

Leukocytaferes vid inflammatorisk tarmsjukdom, främst ulcerös kolit

SBU ALERT-RAPPORT NR 2009-02 • 2009-05-20 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

SBU:s bedömning av kunskapsläget

De vanligaste kroniska inflammatoriska tarmsjukdomarna är ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Leukocytaferes är en metod som syftar till att lindra symtomen hos patienter med medelsvår till svår inflammatorisk tarmsjukdom.

- Det finns få studier av tillräcklig kvalitet avseende leukocytaferesbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom. Vad gäller Crohns sjukdom har ingen randomiserad studie påträffats. Därför är det angeläget att väl utformade och tillräckligt stora studier genomförs för att klargöra metodens effektivitet vid inflammatorisk tarmsjukdom.
- Det går inte att avgöra om leukocytaferes vid medelsvår till svår ulcerös kolit leder till bättre behandlingsresultat än konventionell läkemedelsbehandling med kortikosteroider, eller placebo-behandling (motsägande vetenskapligt underlag*). De studier som jämfört aferes- med steroidbehandling tyder på att behandlingarna ger jämförbara resultat.
- Jämfört med steroidbehandling har aferesbehandling både färre och mildare biverkningar under behandlingstiden. Kunskap saknas om eventuella biverkningar av leukocytaferes på längre sikt, medan det är väldokumenterat att långtidsbehandling med kortikosteroider medför betydande risk för biverkningar.
- Aferesbehandling kostar mer än konventionell läkemedelsbehandling¹. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt* för att bedöma metodens kostnadseffektivitet.

* För förklaring av evidensstyrka, se sidan 2

¹ Behandling med så kallade biologiska/immunmodulerande läkemedel (t ex infliximab) omfattas inte.

BEHANDLINGSMETOD OCH MÅLGRUPP Cirka 1 procent av Sveriges befolkning har ulcerös kolit eller Crohns sjukdom. Vid ulcerös kolit är ändtarmen och oftast även delar av eller hela tjocktarmen inflammerad. Vanliga symtom är blod i avföringen, trängningar till tarmtömning, ökad avföringsfrekvens eller diarré. Vid Crohns sjukdom är inflammationen oftast lokaliserad till tunn- och tjocktarmen, även om hela mag-tarmkanalen kan påverkas. Crohns sjukdom i tjocktarmen ger likartade symtom som ulcerös kolit, men påtaglig viktminskning är vanligare. Gemensamt för båda sjukdomarna är att de ofta uppträder i episoder (skov) av återkommande sjukdomsattacker följda av lugnare och ibland helt besvärfria perioder.

Konventionell behandling vid akuta skov syftar till att patienten ska bli symptomfri och inkluderar vanligen mediciner med kortison (kortikosteroider). Denna behandling medför dock ofta betydande biverkningar. Även kirurgisk behandling där inflammerade delar av tarmen opereras bort förekommer, framför allt i svårare fall. Vid Crohns sjukdom leder operation sällan till bestående bot, och sjukdomen återkommer ofta i andra delar av mag-tarmkanalen.

Leukocytaferes innebär att antalet vita blodkroppar (leukocyter) minskas för att dämpa den inflammatoriska reaktionen. Olika aferestekniker avlägsnar olika typer av vita blodkroppar. De två vanligaste teknikerna innebär att blodet tappas ut via en venkateter, pumpas genom en cylinder (kolonn) med kulor av cellulosaacetat (Adacolumn) eller ett filter av polyesterfiber (Cellsorba), och därefter återförs till blodomloppet. När blodet passerar genom systemet fastnar leukocyter på kulorna eller i filtret. Behandlingen tar en timme och upprepas vanligtvis en gång per vecka under fem veckor. De biokemiska mekanismerna för hur leukocytaferes påverkar sjukdomsförloppet är till stor del okända.

Leukocytaferes är främst aktuell för vuxna patienter. Syftet med behandlingen är att lindra symtomen vid akuta, svåra sjukdomsattacker eller vid medelsvår till svår kronisk, aktiv sjukdom där man inte uppnått tillfredsställande

Fortsätter på nästa sida

effekt av kortikosteroider eller annan immunsuppressiv behandling. Även patienter som har utvecklat ett steroidberoende, dvs återinsjuknar om dosen av steroider sänks, ingår i målgruppen. Hur många patienter som kan vara aktuella för behandling är svårt att uppskatta.

FRÅGOR

- Är leukocytaferes ett effektivt komplement till, eller ersättning för, behandling med kortikosteroider för att uppnå symtomlindring vid akuta skov av ulcerös kolit och Crohns sjukdom? Kan leukocytaferes vara ett alternativ då immunsuppressiv behandling inte har haft effekt eller avbrutits pga biverkningar?
- Vad kostar behandlingen? Är den kostnadseffektiv?

PATIENTNYTTA Sju randomiserade kontrollerade studier där leukocytaferes jämförts med läkemedels- eller placebobehandling (så kallad shamaferes) har inkluderats i utvärderingen. En av dessa bedöms ha hög kvalitet och de övriga medelhög kvalitet. Studierna omfattar endast patienter med ulcerös kolit. I fem av studierna utfördes behandlingen med Adacolumn och i två med CellSORBA.

Avseende effektmåtten klinisk remission (symtomfrihet), klinisk förbättring och endoskopisk förbättring är studiernas resultat motsägande. Det går därför inte att med säkerhet avgöra om leukocytaferes vid medelsvår till svår ulcerös kolit leder till ett bättre behandlingsresultat än konventionell läkemedelsbehandling med kortikosteroider eller placebobehandling. I de studier där leukocytaferes jämfördes med enbart steroidbehandling observerades behandlingseffekter i samma storleksordning i båda grupperna. I den enda studien som bedöms ha hög kvalitet jämfördes leukocytaferes med shambehandling. Denna studie visade ingen fördel för leukocytaferes.

Behandling vid akuta skov syftar alltid till att patienten ska bli helt fri från sina symtom (uppnå klinisk remission) med så få biverkningar som möjligt. Hittills rapporterade biverkningar förknippade med leukocytaferes, såsom huvudvärk, illamående och trötthet, är huvudsakligen av lättare och övergående karaktär.

De inkluderade studierna skiljer sig åt, bl a beträffande använda läkemedel och sjukdomens svårighetsgrad vid studiestart. Vidare omfattas två olika tekniker (Adacolumn och CellSORBA) och behandlingseffekterna har utvärderats med olika bedömningsystem. Detta påverkar studiernas jämförbarhet och medför en viss osäkerhet i den samlade bedömningen. Med hänsyn till föreliggande olikheter har det bedömts att förutsättningar saknas för att göra en metaanalys av studiernas resultat. Sammantaget tyder de flesta studierna som ingår i utvärderingen dock på att behandling med leukocytaferes ger ett resultat jämförbart med läkemedelsbehandling, men med färre och mildare biverkningar. Det saknas kunskap om eventuella biverkningar av aferesbehandling på längre sikt.

Med nuvarande kunskapsläge är det angeläget att väl utformade och tillräckligt stora studier genomförs för att klargöra metodens effektivitet.

EKONOMISKA ASPEKTER Den genomsnittliga kostnaden per patient och behandlingsomgång med leukocytaferes kan beräknas till cirka 100 000 kronor vid användning av Adacolumn. År 2007 genomfördes cirka 1 250 behandlingar av 180 patienter. Motsvarande kostnad vid användning av CellSORBA är cirka 80 000 kronor. Denna används emellertid än så länge huvudsakligen i forskningssammanhang. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma metodens kostnadseffektivitet.

**Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlaget som en slutsats grundas på;*

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med hög kvalitet eller en god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med hög kvalitet och minst två studier med medelhög kvalitet.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhög kvalitet.

Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier är för få eller av otillräcklig kvalitet.

Motsägande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma kvalitet men vilkas resultat är motstridiga.

