär som muskelsvaghet, tandproblem, skelettsmärta och osteomalaci. Det är därför rimligt att följa plasma-fosfat hos individer som behandlas återkommande med höga doser eller under lång tid (266).

I Sverige är järnkarboxymaltos 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 på barn med IBD (263, 264). I studien med järnkarboxymaltos gavs preparatet redan från spädbarnsåldern (263)

**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 (251, 254). Perorala preparat är billigare än intravenösa och har visats förbättra järn- och blodvärden även hos patienter med IBD (267). 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 (262).

Peroral järnbehandling bör därför i första hand användas till pediatrika IBD-patienter med mild eller inaktiv sjukdom och lätt till måttlig järnbristanemi (Hb>100 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 (260). Vid magtarmbiverkningar kan var annan till var tredjedagsbehandling provas. Behandlingen bör pågå minst 12 veckor. Terapisvikt definieras som begränsad Hb-ökning (<1 g/L efter 2 veckors behandling eller <2 g/L efter 4 veckors behandling), varvid intravenös järnbehandling bör övervägas (52).

### 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 måttligt till svårt aktiv IBD eller har uttalad järnbristanemi (Hb<100 g/L) bör intravenös järninfusion väljas i första hand.
- Beräkna järnbehovet med hjälp av Gazonis formel.
- Välj intravenöst preparat:
  - Järnkarboxymaltos kan ges som engångsdos om behovet understiger 20 mg/kg eller 1000 mg.
  - Järnsackaros
- Vid mild eller inaktiv sjukdom med lätt till måttlig järnbristanemi (Hb>100 g/L) eller enbart järnbrist utan anemi förordas peroral järnsubstitution med en maximal dos om 5 mg Fe/kg/d eller 100 mg Fe/d.

## Samsjuklighet i immunmedierade tillstånd

### IBD-associerad leversjukdom\*

\*Revisionsarbete pågår för att harmonisera skrivningen med snart eller nyligen publicerade internationella riktlinjer.

## Bakgrund och terminologi

Leverpåverkan vid IBD är vanligt förekommande och kan ha flera olika orsaker (268, 269). Vid aktiv tarminflammation ses ofta en ospecifik och godartad leverpåverkan (270, 271). 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 (272):

- **Autoimmun hepatit (AIH)**

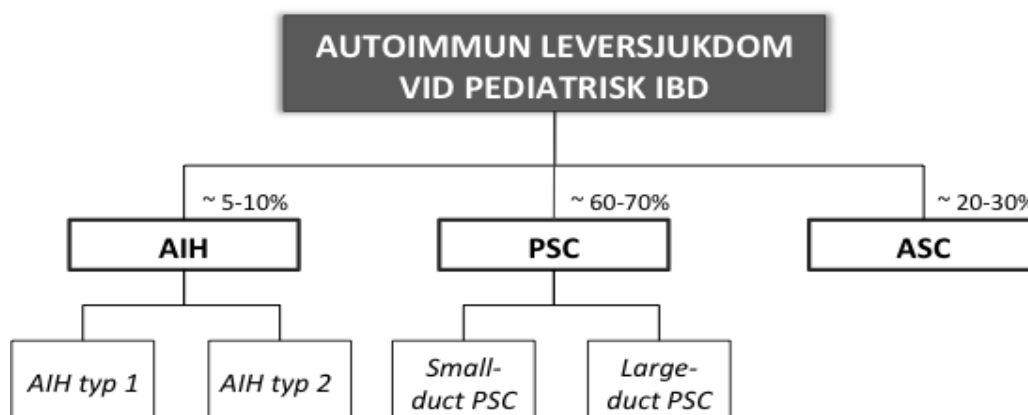
AIH kan indelas i typ 1 och typ 2 baserat på förekomst av LKM-1 eller LC-1-antikroppar (båda ses vid AIH typ 2). Leverbiopsi är obligat för diagnos och histologiskt karakteriseras AIH bland annat av så kallad interfashpatit. AIH typ 2 drabbar typiskt yngre barn, debuterar oftare med en akut fulminant leversvikt och brukar kräva en livslång immunosuppressiv behandling (273). Särskilt internationellt scoringsystem finns för diagnostik (273).

- **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 (274). Small-duct PSC har förmodligen en något bättre prognos än large-duct PSC (275, 276).

- **Autoimmun skleroserande kolangit (ASC)**

ASC (även kallat overlap syndrome) avser tillstånd där det samtidigt förekommer kännetecknen för både AIH och PSC (273).



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 (277). 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) (236, 268, 272, 277, 278). 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 (39). 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 (277, 279). Risken för att insjukna i IBD för patienter med ASC är också hög och har rapporterats ligga på cirka 40% i en barnstudie (280). 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) (274). 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. Färska europeiska konsensusriktlinjer (273) 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,  $\gamma$ -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) (281)

### 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 laboratorieprover, radiologi och leverbiopsi samman. För ytterligare klargörande av diagnoskriterier för autoimmun leversjukdom hänvisas till aktuella internationella riktlinjer (273, 282). 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 mykofenolatmofetil (MMF) (273, 283).

