

ONDERHOUDSBEHANDELING BIJ INFLAMMATOIR DARMLIJDEN

Wanneer na een aanval van colitis ulcerosa of ziekte van Crohn remissie is bereikt, wordt gewoonlijk een onderhoudsbehandeling gestart om recidieven te voorkómen. In dit artikel wordt aandacht besteed aan de grootte en de duur van het effect van de middelen die hiervoor in aanmerking komen, en aan hun risico's.

Bij *patiënten met colitis ulcerosa* reduceren 5-aminosalicylaten het risico van recidieven gedurende minstens 2 jaar; met sulfasalazine dient men bedacht te zijn op ongewenste effecten te wijten aan de sulfapyridinekeren. De thiopurines (azathioprine, mercaptopurine) kunnen een alternatief zijn. Bij *patiënten met de ziekte van Crohn* is de evidentie dat 5-aminosalicylaten recidieven voorkómen gering. Een onderhoudsbehandeling met thiopurines is doeltreffend ter preventie van recidieven, en dit waarschijnlijk gedurende minstens 4 jaar. Methotrexaat in lage dosis is een alternatief, maar de gegevens op lange termijn zijn beperkt. De gegevens met infliximab zijn te beperkt om gebruik als onderhoudsbehandeling aan te moedigen.

Corticosteróiden zijn niet aangewezen als onderhoudsbehandeling, noch bij colitis ulcerosa, noch bij ziekte van Crohn.

Enkel voor de 5-aminosalicylaten beschikbaar in België (sulfasalazine en mesalazine) wordt in de bijsluiter onderhoudsbehandeling als indicatie vermeld.

Colitis ulcerosa en ziekte van Crohn zijn vormen van inflammatoir darmlijden, waarvan het verloop moeilijk te voorspellen is [zie ook Folia april 1997]. Recidieven kunnen meerdere jaren na een eerste aanval optreden. Meerdere geneesmiddelen (b.v. 5-aminosalicylaten, corticosteróiden), en/of chirurgie (bij de ziekte van Crohn), worden toegepast om remissie te induceren. Eens remissie is bereikt, wordt gewoonlijk een onderhoudsbehandeling gestart om recidieven te voorkómen. In dit artikel wordt aandacht besteed aan de grootte en de duur van het effect van de middelen die hiervoor in aanmerking komen, en hun risico's.

5-Aminosalicylaten

De 5-aminosalicylaten zijn: sulfasalazine (azoverbinding tussen 5-aminosalicylzuur en sulfapyridine), mesalazine (5-aminosalicylzuur), olsalazine (azoverbinding tussen twee 5-aminosalicylzuurmoleculen), balsalazide (5-aminosalicylzuur gebonden aan een inerte drager). Het 5-aminosalicylzuur, het werkzame bestanddeel, wordt door deze geneesmiddelen vooral vrijgesteld ter hoogte van de inflammatieplaats, en dit via verschillende mechanismen. Men kan dus niet zomaar aannemen dat de verschillende middelen onderling verwisselbaar zijn. Sommige specialisten verkiezen in functie van de lokali-

satie van de aandoening en de wijze waarop het 5-aminosalicylzuur wordt vrijgesteld, een welbepaald preparaat, maar het nut hiervan is in relatief weinig gecontroleerde studies onderzocht.

Colitis ulcerosa

De 5-aminosalicylaten zijn de eerste keuze voor de onderhoudsbehandeling van colitis ulcerosa. Bij patiënten met colitis ulcerosa die in remissie zijn, is het risico van recidief 3 tot 4 keer lager met sulfasalazine dan met placebo. De optimale dosis sulfasalazine bedraagt 2 g per dag. De resultaten van een systematisch overzicht van 11 vergelijkende studies, uitgevoerd door de *Cochrane Collaboration*, suggereren dat sulfasalazine licht, maar toch statistisch significant doeltreffender is dan de andere aminosalicylaten in de eerste 6 maanden, maar bias in deze studies is niet uitgesloten; in de 6 studies over 12 maanden was er geen verschil in doeltreffendheid tussen de verschillende aminosalicylaten.

In een dubbelblinde studie bij 112 patiënten met colitis ulcerosa die gedurende minstens 1 jaar in remissie waren dankzij sulfasalazine of mesalazine, en die werden overgeschakeld op ofwel een preparaat op basis van mesalazine (1,2 g per dag) ofwel placebo, trad in het daaropvolgende jaar bij 23% van de patiënten op mesalazine een recidief op, versus bij 46% van de patiënten in de placebogroep.