Leukocytaferes vid inflammatorisk tarmsjukdom, främst ulcerös kolit

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Clas Göran Axelsson**, med dr, överläkare, Universitetssjukhuset i Örebro,
- **Gunnar Järnerot**, professor emeritus, överläkare, Universitetssjukhuset i Örebro.

Rapporten har granskats av:

- **Åke Danielsson**, professor, överläkare, Umeå universitet/Norrlands universitetssjukhus,
- **Stefan Lindgren**, professor, överläkare, Universitetssjukhuset i Malmö.

Projektledare:

- **Johan Wallin**, SBU, wallin@sbu.se

Problembeskrivning

Ulcerös kolit och Crohns sjukdom är kroniskt inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD, "inflammatory bowel disease"). Vid ulcerös kolit förekommer inflammationen alltid i ändtarmen och oftast i delar av eller hela tjocktarmen. I motsats till ulcerös kolit kan Crohns sjukdom uppträda i hela mag-tarmkanalen från munhåla till anus. Oftast är den dock lokaliserad till nedersta delen av tunntarmen och början av tjocktarmen (ileocekaltrakten), men på senare år har renodlad tjocktarmsinflammation (så kallad kolon-Crohn) blivit allt vanligare i Sverige, både bland barn och vuxna [1,2]. Ibland kan man inte med säkerhet skilja mellan ulcerös kolit och kolon-Crohn och sjukdomen benämns i dessa fall obestämbart kolit ("indeterminate colitis"). Obestämbart kolit utgör cirka 10 procent av fallen av IBD i tjocktarmen.

Nyinsjuknandet (incidensen) i ulcerös kolit har under lång tid varit relativt stabilt i Sverige och uppskattas till 13–15 personer per 100 000 invånare och år. Crohns sjukdom har däremot blivit allt vanligare under samma period och incidensen är nu cirka 10 per 100 000 invånare och år. Särskilt framträdande är ökningen hos barn samt den påtagliga ökningen av kolon-Crohn [1,2].

Eftersom sjukdomarnas överdödlighet är liten ökar ständigt antalet individer med IBD. Det gör att säkra uppgifter om sjukdomsförekomsten (prevalensen) saknas. Uppskattningsvis är omkring 1 procent av befolkningen drabbad av IBD, vilket betyder att cirka 90 000 av Sveriges invånare lever med en kronisk inflammatorisk tarmsjukdom.

Gemensamt för ulcerös kolit och Crohns sjukdom är att de ofta uppträder i episoder (skov) av återkommande

sjukdomsattacker varvade med lugnare och ibland helt besvärsfria perioder. De vanligaste symtomen vid ulcerös kolit är blod i avföringen samt ändrade tarmvanor i form av trängningar till tarmtömning, ökad avföringsfrekvens eller diarré. Vid en svår attack av ulcerös kolit tillkommer temperaturstegring och tecken på allmänpåverkan. Utan behandling innebär en svår attack av ulcerös kolit en mortalitetsrisk på 30 procent [3]. Vid Crohns sjukdom lokaliserad till tjocktarmen är symtombilden likartad den vid ulcerös kolit. Vid ileocekal Crohns sjukdom kan däremot insjuknandet mer likna det vid blindtarmsinflammation eller, om förträngningar av tarmen uppstått, vid akut eller återkommande tarmvred. Påtaglig vikt förlust är vanligare vid Crohns sjukdom än vid ulcerös kolit.

Orsaken till IBD är okänd men förmodas vara ett samspel mellan genetiska faktorer [4] och livsstils- och miljöfaktorer. För båda sjukdomarna har ett antal riskfaktorer av större eller mindre betydelse identifierats. En av dem som anses viktigast är rökning, som avsevärt minskar risken för ulcerös kolit men påtagligt ökar risken för Crohns sjukdom [5].

Utvecklingen av IBD verkar vara kopplad till någon form av felfunktion i immunsystemet. Speciellt vid Crohns sjukdom förefaller samspelet mellan den normala tarmbakteriefloran och immunsystemet vara påverkat [6]. Det finns bl a stöd för att återfall av IBD är relaterat till ett inflöde av vita blodkroppar (granulocyter och monocyter/makrofager) i tarmslemhinnan (tarmmukosan) [7]. Även en förhöjd koncentration av granulocyter i blodbanan har rapporterats (för översikt se [8]). De vita blodkropparna kan orsaka skada på tarmslemhinnan genom att frisätta proteinnedbrytande enzymer och reaktiva, cellskadande ämnen [8]. Vidare kan de vita blodkropparna frisätta ett flertal olika inflammationsreglerande proteiner, vilket ytterligare kan förstärka sjukdomsprocessen. Det är dessa fynd som gjort att man provat leukocytaferes som behandling vid IBD.

Frågor och avgränsningar

- Är leukocytaferes ett effektivt komplement till, eller ersättning för, behandling med kortikosteroider för att uppnå symtomlindring vid akuta skov av ulcerös kolit och Crohns sjukdom? Kan leukocytaferes vara ett alternativ då immunsuppressiv behandling inte har haft effekt eller avbrutits pga biverkningar?
- Vad kostar behandlingen? Är den kostnadseffektiv?

Endast randomiserade kontrollerade studier (RCT) inkluderas i litteraturgenomgången.

Huvudsakliga effektmått som beaktas är andel behandlade patienter som uppnått klinisk remission (symtomfrihet) respektive klinisk förbättring mätt med så kallade aktivitetsindex. I andra hand beaktas förbättring av endoskopiskt påvisade sjukdomstecken samt minskning av steroidanvändning.

Beskrivning av behandlingsmetoden

Aferesbehandling innebär att man med olika tekniker avlägsnar proteiner eller celler från blodet. Den vanligaste metoden baseras på centrifugeringsteknik där man med hjälp av en cellseparator avlägsnar den beståndsdel i blodet som anses sjukdomsframkallande. Andra tekniker innebär att antingen helblod eller plasma passerar genom en kolonn (cylinder som innehåller ett adsorberande material) eller ett filter varvid celler avlägsnas.

Aferesbehandling av patienter med IBD görs idag vanligen genom så kallad selektiv leukocytaferes varvid olika typer av vita blodkroppar binds i en kolonn (Adacolumn, Otsuka) eller filtreras bort (Cellsorba, Ashai Medicals).

Vid behandling med Adacolumn låter man totalt 1 800 milliliter av patientens helblod passera kolonnen under 60 minuter. Kolonnen är ansluten till en pump som cirkulerar blodet från en venös utfart till en venös infart på patienten. Behandlingen utförs alltid med perifer venkateter. För att hindra att blodet koagulerar under behandlingen ges en stöddos heparin vid start. Även kolonnen prepareras med heparin innan den ansluts till pumpen.

Vid behandling med Cellsorba låter man vanligen 2 000–3 000 milliliter helblod passera filtret under 50–60 minuter. Antikoagulering med heparin görs kontinuerligt under behandlingen.

Mättnadsvolymererna för de olika systemen uppges vara cirka 2 000 milliliter helblod för Adacolumn och cirka 3 000 milliliter för Cellsorba.

Behandlingsprotokoll

Vid lanseringen av Adacolumn (i Sverige år 2001) rekommenderade tillverkaren behandling en gång per vecka under fem veckor och därefter en utvärdering av behandlingsresultatet. I de fall behandlingen haft effekt men patienten inte blivit helt besvärsfri rekommenderades ytterligare en behandlingsomgång. Företaget har senare ändrat sin rekommendation till att de patienter som inte blivit besvärsfria inom två veckor efter de första fem behandlingarna ska genomgå ytterligare tre behandlingar. Slutlig utvärdering ska sedan göras 12 veckor efter att behandlingen startades.

Även vid behandling med Cellsorba rekommenderas behandling en gång per vecka under fem veckor, med eventuell förlängning beroende på behandlingsresultat.

I de studier som har publicerats har olika behandlingsprotokoll använts.

Vad händer i kolonnen?