### **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 (284). Användning av högre (28-30 mg/kg/dygn) doser har visat sig försämra 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 (276). 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 (285). 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 (276). 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 (276, 280).

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 (286). Cancerrisken gäller främst vuxna PSC-patienter då incidensen ökar med stigande ålder (287). Jämfört med normalpopulationen har vuxna med PSC flera hundra gånger högre risk (risk ratio 860 i en svensk studie (288)) 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 (27, 289).

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 (290). Detta är i linje med internationella riktlinjer (291). 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 (276).

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 (292). 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 (27).

[De svenska CRC-screening-riktlinjerna för vuxna med IBD](#) förordar inledande av koloskopiövervakning redan ett år efter konstaterad kolitsjukdom hos patienter med samtidig PSC. I linje med brittiska rekommendationer föreslår vi att ungdomar med IBD och PSC/ASC bör erbjudas inledande screeningundersökning redan vid 16 års ålder (om det då gått ett år från kolitdiagnos) (183). Denna undersökning bör utföras av endoskopist som är väl förtrogen med CRC-screening vägled av kromoendoskopi.

## IBD-associerad ledsjukdom

*Ankyloserande spondylit (AS)* 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.

## IBD-associerad bukspottkörtelsjukdom

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 (läkemedelsutlösta pankreatiter är vanligare än immunologiskt orsakade dito) (234):

- 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.

## IBD-associerad njursjukdom

Patienter med IBD har en ökad risk att drabbas av njursjukdom men nefrit uppträder relativt sällan hos barn och ungdomar med IBD (293). Utredning och uppföljning av misstänkt njursjukdom hos patienter med IBD sker med fördel i samråd med barnnefrolag.

*Glomerulonefrit* och då särskilt *IgA-nefrit* är det vanligast förekommande IBD-kopplade inflammationstillståndet i njurarna (294). Glomerulonefriten debuterar ofta i samband med ökad sjukdomsaktivitet i tarmen men kan även uppträda utan koppling till graden av tarminflammation.

Glomerulonefriten kan ibland gå tillbaka om tarmsjukdomen kan försättas i remission men njursjukdomen verkar oftast ha ett självständigt (tarmoberoende) och oftast godartat förlopp.

*Tubulointerstitell nefrit* kan också vara relaterad till aktiv inflammation i tarmen men verkar oftare vara läkemedelsutlöst (294). Flera IBD-läkemedel (5-ASA, tiopuriner, TNF-blockerare, vedolizumab) har rapporterats vara kopplade till uppkomst av njursjukdom. I en del fall verkar njurpåverkan snarare kunna förklaras av en direkt nefrotoxisk effekt av läkemedlet, då njurfunktionsnedsättningen snabbt gått tillbaka efter utsättning av behandlingen. I andra fall verkar den farmakologiska behandlingen dock ha utlöst en allvarligare tubulointerstitell nefrit som fortgått även efter att IBD-läkemedlen satts ut.

## 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)(247). 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 (295). 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 (296). 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 (297). Hos patienter med kronisk malabsorption, som vid kort tarm-syndrom, kan en hormon- eller kopparspiral vara ett säkrare alternativ (298). 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 (299).

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 framhållas 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 pediatrikt 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 (300). 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 förse 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 (301).

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 (302)

### 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 gastroenterologisk inriktning 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 närliggande klinik eller ett större centrum.
- Specifika komplicerade medicinska och kirurgiska frågeställningar kan kräva samarbete med region- eller rikscentrum samt med kollegor inom vuxengastroenterologin.

### 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.

## Transitionsvård vid IBD

### Bakgrund

IBD i tonåren kan påverka livskvalitet, psykologi och sexualitet. Ändringar i kost och levnadsvanor tex när man flyttat hemifrån har visat sig kunna påverka sjukdomens svårighetsgrad (303, 304).

Dessutom utgör överföring från barn- till vuxenvård en riskfaktor för bristande behandlingsföljsamhet. Denna kan dels bero på diskontinuitet i vården och dels av speciella behov hos den unga patienten samt skillnad i sjukdomskaraktär och effekter av den (Tabell 1).

**Tabell 1.** Sammanfattning av möjliga skillnader mellan IBD uttryck hos barn-och vuxen, samt skillnader i vårdorganisationer, att beakta och ge speciell uppmärksamhet till i transitionsvård för patienter med IBD (305-307).