Ziekte van Crohn

De evidentie dat patiënten met de ziekte van Crohn in remissie blijven dankzij behandeling met 5-aminosalicylaten, is zwak. Er zijn wel aanwijzingen dat mesalazine doeltreffend zou zijn in sommige situaties, zoals patiënten bij wie de ziekte beperkt is tot de dunne darm en die chirurgie hebben ondergaan, en bij patiënten met al lang bestaande ziekte van Crohn.

Ongewenste effecten

Tot 15% van de patiënten verdragen sulfasalazine niet. De meest frequente ongewenste effecten van sulfasalazine zijn te wijten aan het sulfapyridine-gedeelte, met name nausea, hoofdpijn, vermoeidheid, oligospermie [n.v.d.r.: oligospermie is gerapporteerd bij meer dan 80% van de mannen, maar binnen de 2 tot 3 maand na stoppen van de behandeling is de fertiliteit genormaliseerd]. Overgevoeligheid aan sulfapyridine kan huidreacties (met inbegrip van Stevens-Johnsonsyndroom), urticaria, koorts, hepatitis, pulmonaire verwikkelingen, pancreatitis en hematologische afwijkingen (b.v. agranulocytose) uitlokken; deze effecten treden meestal in de eerste weken van de behandeling op. Mesalazine, olsalazine en balsalazide vertonen deze ongewenste effecten die te wijten zijn aan sulfapyridine, vanzelfsprekend niet. Met deze middelen treden vooral nausea, hoofdpijn en urticaria op; ernstige overgevoeligheidsreacties en hematologische afwijkingen zijn zeldzaam. Een langetermijnbehandeling met eender welk 5-aminosalicylaat geeft risico van niertoxiciteit

(b.v. interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom). [N.v.d.r.: op basis van de huidige gegevens lijken sulfasalazine en mesalazine geen verhoogd risico van teratogeniteit te bezitten. In „Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk” (Williams & Wilkins, 6^{de} editie, 2002) wordt wel gewaarschuwd voor toediening van sulfasalazine op het einde van de zwangerschap in verband met hyperbilirubinemie en hemolytische anemie bij de pasgeborene. In de Belgische bijsluiters van de specialiteiten op basis van mesalazine wordt gewaarschuwd voor een verhoogd risico van bloedingen bij toediening gedurende het derde zwangerschapstrimester.]

Thiopurines

De thiopurines azathioprine en mercaptopurine zijn de meest frequent gebruikte tweedekeuzemiddelen bij colitis ulcerosa en ziekte van Crohn. De gebruikelijke dosis bedraagt 2 tot 2,5 mg/kg/dag voor azathioprine, 1 tot 1,5 mg/kg/dag voor mercaptopurine.

Colitis ulcerosa

Er zijn weinig gecontroleerde studies met thiopurines bij patiënten met colitis ulcerosa. Deze middelen worden echter frequent gebruikt bij patiënten met herhaalde recidieven ondanks behandeling met aminosalicylaten, en bij patiënten bij wie corticosteroïden nodig zijn om de acute symptomen te controleren. Azathioprine vermindert de noodzaak voor corticosteroïden bij deze laatste groep, en laat mogelijk toe de corticosteroïden te stoppen. Het is niet duidelijk of een behandeling met aminosalicylaten moet worden verder gezet bij patiënten die in remissie blijven met een thiopurine.

Ziekte van Crohn

De resultaten van een meta-analyse van 5 placebo-gecontroleerde studies bij in totaal 319 patiënten met de ziekte van Crohn die in remissie waren, tonen dat 67% van de patiënten behandeld met azathioprine in remissie bleven ten opzichte van 52% in de placebogroep. Ook stopten meer patiënten behandeld met azathioprine hun behandeling met corticosteroïden, of verminderden de dosis ervan. De optimale duur van een behandeling met een thiopurine is niet duidelijk, maar de beschikbare gegevens suggereren dat een behandeling gedurende minstens 4 jaar doeltreffend is.

Ongewenste effecten

Minstens 10% van de patiënten verdragen azathioprine niet omwille van ongewenste effecten zoals nausea, braken, diarree en abdominale pijn. Een overgevoeligheidsreactie, gekenmerkt door koorts, spierstijfheid, myalgie en arthralgie, is eveneens frequent; deze treedt in het begin van de behandeling op, en vereist definitief stoppen van de behandeling. Pancreatitis, hepatitis, cholestatische icterus en interstitiële nefritis zijn meer zeldzaam. Patiënten die azathioprine niet verdragen, verdragen soms wel mercaptopurine. Dosis-

afhankelijke beenmergdepressie kan op elk ogenblik van een behandeling met azathioprine of mercaptopurine optreden; controle van het bloedbeeld is dan ook aangewezen vóór de behandeling, wekelijks in de eerste maand van de behandeling, en nadien om de drie maand gedurende de ganse behandelingsduur. Een langetermijnbehandeling met azathioprine bij patiënten die transplantatie hebben ondergaan, verhoogt het risico van bepaalde kankers, maar deze risicoverhoging werd niet vastgesteld bij patiënten met inflammatoir darmlijden.