Adacolumn är fylld med kulor av cellulosacetat. Dessa kulor anses binda antikroppar (immunglobuliner) och så kallade immunkomplex från patientens plasma. Vita blodkroppar som har speciella receptorer på ytan kan därefter binda till kulorna (adsorberas). Det är huvudsakligen granulocyter och monocyter som har sådana receptorer. Av de celler som pumpas in i kolonnen adsorberas 20–26 procent av granulocyterna och monocyterna och 2 procent av lymfocyterna hos patienter med IBD [9,10].

Cellsorba-systemet innehåller ett polypropylenfilter som avlägsnar nära 100 procent av de inkommande granulocyterna och monocyterna samt 20–65 procent av lymfocyterna [11].

Vad händer i patientens blod efter behandling?

Trots att båda systemen binder och avlägsnar celler ser man endast en övergående minskning av antalet vita blodkroppar i blodet efter behandling med Cellsorba [12]. En tänkbar förklaring kan vara att man får en kompensatorisk utsvämning av celler i blodet från marginalpool/benmärg, vilket stöds av observationen att andelen omogna granulocyter i blodet ökar efter behandlingen [13].

Att antalet vita blodkroppar i cirkulationen inte förändras nämnvärt efter behandlingen antyder att en eventuell effekt snarare skulle vara kvalitativ än kvantitativ. Kvalitativa effekter har påvisats i form av vissa förändringar i de vita blodkropparnas cellmembraner, vilket skulle kunna påverka deras förmåga att nå fram till den inflammerade tarmslemhinnan [13–16]. Även förändrade nivåer av olika inflammationsreglerande proteiner har påvisats efter behandling [17–19].

Sammanfattningsvis är mekanismerna för hur dessa behandlingstekniker kan påverka sjukdomsförloppet vid IBD fortfarande till stor del okända. Det är vidare oklart om de immunologiska förändringar i cirkulationen som rapporterats beror på sjukdomsaktiviteten, samtidig läkemedelsbehandling eller är en specifik effekt av aferesbehandlingen.

Metodens begränsningar och risker

Leukocytaferes bör utföras med perifer venkateter. Vid samtidig blodtryckssänkande behandling med så kallade ACE-hämmare ska läkemedlet sättas ut minst ett dygn före aferes pga risk för hjärtpåverkan i form av svårbehandlad bradykardi (långsam hjärtverksamhet). Också vid behandling av patienter med anemi (blodbrist) bör försiktighet iakttas då blodvärdet erfarenhetsmässigt sjunker något under en 5–10 veckors behandlingsperiod.

Patienter med kända blödningssjukdomar eller överkänslighet mot heparin (som vanligen används som antikoagulation) är inte aktuella för aferesbehandling.

Målgrupp

Leukocytaferes är främst aktuell för vuxna patienter. Syftet med behandlingen är att lindra symtomen vid akuta, svåra sjukdomsattacker eller vid medelsvår till svår kronisk, aktiv sjukdom där man inte uppnått tillfredsställande effekt av kortikosteroider eller annan immunsuppressiv behandling. Även patienter som har utvecklat ett steroidberoende, dvs återinsjuknar om dosen av steroider sänks, ingår i målgruppen. Erfarenheterna av denna sorts behandling är hittills mycket begränsade när det gäller barn (<18 år) och äldre (>70 år).

Relation till andra behandlingsmetoder

Konventionell behandling vid IBD är farmakologisk och/eller kirurgisk. Vid svåra attacker av ulcerös kolit är den etablerade behandlingen höga doser av kortikosteroider. Akut kirurgisk behandling vid ulcerös kolit är enbart aktuell om tjocktarmen brustit vid en akut, svår attack innan läkemedelsbehandling hunnit påbörjas, eller om sjukdomstillståndet trots läkemedelsbehandling inte kan kontrolleras. Mer än 40 procent av patienterna med en akut, svår attack av ulcerös kolit opereras dock inom tre månader [20]. På senare år har det tillkommit nya behandlingsformer för patienter där steroidbehandling inte ger effekt inom tre dygn. En sådan är behandling med det immunmodulerande läkemedlet infliximab. Användningen av infliximab har lett till att operationsfrekvensen vid steroidrefraktär² svår attack av ulcerös kolit har minskat från cirka 70 till 30 procent [21].

De flesta patienterna insjuknar dock inte på ett dramatiskt sätt och kan behandlas med läkemedel. För att få kontroll på den akuta fasen är även här kortikosteroider (per os eller per rectum) effektivast. För att minska risken för återinsjuknande används framför allt 5-aminosalicylsyrhaltiga läkemedel. Dessa halverar risken för en ny sjukdomsattack. Om detta inte hjälper behandlas patienten i regel med andra immunsuppressiva läkemedel (azatioprin eller någon gång metotrexat). Immunmodulerande behandling med infliximab har på senare tid visats ha en viss effekt som underhållsbehandling, men har i Sverige inte fått någon större användning i detta syfte.

Trots den utökade arsenalen av läkemedel blir efter hand allt fler patienter kirurgiskt behandlade. En uppföljning av 147 patienter i Örebro visade att hälften av dem var opererade efter tio år [22]. Den så kallade bäckenreservoarkirurgin har för många patienter inneburit betydande för-

bättring av livskvaliteten jämfört med de tidigare stomioperationerna ("påse på magen").

Vid Crohns sjukdom används i stort sett samma läkemedel som vid ulcerös kolit. Metotrexat och infliximab har dock under senare år använts mer än vid ulcerös kolit. Även vid Crohns sjukdom har kirurgi en betydande plats trots att senare års medicinska framsteg gjort att man kunnat undvika kirurgisk behandling i en del fall och senarelägga den i andra.

Bieffekter av läkemedelsbehandling

5-aminosalicylsyra (5-ASA)

Svårare biverkningar av 5-ASA är sällsynta. Diarré som medför att behandlingen måste avbrytas förekommer i cirka 3 procent av fallen.

Kortikosteroider

Många patienter fruktar behandling med kortikosteroider för att den kan orsaka så kallat månansikte, akne och humörsvängningar. Av större medicinsk betydelse är dock att behandlingen kan medföra skelettpåverkan med benskörhet och risk för frakturer som följd. Denna komplikation har visat sig vara vanligare än man tidigare trott. Därför bör långtidsbehandling med kortikosteroider, oavsett dos, undvikas.

Azatioprin

Cirka 10–20 procent av patienterna har överkänslighet mot azatioprin och risken för bukspottkörtelinflammation eller leverpåverkan är inte försumbar. En viss risk finns även för minskning av antalet vita blodkroppar (leukopeni eller i sällsynta fall agranulocytos) som medför en ökad risk för allvarliga infektioner.

Metotrexat

Svåra biverkningar såsom lungtoxicitet och leverpåverkan kan förekomma vid långvarig behandling med metotrexat.

Infliximab

Immunmodulerande behandling ökar risken för svåra sekundärinfektioner, som i värsta fall kan ha dödlig utgång. Vidare finns kanske en något ökad risk för utveckling av lymfom. Även sällsynta hjärtkomplikationer och neurologiska bieffekter har rapporterats.

Patientnytta

Hälsoeffekter

Elva randomiserade kontrollerade studier (RCT) har identifierats där behandling med leukocytaferes vid IBD studerats. Av dessa bedöms en studie ha hög [23] och sex studier medelhög [10,24–28] kvalitet (Tabell 1). Övriga fyra studier [29–32] har exkluderats (Tabell 3). Alla de

² Med steroidrefraktär menas att kortikosteroider saknar eller har obetydlig effekt.

inkluderade studierna avser patienter med ulcerös kolit. Aferesbehandlingen utfördes med Adacolumn i fem av studierna [10,23–25,28] och med Cellsorba i två av studierna [26,27]. Ingen randomiserad studie av leukocytaferes vid Crohns sjukdom har påträffats.