	Barnsjukvård	Vuxensjukvård
<b>Sjukdomen IBD</b>	Ofta utbredd sjukdom, aggressivare förlopp	Ofta begränsad utbredning
	Påverkan på skolarbete och självständighet	Påverkan på utbildning och yrkesval
	Begränsat läkemedelstillgång; vissa saknar godkännande för barn	Brett läkemedelsutbud
<b>Nutrition</b>	Kontroll av tillväxt, BMI och nutritionsstatus	Mindre fokus på nutrition och vikt
<b>Nutrition</b>	Total enteral nutrition vid Crohns sjukdom	
<b>Sjukvårdsideologi</b>	Familjefokuserad utifrån barnet	Individfokuserad
	Sjukvården tar ansvaret i bedömning av sjukdom och allmäntillstånd	Höga krav på individens egen kunskap om sin sjukdom och egenbedömning av tillstånd.
	Vårdnadshavare bestämmer	Patienten bestämmer
	Långa konsultationer	Kortare konsultationer
<b>Sjukvårdsservice</b>	Multidisciplinär	Enkel konsultation
	Regionsjukhus/Tertiära center	Lokal/regionsjukhus
	Åldersanpassad behandling	Generell behandling
<b>Undersökningar</b>	Generell anestesi tex vid endoskopi, rektalundersökning	Anestesi vid undersökningar mer sällan
	Kontroll och intresse av tillväxt, pubertet och allmän utveckling	Fokus på cancerscreening
<b>Sexualitet</b>	Experimentering, utforskande	Större självkänedom Fokus även på fertilitet
<b>Psykologi</b>	Det psykologiska välmåendet påverkas. Livskvalitet kan bibehållas vid starkt stöd av föräldrar och skola.	Sjukdomssymtom påverkar livskvalitet starkt.
	Vårdnadshavare hjälper så att enskilda situationer klaras av trots sjukdom	Individen måste själv kunna hantera enskilda situationer utifrån sina sjukdomssymptom

## Definition av barn- och vuxenvård av vikt för transitionsvård

I Sverige får barn med IBD vård inom barnmedicinsk enhet tills de fyller 18 år och vid barnkirurgisk enhet till 15 - 16 års ålder. En fungerande, strukturerad och säker transitionsvård under hela åldersspannet 13-24 år har visat ge unga vuxna med IBD stabilare medicinsk situation, bättre psykisk hälsa och högre livskvalitet jämfört de som endast fått remiss eller överrapportering till vuxenvårdenheten som punktinsats (304-306, 308). Transitionsprocessen skall enligt evidens starta i tidiga tonår så att ett successivt övertag av sjukdomskontroll sker från förälder och vårdpersonal till tonåringen. Den slutliga överflytten av vård till vuxenmedicin bör i största möjliga mån ske under remission av sjukdomen (304-306).

## Organisation av transitionsvård

### Rekommendation

- Transitionsvården skall organiseras som en process som sträcker sig över flera år.
- Barnsjukvården skall organisera en verksamhet som ger patienten möjlighet till kunskap om sin sjukdom, egna konsultationer och som ökar patientens självständighet.
- Vuxensjukvården ska organisera en verksamhet för tonåringar och unga vuxna som anpassas efter deras behov.

Transitionsorganisationen kräver speciella vårdinsatser både inom barn- och vuxenmedicin och skall anpassas efter patientens psykologiska, sociala och emotionella mognad samt utifrån sjukdomens svårighetsgrad och pågående aktivitet. Hänsyn skall också tas till individens sociala omgivning och stöd (304-307). Till exempel skall barnmedicin redan från patientens tidiga tonår förbereda patienten på transition, genom att bli kunniga i sin sjukdom och självständiga i konsultationer och i att uttrycka hur de mår (305, 307, 309). Vuxenvården skall i sin tur anpassa vården för tonåringar/unga vuxna till exempel genom hög tillgänglighet, digitala möten och snabbare handläggningar. Exempel på detta kan vara vid förnyande av mediciner så att behandling inte uteblir på grund av fördröjningar i vårdkedjan. Studier visar också att unga vuxna som får tillgång till IBD sjuksköterska eller motsvarande funktion får bättre behandling och livskvalitet (304, 305, 308, 309).

**Förtydligande av transitionsprocessen:** Både för patient och inom vårdenheterna för barn-respektive vuxenvård skall transitionsstrukturen vara tydliggjord. Både transitionsprocessen och rutiner på patientens nya vårdenhet skall tydliggöras för patienten respektive remitterande enhet.

## Framgångsfaktorer för god transitionsvård

- IBD-sjuksköterska med specialfunktion för unga patienter 13 - 24 års ålder
- Öka självständighet genom IBD-patientutbildning både inom barn- och vuxensjukvård
- Anpassa vård efter individuell mognad
- Kunskap i vården även kring kost- och livsstilspåverkan, samt erbjuda konsultationer i detta
- Sexologkontakt

Framgångsfaktor	Ombesörjs av barnsjukvård	Ombesörjs av vuxensjukvård
IBD-sjuksköterska	x	x
Patientutbildning om IBD	x	x
Stöd till självständighet	x	x
Kunskap om hälsans och livsstilens betydelse för IBD	x	x
Stöd kring sexualitet och fertilitet	x	x
Kunskap om kostens betydelse för IBD	x	x
Anpassning efter speciella behov hos den unga patienten såsom psykisk ohälsa, somatisk samsjuklighet, neuropsykiatrisk diagnos	x	x

**Tabell 2.** Sammanfattande visar tabellen de punkter som enligt studier visat ge ökad behandlingseffekt hos unga (13–24 år) med IBD och därför skall utföras kontinuerligt inom enheter som bedriver IBD-vård (304, 305, 310).