Hoewel de gegevens over het gebruik van een thiopurine tijdens de zwangerschap bemoedigend zijn, lijkt het veiliger geen thiopurine te starten bij vrouwen die zwanger zijn of wensen te worden, en ook niet tijdens de periode van borstvoeding. Het risico van spontane abortus en van congenitale misvormingen lijkt verhoogd wanneer de vader een thiopurine heeft genomen in de drie maand die voorafgingen aan de conceptie.

Methotrexaat

Ziekte van Crohn

Methotrexaat in lage dosis induceert remissie bij een belangrijk percentage patiënten met ziekte van Crohn bij wie corticosteroïden of een thiopurine niet doeltreffend zijn. Bij de patiënten bij wie methotrexaat remissie induceert, vermindert een voortgezette behandeling ook het risico van recidieven: na 40 weken bleven 65% van de patiënten op methotrexaat (15 mg i.m. eenmaal per week) in remissie versus 39% van de patiënten op placebo. Gegevens uit niet-gecontroleerde studies suggereren dat een behandeling gedurende minstens 3 jaar doeltreffend kan blijven.

Ongewenste effecten

De meest frequente ongewenste effecten van methotrexaat zijn nausea, braken, diarree, hoofdpijn, rash en stomatitis. Opportunistische infecties, allergische pneumonitis en beenmergdepressie zijn meer zeldzaam. Foliumzuur (1 mg per dag) lijkt het risico van ongewenste effecten en van beenmergdepressie te verminderen. Een voorbijgaande stijging van de leverenzymen kan optreden. Methotrexaat is teratogeen, en is gecontra-indiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Corticosteroïden

Hoewel systemische [n.v.d.r.: en eventueel ook rectale] corticosteroïden de referentiebehandeling zijn van acute exacerbaties van inflammatoir darmlijden, zijn zij niet aangewezen als onderhoudsbehandeling bij patiënten in remissie. Ze verminderen het risico van recidieven bij patiënten in remissie niet, en hun toxiciteit op lange termijn is onaanvaardbaar.

Infliximab

Infliximab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen TNF, wordt gebruikt voor het induceren van remissie bij patiënten met ernstige, actieve ziekte van Crohn, bij wie corticosteroïden of andere immunomodulerende stoffen niet doeltreffend zijn. Er zijn nog onvoldoende gegevens over het gebruik als onderhoudsbehandeling. [N.v.d.r.: infliximab wordt ook gebruikt bij reumatoïde artritis, zie Folia september 2001; in verband met ongewenste effecten van infliximab (verslechtering van hartfalen, risico van infecties en in het bijzonder van tuberculose): zie Folia juni en februari 2002.]

Naar: Maintenance drugs for inflammatory bowel disease. *Drug and Therapeutics Bulletin* 39, 91-95 (2001)

Specialiteitsnamen

Azathioprine: Imuran

Balsalazide (niet gecommmercialiseerd in België)

Mercaptopurine: Purinethol

Mesalazine: Asacol*, Claversal*, Colitofalk*, Mesalaphar*, Pentasa*

Methotrexaat: Emthexate, Ledertrexate, Methotrexatum

Olsalazine (niet gecommmercialiseerd in België)

Sulfasalazine: Salazopyrine*

*: voor deze preparaten wordt onderhoudsbehandeling als indicatie vermeld in de bijsluiter.

Nota van de redactie

Er bestaat geen eenduidig antwoord op de vraag hoelang een onderhoudsbehandeling bij inflammatoir darmlijden moet worden verder gezet. De studies tonen doeltreffendheid over een welbepaalde periode (b.v. minstens 2 jaar voor aminosalicylaten, 4 jaar voor azathioprine), maar in de praktijk is men geneigd de behandeling veel langer door te geven (levenslang ?), zonder definitieve bewijzen hiervoor. Men heeft de indruk dat de ziekte met de tijd uitdooft, maar dit over een tijdspanne van meerdere jaren. Vooral de inflammatie lijkt te verminderen; bij patiënten die vooral stenosen vertonen, kunnen problemen blijven bestaan.