Beskrivning av inkluderade studier

I en stor multicenterstudie av Sands och medarbetare (2008) [23] undersöktes effekten av behandling med Adacolumn. Patienterna hade medelsvår till svår ulcerös kolit sedan minst tre månader trots behandling med (eller

intolerans mot) minst något av 5-ASA, kortikosteroider, mercaptopurin eller azatioprin. Av totalt 306 undersökta patienter bedömdes 215 vara inkluderbara och av dessa lottades 143 patienter till aktiv behandling med Adacolumn och 72 till shamaferes³. Studien var dubbelblindad och varken patienterna eller de forskare som utvärderade resultaten hade vetskap om grupptillhörighet. Patienterna fick tio behandlingar under nio veckor.

³ Shamaferes gjordes genom att patientens blod förbipasserades kolonnen.

Tabell 1 Inkluderade studier rörande effekten av leukocytaferes vid ulcerös kolit.

Författare År, ref Land	Studiedesign Metod	Studiegrupper Bortfall	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Bresci et al 2007 [25] Italien	<ul style="list-style-type: none"> Mindre pilotstudie, ej blindad I: Adacolumn; K: steroid 6 veckors uppföljning Primärt effektmått: klinisk remission 	UC (Rachmilewits CAI >6, hela kolon engagerad i minst 12 månader) I: 20 K: 20 <u>Bortfall</u> 0	<u>Klinisk remission</u> I: 14 (70%); K: 12 (60%) <u>Klinisk förbättring</u> I: 4 (20%); K: 3 (15%) <u>Biverkningar</u> Inga allvarliga händelser i någon av grupperna. Lägre förekomst av biverkningar i I (10% huvudvärk) jämfört med K (50% olika typer såsom akne, månansikte, förhöjt blodtryck)	Medelhög studiekvalitet
Hanai et al 2004 [24] Japan	<ul style="list-style-type: none"> Randomiserad 2:1, patienter ej blindade men klinisk utvärdering gjordes blindat I: Steroid med tillägg av Adacolumn; K: steroid 12 veckors uppföljning (viss uppföljning efter 24 veckor) Primärt effektmått: steroidsparande effekt av Adacolumn hos patienter som svarar på steroidbehandling 	UC (steroidberoende) I: 46 K: 23 (261 screenade) <u>Bortfall</u> 0	<u>Klinisk remission</u> I: 38 (83%); K: 15 (65%) <u>Klinisk förbättring</u> I: 5 (11%); K: 3 (13%) <u>Steroidreduktion</u> I: 52%; K: 47% <u>Biverkningar</u> Inga allvarliga händelser i någon av grupperna. Lättare biverkningar i I hos totalt 20% av patienterna (rodnad, illamående, feber)	Medelhög studiekvalitet Något högre andel patienter med svår UC (CAI ≥12) i I (28,3%) jämfört med K (17,4%). Steroiddos vid start lägre i I (16,6±5,5 mg/dag) jämfört med K (29,8±13 mg/dag). Angiven steroidreduktion avser procentuell förändring av genomsnittlig dos i respektive grupp
Hanai et al 2008 [28] Japan	<ul style="list-style-type: none"> Multicenterstudie, patienter ej blindade men klinisk utvärdering gjordes blindat I: Adacolumn; K: steroid 12 veckors uppföljning Primärt effektmått: klinisk remission 	UC (Rachmilewits CAI >10). Vid recidiv eller symptomförsämring I: 35 K: 35 <u>Bortfall</u> 6	<u>Klinisk remission</u> I: 26 (74%); K: 16 (49%) <u>Klinisk förbättring</u> I: 2 (6%); K: 5 (14%) <u>Steroidfria</u> I: 27 (77%); K: 5 (14%) <u>Biverkningar</u> I: 5 (14%); K: 29 (83%)	Medelhög studiekvalitet Metod för randomisering ej beskriven. Intensivbehandling både avseende aferes- och steroidbehandling. ITT-analys gjord vecka 2, 6 och 12. Resultaten avser utvärdering vid vecka 12

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, ref Land	Studiedesign Metod	Studiegrupper Bortfall	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Sands et al 2008 [23] USA, Kanada, Europa och Japan	<ul style="list-style-type: none"> Shamkontrollerad, dubbelblind multicenterstudie, randomiserad 2:1 I: Adacolumn; K: shamaferes 12 veckors uppföljning Primärt effektmått: klinisk remission 	UC (medelsvår eller svår, Mayo score 6–11) i minst 3 månader I: 143 K: 72 (306 screenade) <u>Bortfall</u> I: 28 K: 20	<u>Klinisk remission</u> I: 24 (17%); K: 9 (13%) <u>Klinisk förbättring</u> I: 65 (46%); K: 29 (40%) <u>Endoskopisk remission</u> I: 17 (12%); K: 8 (11%) <u>Endoskopisk förbättring</u> I: 24 (17%); K: 12 (16%) <u>Biverkningar</u> Inga skillnader mellan grupperna. Allvarliga händelser rapporterade i I: 14%; K: 11%. Vanligast var förvärrad UC, i övrigt lättare biverkningar <u>Livskvalitet</u> Inga skillnader mellan grupperna	Hög studiekvalitet Välgjord studie, randomisering med datorgenererad allokering eller med kodade kuvert, väl beskrivet bortfall, ITT-analys. Två poolade delstudier – en större huvudstudie (36 centra i USA och Kanada), en mindre studie (12 centra i Europa och 1 i Japan)
Sawada et al 2003 [26] Japan	<ul style="list-style-type: none"> Multicenterstudie i två faser, intensiv- resp underhållsfas. Ej blindad I: Cellsorba; K: steroid 7 veckors uppföljning (intensivbehandling) Primärt effektmått: klinisk och endoskopisk förbättring 	UC (medelsvår, svår eller fulminant) I: 46 K: 49 <u>Bortfall</u> I: 7 K: 12	<u>Klinisk remission</u> I: 9 (20%); K: 6 (12%) <u>Klinisk förbättring</u> I: 20 (43%); K: 8 (16%) <u>Endoskopisk förbättring</u> I: 24 (52%); K: 12 (24%) <u>Biverkningar</u> Allvarliga händelser rapporterade i I: 0%; K: 3%. I övrigt måttliga eller lättare biverkningar. Total biverkningsförekomst i I: 24%; K: 68%	Medelhög studiekvalitet Utvärdering ej enligt protokoll, enbart intensivbehandlingsfasen kan bedömas. Dataanalys har omräknats och redovisas som ITT, väl beskrivet bortfall. Antal patienter som uppnått klinisk remission är medräknade i antal patienter som uppnått klinisk förbättring
Sawada et al 2005 [27] Japan	<ul style="list-style-type: none"> Liten shamkontrollerad, dubbelblind multicenterstudie I: Cellsorba; K: shamaferes 10 veckors uppföljning Primärt effektmått: klinisk och endoskopisk förbättring 	UC (Rachmilewits CAI ≥6) I: 13 K: 12 <u>Bortfall</u> I: 3 K: 3	<u>Klinisk remission</u> I: 2 (15%); K: 1 (8%) <u>Klinisk förbättring</u> I: 6 (46%); K: 2 (17%) <u>Endoskopisk remission</u> I: 6 (46%); K: 2 (17%) <u>Steroidreduktion</u> I: 65%; K: 30% <u>Biverkningar</u> Inga skillnader mellan grupperna. Inga allvarliga händelser i någon av grupperna. Total biverkningsförekomst i I: 10%; K: 44%	Medelhög studiekvalitet Antal steroidfria patienter anges ej. Dataanalys har omräknats och redovisas som ITT, väl beskrivet bortfall. Angiven steroidreduktion avser procentuell förändring av genomsnittlig dos i respektive grupp
Shimoyama et al 1999 [10] Japan	<ul style="list-style-type: none"> Multicenterstudie, ej blindad I: Adacolumn; K: steroid 7 veckors uppföljning Primärt effektmått: klinisk och endoskopisk förbättring 	UC (medelsvår, svår eller fulminant) I: 53 K: 52 (120 screenade) <u>Bortfall</u> I: 15 K: 26	<u>Klinisk förbättring</u> I: 24 (45%); K: 15 (29%) <u>Endoskopisk förbättring</u> I: 25 (47%); K: 14 (27%) <u>Biverkningar</u> Inga allvarliga händelser i någon av grupperna. Färre biverkningar i I (9%) jämfört med K (46%)	Medelhög studiekvalitet Dataanalys har omräknats och redovisas som ITT

CAI = Clinical activity index; I = Interventionsgrupp; ITT = Intention to treat; K = Kontrollgrupp; UC = Ulcerös kolit

Varje behandling pågick i en timme, och ett flöde om 30 milliliter per minut användes. Behandlingseffekten utvärderades 12 veckor efter studiestart och primärt effektmått var andel patienter som uppnådde klinisk remission. I andra hand bedömdes klinisk förbättring samt endoskopisk remission och förbättring. Därutöver inkluderades skattningar av livskvalitet. Inga signifikanta skillnader kunde observeras mellan aferes- och shamgruppen för något av de studerade effektmåtten. I en efteranalys fann man att patienter med svår akut inflammation enligt så kallat "Riley-score"⁴ vid studiestart uppnådde bättre effekt avseende klinisk remission och förbättring i aferesjämfört med shamgruppen.