**IBD-sjuksköterska** skall ha specifik kunskap kring tonåringar/unga vuxna med IBD. En sådan vårdresurs skall även finnas på vuxenmedicin och hjälpa den unga patienten att boka/ändra tider, svara på både medicinska och organisatoriska frågor, stötta i medicinska planeringar, förnyelse av recept, etablera kontakt med lämpliga sjukvårdsspecialister/professioner eller guida patienten hur hen ska göra det.

**Utbildning och kunskap om sjukdomen:** Patienten skall med olika medel som exempelvis digitalt, informationsbroschyrer, mentorskap etcetera tidig ges kunskap om tex larmsymptom, sjukdomsutbredning, och extraintestinala manifestationer samt om psykologiska aspekter av sin sjukdom. Vidare skall tonåringen ges möjlighet att träna sig i att berätta om sina symptom, kunna sin medicinering samt veta vilka undersökningar och prover som kontrolleras och varför samt ha kännedom om sina vaccinationer. Sjukvårdspersonal ska ha kunskap i unga vuxnas kunskapsnivå, förutsättningar i sin sjukdom och ha/införskaffa kompetens i att föra samtal med tonåringar/unga vuxna. IBD-skola med gruppundervisningar, individuell undervisning, och samtalsgrupper för tonåringar och unga vuxna har i studier visat sig vara effektivt för att öka sjukdomskunskapen (304, 305, 309).

**Stöd till självständighet:** Tonåringar/unga vuxna med IBD skall få stöd till att successivt bli allt mer ansvariga för sin medicinering, planering av sjukvårdsbesök, och återge anamnes vid konsultationer. Tonåringar/unga vuxna skall också få stöd i att kunna delge andra om sjukdomssymptomen till exempel på skolan/arbetsplatsen, och få kunskap om vilken hjälp hen har rätt att få. Föräldrarna behöver få kunskap i hur de successivt bör lämna över allt mer ansvar till den unga patienten.

**Ökad kunskap om hälsa och livsstil:** Tonåringar/unga vuxna med IBD skall få information om effekt av rökning och droger på sjukdomen, effekter av att inte ta medicin och nytta med fysisk aktivitet. Information ska även ges om kostens betydelse och hjälp att organisera sin kost och nutrition, men även om eventuella effekter av kosttillskott.

**Stöd kring sexualitet och fertilitet:** Tonåringar/unga vuxna med IBD skall ges stöd i och veta vilken sjukvårdskompetens hen kan vända sig för frågor kring närhet, relationer och intimitet i förhållande till IBD. Det åligger sjukvården att öppna upp i konsultationer kring sexualitet med patienten. Sjukvården skall ge patienten kunskap kring [fertilitet och antikonception i förhållande till IBD](#).

**Speciell anpassning till tonåringar/unga vuxna med IBD och neuropsykiatriska diagnoser eller annan samsjuklighet:** Denna patientgrupp kräver betydande planering, individuell organisation, kontaktnät, vägar in i sjukvården och speciell hänsyn i omvårdnad.

**Uppmärksamhet på symptom på psykisk ohälsa:** Att få diagnosen och leva med IBD som ung vuxen kan medföra ökad risk för psykisk ohälsa. Vårdpersonal skall aktivt fråga efter psykiskt mående och i samråd med patienten hänvisa hen till kurator, socionom, psykolog eller psykiater vid tecken på psykisk ohälsa.

## 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 kvalitetssäkringsarbete. 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 (CD), tunntarm        | <input type="checkbox"/> K51.0 Ulcerös colit (UC) - Total kolit |
| <input type="checkbox"/> K50.1 CD, colon                            | <input type="checkbox"/> K51.2 UC, Proktit                      |
| <input type="checkbox"/> K50.8 Klassisk ileocekal CD                | <input type="checkbox"/> K51.3 UC, Proktosigmoidit              |
| <input type="checkbox"/> K50.8 Tunntarm och colon - ej klassisk CD  | <input type="checkbox"/> K51.5 UC, Vänstersidig kolit           |
| <input type="checkbox"/> K50.9 CD - Utbredning oklar                | <input type="checkbox"/> K51.8 UC, Annan utbredning             |
|   | <input type="checkbox"/> K51.9 UC, Utbredning oklar             |
| <br>  |   |
| <input type="checkbox"/> K52.3 Obestämbart kolit                    |   |
| <input type="checkbox"/> K52.8 Lymfocytär kolit                     |   |
| <input type="checkbox"/> K52.8 Kollagen kolit                       |   |
| <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, Tysk C. 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. Oliva S, Thomson M, de Ridder L, Martín-de-Carpi J, Van Biervliet S, Braegger C, et al. Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(3):414-30.

17. Norsa L, Ferrari A, Arrigo S, Bramuzzo M, Deganello Saccomani M, Di Nardo G, et al. Scoring Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Way to Improve Quality. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(1):48-53.
18. 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.
19. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144-64.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Malmborg P, Everhov Å H, Söderling J, Ludvigsson JF, Bruze G, Olén O. Earnings during adulthood in patients with childhood-onset inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(6):1007-17.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Sorensen JO, Nielsen OH, Andersson M, Ainsworth MA, Ytting H, Belard E, Jess T. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int.* 2017.
30. 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.
31. 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.
32. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8(4):244-50.

33. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, Jess T. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut*. 2014;63(10):1607-16.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Vermeire S. Towards a novel molecular classification of IBD. *Dig Dis*. 2012;30(4):425-7. doi: 10.1159/000338147. Epub 2012 Jul 12.
41. 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.
42. 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.
43. Turner D, Griffiths AM, Veerman G, Johans J, Damaraju L, Blank M, Hyams J. Endoscopic and clinical variables that predict sustained remission in children with ulcerative colitis treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1460-5.
44. 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.
45. 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.
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, Griffiths AM. 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. Wine E, Aloï M, Van Biervliet S, Bronsky J, di Carpi JM, Gasparetto M, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: Ambulatory care-An updated evidence-based consensus guideline from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Crohn's and Colitis Organisation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2025;81(3):765-815.
53. van Rheenen 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. Lindberg E, Jarnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut.* 1992;33(6):779-82.
57. Engels M, Cross RK, Long MD. Exercise in patients with inflammatory bowel diseases: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:1-11.
58. Sigurdsson GV, Schmidt S, Mellström D, Ohlsson C, Karlsson M, Lorentzon M, Saalman R. Physical exercise is associated with beneficial bone mineral density and body composition in young adults with childhood-onset inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(6):699-707.
59. Scheffers LE, Vos IK, Utens E, Dieleman GC, Walet S, Escher JC, van den Berg LEM. Physical Training and Healthy Diet Improved Bowel Symptoms, Quality of Life, and Fatigue in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77(2):214-21.
60. 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.
61. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznicar Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2020;39(3):632-53.
62. Ashton JJ, Gavin J, Beattie RM. Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. *Clin Nutr.* 2019;38(1):80-9.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Aharoni-Frutkoff Y, Plotkin L, Pollak D, Livovsky J, Focht G, Lev-Tzion R, et al. Whole Food Diet Induces Remission in Children and Young Adults With Mild to Moderate Crohn's Disease

- and Is More Tolerable Than Exclusive Enteral Nutrition: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2025;169(7):1462-74.e2.
67. Sigall Boneh R, Navas-López VM, Hussey S, Pujol-Muncunill G, Lawrence S, Rolandsdotter H, et al. Modified Crohn's Disease Exclusion Diet Maintains Remission in Pediatric Crohn's Disease: Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(11):2001-11.
68. Svolos V, Gordon H, Lomer MCE, Aloï M, Bancil A, Day AS, et al. European Crohn's and Colitis Organisation consensus on dietary management of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2025;19(9).
69. 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.
70. Singh S. Positioning therapies for the management of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(7):411-2.
71. 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.
72. 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.
73. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1215-26.
74. Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet*. 2022;399(10342):2200-11.
75. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, Caprioli F, D'Haens G, Ferrante M, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2024;391(3):213-23.
76. Osterman MT, Lichtenstein GR. Infliximab vs Adalimumab for UC: Is There A Difference? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1197-9.
77. Alric H, Amiot A, Kirchgessner 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.
78. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, Germinaro M, Vetter M, Shao J, et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(4):307-20.
79. Yerushalmy-Feler A, Olbjorn C, Kolho KL, Aloï M, Musto F, Martin-de-Carpi J, et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy in Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease (DOUBLE-PIBD): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(2):159-66.
80. 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.
81. 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.

82. Lopez A, Peyrin-Biroulet L. 5-Aminosalicylic acid and chemoprevention: does it work? *Dig Dis.* 2013;31(2):248-53.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041-8.
88. Hyams JS, Carey DE. Corticosteroids and growth. *J Pediatr.* 1988;113(2):249-54.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(8):Cd006618.
100. 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.