I en öppen studie av Bresci och medarbetare (2007) [25] undersöktes effekten av Adacolumn vid medelsvår till svår ulcerös kolit under minst ett år trots underhållsbehandling med 5-ASA. Patienter med steroidberoende⁵ eller steroidrefraktär⁶ ulcerös kolit exkluderades liksom patienter med immunsuppressiv behandling. Av 40 inkluderade patienter randomiserades 20 till behandling med Adacolumn och 20 till behandling med steroider (initialt 0,8–1,0 mg/kg/dag metylprednisolon). Båda grupperna fick även tilläggsbehandling med 5-ASA. Patienterna i Adacolumn-gruppen fick fem behandlingar under lika många veckor och effekten utvärderades under den sjätte veckan efter studiestart. Som primärt effektmått studerades andel patienter som uppnådde klinisk remission. Inga signifikanta skillnader avseende vare sig kliniska eller endoskopiska effekter kunde observeras mellan grupperna. Däremot sågs en signifikant högre förekomst av biverkningar i steroid- jämfört med aferesgruppen. Biverkningarna bedömdes dock inte i något fall vara så svåra att behandlingen behövde avbrytas.

I en studie av Hanai och medarbetare (2004) [24] undersöktes effekten av tilläggsbehandling med Adacolumn på patienter med ulcerös kolit som inte svarat på 5-ASA eller sulfasalazin men svarat på steroidbehandling med ett utvecklat steroidberoende. Av 69 inkluderade patienter lottades 46 till 11 behandlingar med Adacolumn under tio veckor i kombination med steroider (i medeltal 17 mg/patient/dag vid start). De övriga 23 patienterna lottades till enbart steroider (prednisolon) i högre dos (i medeltal 30 mg/patient/dag vid start). Som effektmått studerades klinisk och endoskopisk respons samt steroidanvändning. Inga signifikanta skillnader avseende vare sig kliniska eller endoskopiska effekter kunde observeras

mellan grupperna. Den procentuella förändringen av steroiddoserna vid vecka 12 skilde sig inte heller mellan grupperna.

Hanai och medarbetare har i en senare studie (2008) [28] jämfört effekten av inledande intensiv behandling med Adacolumn (2 behandlingar per vecka i tre veckor följt av 1 behandling per vecka upp till 11 behandlingstillfällen) med intensiv intravenös prednisolonbehandling (40–60 mg/dag i 5–10 dagar). Patienter med recidiverande eller symtomförsämrad svår ulcerös kolit randomiserades till vardera gruppen. I steroidgruppen gjordes dossänkning utifrån hur patienterna svarade på behandlingen. Samtliga patienter fick även sulfasalazin eller 5-ASA. Inga immunmodulerande läkemedel gavs åtta veckor före studiestart, men steroidberoende patienter i båda grupperna (11 i Adacolumn-gruppen och 14 i steroidgruppen) fick 6-mercaptopurin när CAI⁷ förbättrades med mer än 5 poäng. Inga signifikanta skillnader i klinisk effekt sågs mellan grupperna vid uppföljning vecka 2, 6 och 12. Däremot var det signifikant fler patienter i Adacolumn-gruppen som hade uppnått klinisk remission vid vecka 12 jämfört med steroidgruppen. Vidare var den totala steroiddosen under studietiden lägre i Adacolumn-gruppen liksom frekvensen av biverkningar.

Behandling med CellSORBA vid medelsvår till svår ulcerös kolit har undersökts i två multicenterstudier av Sawada och medarbetare [26,27]. I den första studien (2003) [26] inkluderades 95 patienter. Av dessa randomiserades 46 till behandling med CellSORBA och 49 till behandling med steroider. Samtliga patienter erhöll en veckas total parenteral nutrition⁸ före studiestart och intravenös steroidbehandling med eller utan 5-ASA eller sulfasalazin peroralt. Studien var oblindad och genomfördes i två faser: först gavs intensivbehandling under 7 veckor och därefter underhållsbehandling i upp till 50 veckor. På grund av att det föreskrivna behandlingsprotokollet inte följdes under studiens andra fas (underhållsbehandlingen) kan endast resultaten från intensivbehandlingen bedömas. Under intensivbehandlingen fick patienterna fem aferesomgångar under lika många veckor. Varje behandling pågick i en timme och ett flöde om 30–50 milliliter per minut användes. Som primära effektmått studerades klinisk och endoskopisk förbättring. De patienter som behandlades med CellSORBA uppnådde bättre resultat än kontrollgruppen avseende båda effektmåtten.

Den andra studien av Sawada och medarbetare (2005) [27] var shamkontrollerad och dubbelblindad. I denna inkluderades 25 patienter av vilka 13 lottades till behandling

⁴ Patienter med ett modifierat "Riley-score" på 7 vid histologisk bedömning.

⁵ Med steroidberoende menas att patienterna återinsjuknar vid dossänkning.

⁶ Med steroidrefraktär menas att kortikosteroider saknar eller har obetydlig effekt.

⁷ "Clinical activity index".

⁸ Intravenös näringstillförsel via dropp.

med Cellсорба och 12 till behandling med shamaferes. Patienterna fick en behandling per vecka under de första fem veckorna och två behandlingar under de följande fyra veckorna. Varje behandling varade i en timme med ett flöde om 50 milliliter per minut. Patienter med svår ulcerös kolit erhöll en extra aferes under den första veckan. Även i denna studie erhöll patienterna total parenteral nutrition under en vecka före studiestart samt under den första behandlingsveckan. Patienterna var inlagda på sjukhuset under hela studietiden. I båda grupperna gavs 15–40 milligram prednisolon per dag. Efter andra behandlingsveckan sänktes dosen. Som primära effektmått studerades klinisk och endoskopisk förbättring, vilka utvärderades blint av oberoende forskare. Patienter som behandlades med Cellсорба uppnådde signifikant bättre resultat än shamgruppen avseende båda effektmåtten.

I en öppen multicenterstudie av Shimoyama och medarbetare (1999) [10] undersöktes effekten av behandling med Adacolumn på patienter med medelsvår till svår ulcerös kolit. Delar av studien är även publicerad på engelska [9]. Under åren 1995–1998 screenades 120 patienter varav 105 inkluderades och randomiserades till behandling med Adacolumn (53 patienter) eller till konventionell läkemedelsbehandling inkluderat högdos steroider (52 patienter). Patienterna i aferesgruppen fick fem behandlingar under lika många veckor och behandlingseffekten utvärderades sju veckor efter studiestart. Som primära effektmått studerades klinisk och endoskopisk förbättring, och inga skillnader kunde observeras mellan studiegrupperna. I en subgruppsanalys sågs dock en signifikant förbättring i Adacolumn-gruppen för patienter med långvarig sjukdom (längre än fem år) samt med en hög kumulativ steroiddos under sjukdomstiden. Steroidanvändningen vid uppföljning var signifikant lägre i Adacolumn-gruppen. Biverkningsfrekvensen var signifikant lägre i aferesgruppen. Denna studie var den första utvärdering av kolonnbehandling vid IBD som publicerades.