101. Kappelman MD, Wohl DA, Herfarth HH, Firestone AM, Adler J, Ammourey RF, et al. Comparative Effectiveness of Anti-TNF in Combination With Low-Dose Methotrexate vs Anti-TNF Monotherapy in Pediatric Crohn's Disease: A Pragmatic Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2023;165(1):149-61.e7.
102. 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.
103. 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.
104. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, Kamath BM. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Croft NM, Faubion WA, Jr., Kugathasan S, Kierkus J, Rummelle FM, Shimizu T, et al. Efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ENVISION I): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(8):616-27.
111. Turner D, Lomax KG, Veereman G, Griffiths AM, Kierkuś J, Kang B, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Golimumab in Children with Moderately-To-Severely Active Ulcerative Colitis: Results from the PURSUIT 2 Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2026.
112. 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.
113. Louis E. Stopping Biologics in IBD-What Is the Evidence? *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):725-31.
114. Fumery M, Tilmant M, Yzet C, Brazier F, Loreau J, Turpin J, et al. Premedication as primary prophylaxis does not influence the risk of acute infliximab infusion reactions in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2019;51(4):484-8.
115. Neef HC, Riebschleger MP, Adler J. Meta-analysis: rapid infliximab infusions are safe. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(4):365-76.
116. Felipez LM, Ali S, de Zoeten EF, Griffiths AM, Kim SC, Patel AS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition position paper on the therapeutic

- drug monitoring in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2025;81(4):1100-17.
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. Atia O, Shavit-Brunschwig Z, Mould DR, Stein R, Matar M, Aloï M, et al. Outcomes, dosing, and predictors of vedolizumab treatment in children with inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(1):31-42.
121. 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.
122. Perry C, Fischer K, Elmoursi A, Kern C, Currier A, Kudravalli P, et al. Vedolizumab Dose Escalation Improves Therapeutic Response in a Subset of Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* 2021;66(6):2051-8.
123. Alsoud D, Vermeire S, Verstockt B. Monitoring vedolizumab and ustekinumab drug levels in patients with inflammatory bowel disease: hype or hope? *Curr Opin Pharmacol.* 2020;55:17-30.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
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. Cohen S, Rolandsdotter H, Kolho KL, Turner D, Tzivinikos C, Bramuzzo M, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Pediatric Ulcerative Colitis: A Multi-center Retrospective Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Paediatr Drugs.* 2024.
129. Yerushalmy-Feler A, Pujol-Muncunill G, Martin-de-Carpi J, Kolho KL, Levine A, Olbjørn C, et al. Safety and Potential Efficacy of Escalating Dose of Ustekinumab in Pediatric Crohn Disease (the Speed-up Study): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(6):717-23.
130. Restellini S, Afif W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with Ustekinumab, Vedolizumab and Tofacitinib in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med.* 2021;10(6).
131. López-Sáez B, Altadill A, Brunet-Mas E, Garcia-Sagué B, Melcarne L, Llovet LP, et al. Monthly intravenous maintenance treatment with ustekinumab regains clinical response in patients with Crohn's disease who no longer respond to the drug when administered subcutaneously. *Therap Adv Gastroenterol.* 2025;18:17562848251358147.

132. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022;399(10340):2031-46.
133. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, Bossuyt P, Biedermann L, Colombel JF, et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. *Jama*. 2024;332(11):881-97.
134. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2023;388(26):2444-55.
135. Ferrante M, D'Haens G, Jairath V, Danese S, Chen M, Ghosh S, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. *Lancet*. 2024;404(10470):2423-36.
136. Rubin DT, Allegretti JR, Panés J, Shipitofsky N, Yarandi SS, Huang KG, et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies. *Lancet*. 2025;405(10472):33-49.
137. Hart A, Panaccione R, Steinwurz F, Danese S, Hisamatsu T, Cao Q, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. *Gastroenterology*. 2025;169(2):308-25.
138. 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.
139. Ledder O, Dolinger M, Dubinsky MC, Stein R, Vellanki S, Buckuk R, et al. Tofacitinib in Pediatric Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2025;31(2):425-31.
140. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-84.
141. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-28.
142. Loftus EV, Jr., Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1966-80.
143. Cohen S, Spencer EA, Dolinger MT, Suskind DL, Mitrova K, Hradsky O, et al. Upadacitinib for Induction of Remission in Paediatric Crohn's Disease: An International Multicentre Retrospective Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2025;61(8):1372-80.
144. Yerushalmy-Feler A, Spencer EA, Dolinger MT, Suskind DL, Mitrova K, Hradsky O, et al. Upadacitinib for Induction of Remission in Pediatric Ulcerative Colitis: An International Multicenter Study. *J Crohns Colitis*. 2025;19(5).
145. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1280-91.
146. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023;401(10383):1159-71.

147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(3):Cd006634.
152. 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.
153. 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.
154. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, Acra S. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):Cd012774.
155. 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.
156. 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.
157. Assa A, Aloï M, Van Biervliet S, Bronsky J, di Carpi JM, Gasparetto M, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: Acute severe colitis-An updated evidence-based consensus guideline from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Crohn's and Colitis Organization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2025;81(3):816-51.
158. 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.
159. 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.
160. Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M, Koivusalo A, Turunen P, Rintala RJ, Kolho KL. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics.* 2009;123(5):1377-82.
161. Rintala RJ, Lindahl HG. Proctocolectomy and J-pouch ileo-anal anastomosis in children. *J Pediatr Surg.* 2002;37(1):66-70.
162. 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.