Samlad bedömning av inkluderade studier

På grund av olikheter mellan de inkluderade studierna, vilka diskuteras nedan, har det bedömts att förutsättningar saknas för att göra en metaanalys av resultaten.

Studiernas resultat är motsägande vad gäller det viktigaste effektmåttet klinisk remission. Beträffande klinisk och endoskopisk förbättring visar studierna en tendens till bättre eller likvärdigt resultat av aferesbehandling jämfört med steroidbehandling. Det går därför inte att avgöra om leukocytaferes vid medelsvår till svår aktiv ulcerös kolit leder till ett bättre behandlingsresultat än konventionell läkemedelsbehandling. Ingen av studierna där leukocytaferes jämförts med enbart steroidbehandling tyder dock på att aferesbehandling skulle ge ett sämre resultat än läkemedelsbehandling. I den viktigaste studien där leuko-

cytaferes jämförts med shambehandling har inte någon fördel för leukocytaferes påvisats, förutom möjligen i en subgrupp av patienter med hög aktivitet vid histologisk bedömning [23].

Behandlingssvaren skiljer sig åt i såväl behandlingsgrupperna som kontrollgrupperna. Andelen patienter som uppnådde symtomfrihet (klinisk remission) varierade mellan 15 och 83 procent i aferesgrupperna och 8 och 65 procent i kontrollgrupperna. Inkluderades även de patienter som förbättrades av behandling men inte blev symtomfria varierade resultaten i aferesgrupperna mellan 45 och 93 procent och 25 och 78 procent i kontrollgrupperna. I de två shamkontrollerade studierna [23,27] var andelen aferesbehandlade patienter som uppnådde klinisk remission 17 respektive 15 procent. Andelen patienter som förbättrades av behandling var i aferesgrupperna 62 procent i båda studierna, men resultaten skilde sig stort i kontrollgrupperna (53 respektive 25 procent). Eftersom shambehandlingen utfördes på likartat sätt är dessa skillnader svårförklarade.

Om en eventuell behandlingseffekt är kvantitativ och relaterad till mängden blod som behandlas borde det vara till Cellсорbas fördel eftersom det föreskrivna behandlingsprotokollet påbjuder filtrering av en betydligt större blodvolym per tillfälle jämfört med behandling med Adacolumn. I en studie av Sakata och medarbetare [33] kunde man dock inte påvisa några skillnader i behandlingsresultat mellan Adacolumn och Cellсорба (61 respektive 67 procent remission). I det sammanhanget är det även viktigt att notera att rekommenderad volym av behandlat blod är lika för alla patienter. Därmed kan man möjligen förvänta sig bättre behandlingseffekt hos patienter med mindre blodvolym, något som dock inte har studerats. Likaså saknas kunskap om eventuella könskillnader i behandlingsresultat. Däremot finns rapporter som tyder på att kortare behandlingsintervall kan ge bättre resultat [34], vilket möjligen kan vara förenligt med att den behandlade blodvolymen är alltför liten hos främst storvuxna patienter. Även vid leukocytaferes av barn används samma behandlingsvolym som hos vuxna.

I samtliga studier utom en [23] har "Rachmilewits Clinical Activity Index" (CAI) [35] använts för bedömning av klinisk remission och respons. I denna har istället så kallat "Mayo score" [36] valts för uppföljning. Till skillnad från "Rachmilewits CAI" kräver "Mayo score" att kriterierna för effekt definieras inom varje enskild studie, och detta bedömningssystem kan ofta uppfattas som strängare än "Rachmilewits CAI".

I de båda studierna av Sawada och medarbetare [26,27] fick patienterna total parenteral nutrition under 1–2 veckor före behandlingsstart. I den ena [27] var patienterna

inläggande på sjukhus under hela studietiden. Om dessa faktorer har påverkat resultaten är svårt att bedöma, men de har utgjort väsentliga skillnader jämfört med övriga studier.

Det förekom även skillnader mellan studierna avseende samtidig läkemedelsbehandling och resultatet av tidigare behandling. I studien av Bresci och medarbetare [25] inkluderades patienter som var refraktära mot pågående behandling med 5-ASA, medan patienter som var steroidrefraktära/-beroende eller haft immunsuppressiv behandling exkluderades. I övriga studier har samtidig immunsuppressiv behandling tillåtits och i studierna av Sawada och medarbetare ingick steroidrefraktära patienter [26,27].

I de fall inklusionskriterierna innefattade krav på oförändrade nivåer av tillåtna läkemedel före behandlingsstart fanns god överensstämmelse mellan studierna beträffande steroider och 5-ASA (minst två veckor). I studien av Sands och medarbetare [23] angavs dessutom minst fyra veckor för mercaptopurin och azatioprin. I studien av Hanai och medarbetare (2008) [28] gällde åtta veckors uppehåll med immunmodulerande läkemedel före studiestart. I flera av studierna var dock övrig läkemedelsbehandling bristfälligt beskriven.

Sammanlagt omfattar de inkluderade studierna drygt 600 patienter. Uppföljningstiden var tämligen kort, i medeltal omkring 9 veckor (6–12 veckor). Inga kontrollerade studier av eventuella långtidseffekter har publicerats.

Biverkningar

Behandling med leukocytaferes bedöms som säker. De biverkningar som rapporterats i de genomgångna studierna var i allmänhet av lättare karaktär i både aferes- och steroidgrupperna. Hos steroidbehandlade patienter inkluderade bieffekterna akne, månansikte och förhöjt blodtryck, medan det hos aferesbehandlade patienter exempelvis förekom huvudvärk, yrsel och illamående. Biverkningar hos aferesbehandlade förekom vid 2–6 procent av behandlingstillfällena och drabbade 10–25 procent av patienterna. Allvarliga behandlingskomplikationer var mycket sällsynta i båda grupperna, men fall av toxisk chock [26] och försämring av grundsjukdomen [23] förekom bland aferesbehandlade. Även ett enstaka fall av lungemboli har rapporterats i en skandinavisk observationsstudie om totalt 100 patienter [37]. Inga dödsfall har rapporterats.

Även om de kliniska resultaten inte är entydiga talar mycket för att aferesbehandling är fördelaktigt från biverkningssynpunkt, åtminstone på kort sikt. Kunskap saknas om eventuella biverkningar av aferesbehandling på längre sikt. Långtidsbiverkningar av läkemedels-

behandling vid IBD är däremot välkända och redogörs för i avsnittet "Relation till andra behandlingsmetoder".

Tack vare en gynnsam biverkningsprofil finns ett ökande intresse för leukocytaferes, inte minst bland barnläkare. Erfarenheterna av leukocytaferesbehandling av barn är dock mycket begränsade [38–40] och eftersom inga randomiserade studier på barn har publicerats omfattas denna patientgrupp inte av slutsatserna i utvärderingen. I Sverige användes under 2007 behandling med Adacolumn på barn med IBD endast i Stockholm, Göteborg och Umeå.

Någon systematisk litteratursökning efter andra studietyper än RCT för att identifiera eventuella biverkningar har inte gjorts i denna utvärdering.

Livskvalitet

I den enda studie som använt livskvalitet som effektmått påvisades ingen skillnad mellan studie- och kontrollgrupp [23].

Ekonomiska aspekter

Kostnad

Kostnaden för en Adacolumn uppgår till cirka 12 500 kronor. Inklusive personalkostnader och kostnader för provtagning m m kan den totala kostnaden per behandling beräknas till cirka 14 500 kronor⁹. Standardprotokollet är fem behandlingar med tillägg av tre behandlingar om utfallet av de första fem inte är tillfredsställande. Den genomsnittliga kostnaden per patient och behandlingsomgång med leukocytaferes kan därmed beräknas till cirka 70 000–115 000 kronor vid användning av Adacolumn. Kostnaden för en behandling med Cellsorba är något lägre, totalt cirka 12 000 kronor. Räknat per behandlingsomgång blir kostnaden cirka 60 000–100 000 kronor. Denna metod används emellertid än så länge huvudsakligen i forskningssammanhang.

Kostnadseffektivitet

Endast en hälsoekonomisk studie, av osäker relevans för svenska förhållanden, har identifierats [41]. Med nuvarande kunskapsläge går det inte att säkert avgöra metodens effektivitet. Det är därmed inte heller möjligt att bedöma metodens kostnadseffektivitet.

Sjukvårdens struktur och organisation

Till en början användes metoden endast vid universitetssjukhusens aferesavdelningar och mag-tarmmottagningar, men under senare år har flera läns- och länsdelssjukhus börjat behandla IBD-patienter med leukocytaferes.

⁹ Angivna kostnader är de som år 2008 gällde vid Universitetssjukhuset i Örebro. Kostnaderna är för närvarande subventionerade av tillverkaren, bl a i form av service och underhåll.

Hösten 2008 gjorde Svensk Aferesgrupp en enkät om behandling med Adacolumn. Enkäten skickades ut till landets 69 medicinkliniker och totalt inkom 55 svar. Omkring hälften av klinikerna (28 stycken) svarade att man erbjuder denna typ av behandling. Tre kliniker svarade att man inte haft några patienter under året medan sju kliniker angav att man upphört med behandlingen under 2008.

Svensk Aferesgrupp har sedan 1992, på uppdrag av Svensk Förening för Transfusionsmedicin och Svensk Njurmedicinsk Förening, kartlagt användningen av terapeutisk hemaferes i Sverige. Under senare år har kartläggningen haft status som nationellt kvalitetsregister och publiceras på www.kvalitetsregister.se, som Sveriges Kommuner och Landsting ansvarar för driften av. Från och med 2002 rapporteras även kolonnbehandlingar av patienter med IBD. Under 2006 registrerades 704 behandlingar på 98 patienter vid 17 rapporterande centra. År 2007 hade denna siffra ökat till 1 250 behandlingar på 180 patienter vid 34 rapporterande centra (28 medicinkliniker, 4 aferescentra och 2 dialysavdelningar).

Den stora skillnaden mellan åren 2006 och 2007 återspeglar sannolikt såväl en tidigare underrapportering till Svenskt Aferesregister som en faktisk ökning av användningen av Adacolumn i Sverige under 2007.

Cellsorba används mycket lite i Sverige enligt rapporteringen till Svenskt Aferesregister. Sannolikt används den huvudsakligen i forskningssammanhang.

Leukocytaferes med konventionell centrifugteknik har inte använts i Sverige för behandling av IBD.

Etiska aspekter

Behandling med leukocytaferes utförs i Sverige vid ett begränsat antal kliniker. Detta kan innebära att inte alla patienter erbjuds samma möjlighet till behandling. Med nuvarande kunskapsläge är det dock angeläget att metoden företrädesvis används inom ramen för kontrollerade studier.

Forskningsbehov

Det finns få studier av tillräcklig kvalitet avseende leukocytaferesbehandling vid IBD. Flertalet är små eller medelstora studier, som visserligen är randomiserade men oftast inte blindade. Kanske föreligger ännu större förväntanseffekter vid denna typ av behandling än vid läkemedelsbehandling, vilket skulle innebära att blindning är extra betydelsefull.

Vad gäller Crohns sjukdom har ingen randomiserad studie påträffats. Enligt uppgift är dock en dubbelblind studie med shamaferes under publicering av Sands och medarbetare.

På det sätt shamaferes har utförts i de inkluderade studierna kan man inte självklart betrakta den som likvärdig med placebobehandling. Eftersom blodet har passerat genom såväl ett slang- som ett pumpsystem finns möjligheten till immunmodulerande effekter via blodets kontakt med dessa artificiella ytor. Betydelsen av detta har dock inte studerats.

Möjligheten att det finns subgrupper av IBD-patienter som kan ha stor nytta av aferesbehandling bör undersökas vidare genom att studera patienter med olika svår sjukdomsbild och genom att sätta in aferesbehandling tidigare i sjukdomsförloppet.

Adacolumn och Cellsorba skiljer sig åt, bl a genom att de bygger på två olika behandlingsprinciper (adsorption respektive filtrering). Betydligt större blodvolym renas vid varje behandlingstillfälle med Cellsorba. Fler jämförande studier av de två metoderna bör därför utföras, liksom studier där patienternas kroppsvikt beaktas och därmed den patientspecifika blodvolymen. Exempelvis behandlas barn på samma sätt som vuxna med 100 kilo kroppsvikt. Detta kan även ha betydelse vid en jämförelse av resultaten från japanska och västerländska studier. De studier som finns antyder att aferesbehandling med kortare intervall kan medföra större effekt, vilket kanske kan relateras till den blodvolym som renas. Ett stort utforskat fält föreligger således vad gäller leukocytaferes vid IBD.

Litteratursökning och kvalitetsgranskning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library och Cinahl t o m mars 2009. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Tabell 2. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

Endast randomiserade kontrollerade studier har inkluderats i litteraturgenomgången. Abstraktlistor som genererades vid databassökningen granskades av de två sakkunniga oberoende av varandra. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde som relevanta för frågeställningarna rekvirerades i fulltext. De studier som vid genomläsning i fulltext inte visade sig besvara utvärderingens frågeställning exkluderades med angivande av exklusionsorsak (se Tabell 3). Som stöd för bedömningen användes en granskningsmall och studierna graderades med mätten hög, medelhög eller låg studiekvalitet. Den samlade bedömningen av studiekvalitet har gjorts bl a med hänsyn till studiestorlek, randomisering, blindning, bortfall och effektmått. Data från studierna infördes i en tabell tillsammans med bedömd studiekvalitet samt eventuella kommentarer.

Tabell 2 Sökstrategi.

PubMed 1950–2009 (mars)				
Sökstrategi: effekt av aferesbehandling och ekonomiska aspekter				
Blood component removal	AND	Inflammatory bowel diseases	AND	Humans
OR				
Apheresis (TW)	AND	Leukocyte(s) (TW) Granulocyte(s) (TW) Monocyte(s) (TW) Lymphocyte(s) (TW)	AND	Ulcerative colitis (TW) Crohn's disease (TW) Crohns disease (TW) Ibd (TW) Inflammatory bowel disease(s) (TW)
OR				
Leukocytapheresis (TW)	AND	Ulcerative colitis (TW) Crohn's disease (TW) Crohns disease (TW) Ibd (TW)		
Adacolumn (TW)		Inflammatory bowel disease(s) (TW)		
Cellsorba (TW)				
Leukapheresis (TW)				
Lcap (TW)				
Gma (TW)				
Cochrane Library vers 1–2009				
Sökstrategi: effekt av aferesbehandling och ekonomiska aspekter				
Blood component removal	AND	Inflammatory bowel diseases		
OR				
Leukocytapheresis (ti, ab, kw)	AND	Ulcerative colitis (ti, ab, kw) Crohn's disease (ti, ab, kw) Crohns disease (ti, ab, kw) Ibd (ti, ab, kw)		
Adacolumn (ti, ab, kw)		Inflammatory bowel disease(s) (ti, ab, kw)		
Cellsorba (ti, ab, kw)				
Leukapheresis (ti, ab, kw)				
Lcap (ti, ab, kw)				
Gma (ti, ab, kw)				
Cinahl 1982–2009 (mars)				
Sökstrategi: effekt av aferesbehandling och ekonomiska aspekter				
Blood component removal (exp)	AND	Inflammatory bowel diseases (exp)		
Leukapheresis				

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges. **TW** = text word. Söktermerna i Cochrane Library har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges. **ti** = title; **ab** = abstract; **kw** = keyword. Söktermerna i Cinahl har utgjorts av nyckelord specifika för databasen. **exp** = explode

Tabell 3 Exkluderade studier.