163. 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.
164. 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.
165. da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2010;97(1):65-9.
166. Barnes EL, Agrawal M, Syal G, Ananthkrishnan AN, Cohen BL, Haydek JP, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Pouchitis and Inflammatory Pouch Disorders. *Gastroenterology*. 2024;166(1):59-85.
167. 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.
168. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(11):785-92.
169. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):1-16.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. Splawski JB, Pffefferkorn 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.

180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. Alabiso ME, Iasiello F, Pellino G, Iacomino A, Roberto L, Pinto A, et al. 3D-EAUS and MRI in the Activity of Anal Fistulas in Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1895694.
188. El-Matary W, Walters TD, Huynh HQ, deBruyn J, Mack DR, Jacobson K, et al. Higher Postinduction Infliximab Serum Trough Levels Are Associated With Healing of Fistulizing Perianal Crohn's Disease in Children. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(1):150-5.
189. 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.
190. Kredel LI, Mundt P, van Riesen L, Jöhrens K, Hofmann J, Loddenkemper C, et al. Accuracy of diagnostic tests and a new algorithm for diagnosing cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel diseases: a diagnostic study. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(2):229-37.
191. Everhov AH, Olen O, Ludvigsson JF. Editorial: importance of definition of inflammatory bowel disease and an increased incidence in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1369-70.
192. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, Schwerd T, Strisciuglio C, et al. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(3):456-73.
193. Aloï M, Lionetti P, Barabino A, Guariso G, Costa S, Fontana M, et al. Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(4):597-605. doi: 10.1097/01.MIB.0000442921.77945.09.
194. Griffin H, Ceron-Gutierrez L, Gharahdaghi N, Ebrahimi S, Davies S, Loo PS, et al. Neutralizing Autoantibodies against Interleukin-10 in Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 2024;391(5):434-41.
195. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, Grossman AB. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(3):389-403.
196. Bolton C, Smillie CS, Pandey S, Elmentaite R, Wei G, Argmann C, et al. An Integrated Taxonomy for Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2022;162(3):859-76.

197. Uhlig HH, Booth C, Cho J, Dubinsky M, Griffiths AM, Grimbacher B, et al. Precision medicine in monogenic inflammatory bowel disease: proposed mIBD REPORT standards. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(12):810-28.
198. Kammermeier J, Lamb CA, Jones KDJ, Anderson CA, Baple EL, Bolton C, et al. Genomic diagnosis and care co-ordination for monogenic inflammatory bowel disease in children and adults: consensus guideline on behalf of the British Society of Gastroenterology and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(3):271-86.
199. 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.
200. 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.
201. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Borner N, Rossler A, Rath S, Maaser C. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):535-42.e2.
202. 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.
203. Ludvigsson JF, Sachs MC, Järås J, Malmborg P, Olén O. Serious Infections in Pediatric Inflammatory Bowel Disease 2002-2017-A Nationwide Cohort Study. *J Pediatr*. 2021;238:66-73.e1.
204. 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.
205. 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.
206. 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 Rheum*. 2005;52(7):1986-92.
207. Kirchgessner 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.
208. Solitano V, Facciorusso A, Jess T, Ma C, Hassan C, Repici A, et al. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic Agents and Oral Small Molecules in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(4):907-21.e2.
209. Frisell T, Bower H, Morin M, Baecklund E, Di Giuseppe D, Delcoigne B, et al. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(5):601-10.
210. Danese S, Panaccione R, Abreu MT, Rubin DT, Ghosh S, Dignass A, et al. Efficacy and Safety of Approximately 3 Years of Continuous Ozanimod in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Interim Analysis of the True North Open-label Extension. *J Crohns Colitis*. 2024;18(2):264-74.
211. Wintzell V, Svanstrom H, Melbye M, Jess T, Olen O, Ludvigsson JF, Pasternak B. Use of tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the risk of serious infection in paediatric inflammatory bowel disease in Denmark: a nationwide cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019.
212. Axelrad J, Forss A, Söderling J, Mårild K, Halfvarson J, Naucner P, et al. Risk of serious infections in patients with inflammatory bowel disease treated with biologic and small molecule therapies: A nationwide cohort study. *J Crohns Colitis*. 2025.

213. 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.
214. 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.
215. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(Rr-5):1-30; quiz CE2-4.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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 Gastrointest Liver Dis.* 2014;23(3):267-71.
220. 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.
221. Huss V, Bower H, Hellgren K, Frisell T, Askling J. Cancer risks with JAKi and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: a national real-world cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(7):911-9.
222. 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.
223. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. 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.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. 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.

228. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):692-701.
229. Dulai PS, Siegel CA, Colombel JF, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: Monotherapy with antitumour necrosis factor alpha agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut.* 2014;63(12):1843-53.
230. 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.
231. 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.
232. Biank VF, Sheth MK, Talano J, Margolis D, Simpson P, Kugathasan S, Stephens M. Association of Crohn's disease, thiopurines, and primary Epstein-Barr virus infection with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr.* 2011;159(5):808-12.
233. 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.
234. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Alles 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J.* 2005;81(959):580-5.
239. 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.
240. Siroy A, Wasman J. Metastatic Crohn disease: a rare cutaneous entity. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(3):329-32.
241. 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.
242. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut.* 1998;42(3):387-91.
243. Grave B, McCullough M, Wiesenfeld D. Orofacial granulomatosis--a 20-year review. *Oral Dis.* 2009;15(1):46-51.
244. Gale G, Sigurdsson GV, Ostman S, Malmborg P, Hogkil K, Haseus B, et al. Does Crohn's Disease with Concomitant Orofacial Granulomatosis Represent a Distinctive Disease Subtype? *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1071-7.

245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. Sigurdsson GV, Schmidt S, Mellstrom D, Ohlsson C, Kindblom JM, Lorentzon M, Saalman R. Bone Mass Development from Childhood into Young Adulthood in Patients with Childhood-onset Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(12):2215-26.
250. Ardesia M, Ferlazzo G, Fries W. Vitamin D and inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int.* 2015;2015:470805.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. Wikholm E, Malmborg 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.
255. 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.
256. Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health.* 2005;8(6):629-38.
257. 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.
258. 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.
259. 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.
260. 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.
261. 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.

262. Gomollon F, Gisbert JP. Current management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: a practical guide. *Drugs*. 2013;73(16):1761-70.
263. 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.
264. 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.
265. Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):707-23, x-xi.
266. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, Zoller H. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside—a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(5):2256-73.
267. 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.
268. Valentino PL, Feldman BM, Walters TD, Griffiths AM, Ling SC, Pullenayegum EM, Kamath BM. Abnormal Liver Biochemistry Is Common in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Associations. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2848-56.
269. 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.
270. Nemeth A, Ejderhamn J, Glaumann H, Strandvik B. Liver damage in juvenile inflammatory bowel disease. *Liver*. 1990;10(4):239-48.
271. Pusateri AJ, Kim SC, Dotson JL, Balint JP, Potter CJ, Boyle BM, Crandall WV. Incidence, pattern, and etiology of elevated liver enzymes in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(5):592-7.
272. 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.
273. 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.
274. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2013;382(9904):1587-99.
275. Bjornsson 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.

279. 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.
280. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544-53.
281. Nakazawa T, Shimizu S, Naitoh I. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis*. 2016;36(3):216-28.
282. 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.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2011;54(5):1842-52.
287. 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.
288. de Valle MB, Bjornsson E, Lindkvist B. Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. *Liver Int*. 2012;32(3):441-8.
289. 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.
290. Gallblåse och gallvägscancer. Nationellt vårdprogram. 2017 [Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lever-och-galla/vardprogram/>].
291. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):646-59; quiz 60.
292. 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.
293. Jang HM, Baek HS, Kim JE, Kim JY, Lee YH, Cho HY, et al. Renal involvement in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Korean J Pediatr*. 2018;61(10):327-31.
294. Mutalib M. Renal involvement in paediatric inflammatory bowel disease. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(2):279-85.
295. 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.
296. 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.
297. 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.

298. Martin J, Kane SV, Feagins LA. Fertility and Contraception in Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016;12(2):101-9.
299. 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.
300. Axelrad JE, Olen O, Askling J, Lebwohl B, Khalili H, Sachs MC, Ludvigsson JF. Gastrointestinal Infection Increases Odds of Inflammatory Bowel Disease in a Nationwide Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(7):1311-22.e7.
301. 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.
302. 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.
303. Abraham BP, Kahn SA. Transition of Care in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(10):633-40.
304. Philpott JR, Kurowski JA. Challenges in Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Current Literature in Transition Readiness and Outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):45-55.
305. Erős A, Soós A, Hegyi P, Szakács Z, Erőss B, Párniczky A, et al. Spotlight on Transition in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(3):331-46.
306. Bollegala N, Nguyen GC. Transitioning the Adolescent with IBD from Pediatric to Adult Care: A Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:853530.
307. Brooks AJ, Smith PJ, Cohen R, Collins P, Douds A, Forbes V, et al. UK guideline on transition of adolescent and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. *Gut*. 2017;66(6):988-1000.
308. Gray WN, Holbrook E, Dykes D, Morgan PJ, Saeed SA, Denson LA. Improving IBD Transition, Self-management, and Disease Outcomes With an In-clinic Transition Coordinator. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(2):194-9.
309. van Rheenen PF, Aloï M, Biron IA, Carlsen K, Cooney R, Cucchiara S, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(9):1032-8.
310. Bollegala N, Brill H, Marshall JK. Resource utilization during pediatric to adult transfer of care in IBD. *J Crohns Colitis*. 2013;7(2):e55-60.