Författare År, referens	Orsak till exklusion
Emmrich et al 2007 [29]	Ej relevant population/effektmått för frågeställningen (Cellsorba- respektive steroidbehandling har jämförts som underhållsbehandling efter uppnådd remission med Cellsorba)
Lerebours et al 1994 [31]	Ej relevant effektmått för frågeställningen (kumulativ återfallsfrekvens efter utsättning av steroider hos patienter i remission som behandlats med aferes)
Maiden et al 2008 [30]	Ej relevant population/effektmått för frågeställningen (antal patienter, i remission med hög risk för återinsjuknande, som återinsjuknar inom 6 månader)
Ricart et al 2007 [32]	Ej relevant kontrollgrupp för frågeställningen (båda grupperna behandlades med leukocytaferes)

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli och kan rekvideras från SBU (Box 5650, 114 86 Stockholm, eller e-post: info@sbu.se).

SBU har på detta underlag bedömt att jäv inte föreligger.

Följande producent har givits möjlighet att kommentera manus

- Otsuka Pharma Scandinavia AB

Referenser

- Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekblom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut* 2003;52(10):1432-4.
- Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol* 2006;12(1):75-81.
- Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963;4:299-315.
- Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29(7):990-6.
- Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Järnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 1988;29(3):352-7.
- Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(7):390-407.
- Lügering N, Kucharzik T, Stoll R, Domschke W. Current concept of the role of monocytes/macrophages in inflammatory bowel disease – balance of proinflammatory and immunosuppressive mediators. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(3):338-44.
- Sandborn WJ. Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 Suppl 1: S15-21.
- Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, Sawada T, Matsueda K, Munakata A et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apher* 2001;16(1):1-9.
- Shimoyama T, Sawada K, Tanaka Y, Saito A, Munakata T, Toyota N. Granulocyte and monocyte apheresis in patients with active ulcerative colitis. *Japanese J Apheresis* 1999;18:117-31.
- Shibata H, Kuriyama T, Yamawaki N. Cellsorba. *Ther Apher Dial* 2003;7(1):44-7.
- Yamaji K, Yang K, Tsuda H, Hashimoto H. Fluctuations in the peripheral blood leukocyte and platelet counts in leukocytapheresis in healthy volunteers. *Ther Apher* 2002;6(6):402-12.
- Kashiwagi N, Sugimura K, Koiwai H, Yamamoto H, Yoshikawa T, Saniabadi AR et al. Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2002;47(6):1334-41.
- Andoh A, Tsujikawa T, Inatomi O, Deguchi Y, Sasaki M, Obata H et al. Leukocytapheresis therapy modulates circulating t cell subsets in patients with ulcerative colitis. *Ther Apher Dial* 2005;9(3):270-6.
- Hiraishi K, Takeda Y, Shiobara N, Shibusawa H, Jimma F, Kashiwagi N et al. Studies on the mechanisms of leukocyte adhesion to cellulose acetate beads: an in vitro model to assess the efficacy of cellulose acetate carrier-based granulocyte and monocyte adsorptive apheresis. *Ther Apher Dial* 2003;7(3):334-40.
- Saniabadi AR, Hanai H, Suzuki Y, Ohmori T, Sawada K, Yoshimura N et al. Adacolumn for selective leukocytapheresis as a non-pharmacological treatment for patients with disorders of the immune system: an adjunct or an alternative to drug therapy? *J Clin Apher* 2005;20(3):171-84.
- Danese S, Angelucci E, Stefanelli T, Omodei P, Luigiano C, Finazzi S et al. Cytapheresis in inflammatory bowel diseases: current evidence and perspectives. *Digestion* 2008;77(2):96-107.
- Hanai H. Positions of selective leukocytapheresis in the medical therapy of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006;12(47):7568-77.
- Hanai H, Iida T, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Tanaka T et al. Effects of adacolumn selective leukocytapheresis on plasma cytokines during active disease in patients with active ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006;12(21):3393-9.
- Järnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzén H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985;89(5):1005-13.
- Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128(7):1805-11.
- Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A, Sandberg-Gertzén H, Tysk C, Järnerot G. Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. *Am J Gastroenterol* 2007;102(11):2513-9.
- Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Löfberg R, Hibi T, Wang T et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;135(2):400-9.
- Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* 2004;70(1):36-44.
- Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, Scatena F, Capria A. Treatment of patients with acute ulcerative colitis: conventional corticosteroid therapy (MP) versus granulocytapheresis (GMA): a pilot study. *Dig Liver Dis* 2007;39(5):430-4.
- Sawada K, Muto T, Shimoyama T, Satomi M, Sawada T, Nagawa H et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003;9(4):307-21.
- Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T et al. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol* 2005;100(6):1362-9.
- Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Kageoka M et al. Intensive granulocyte and monocyte adsorption versus intravenous prednisolone in patients with severe ulcerative colitis: an unblinded randomised multi-centre controlled study. *Dig Liver Dis* 2008;40(6):433-40.
- Emmrich J, Petermann S, Nowak D, Beutner I, Brock P, Klingel R et al. Leukocytapheresis (LCAP) in the management of chronic active ulcerative colitis – results of a randomized pilot trial. *Dig Dis Sci* 2007;52(9):2044-53.
- Maiden L, Takeuchi K, Baur R, Bjarnason I, O'Donohue J, Forgacs I et al. Selective white cell apheresis reduces relapse rates in patients with IBD at significant risk of clinical relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(10):1413-8.
- Lerebours E, Bussel A, Modigliani R, Bastit D, Florent C, Rabian C et al. Treatment of Crohn's disease by lymphocyte apheresis: a randomized controlled trial. *Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology* 1994;107(2):357-61.
- Ricart E, Esteve M, Andreu M, Casellas F, Monfort D, Sans M et al. Evaluation of 5 versus 10 granulocyteapheresis sessions in steroid-dependent ulcerative colitis: a pilot, prospective, multicenter, randomized study. *World J Gastroenterol* 2007;13(15):2193-7.
- Sakata Y, Iwakiri R, Amemori S, Yamaguchi K, Fujise T, Otani H et al. Comparison of the efficacy of granulocyte and monocyte/macrophage adsorptive apheresis and leukocytapheresis in active ulcerative colitis patients: a prospective randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20(7):629-33.
- Kanke K, Nakano M, Hiraishi H, Terano A. Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2004;36(12):811-7.
- Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;298(6666):82-6.

36. 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.
37. Ljung T, Thomsen OØ, Vatn M, Karlén P, Karlsen LN, Tysk C et al. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(2):221-7.
38. Ruuska T, Lähdeaho ML, Sutas Y, Ashorn M, Grönlund J. Leucocyte apheresis in the treatment of paediatric ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(11):1390-1.
39. Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, Mika S, Maisawa S, Chino Y et al. Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2003;48(4):750-4.
40. Martín de Carpi J, Vilar P, Prieto G, García Novo MD, Ribes C, Varea V. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(4):386-91.
41. Panés J, Guilera M, Ginard D, Hinojosa J, González-Carro P, González-Lara V et al. Treatment cost of ulcerative colitis: Is apheresis with Adacolumn cost-effective? *Dig Liver Dis* 2007;39(7):617-25.

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

SBU Alert-rapport nr 2009-02. ISSN 1652-7151 (webb)
Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm
www.sbu.se/alert • alert@sbu.se

SBU Alert

Ingemar Eckerlund, Programsamordnare
Anne Christine Berg, Projektassistent
Laura Lintamo, Utredare
Karin Rydin, Projektledare och ansvarig för litteratursökning
Elin Rye, Publikationskoordinator
Lena Wallgren, Projektassistent
Johan Wallin, Projektledare

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Universitetsadjunkt, Omvårdnad
Bo Carlberg, Docent, Internmedicin
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi
Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör
Viveca Odling, Professor, Gynekologi
Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och Intensivvård
Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik
Anna Åberg Wistedt, Professor, Psykiatri