

Ulcerøs kolitt, Crohns sykdom og 5-aminosalisylsyreforbindelser

Sammendrag

Bakgrunn. Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom har et svingende forløp, og sykdomsårsaken er ikke kjent. 5-aminosalisylsyreforbindelser har vært ansett som primærbehandlingen ved lett til moderat grad av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Materiale og metode. I artikkelen presenteres en gjennomgang av publiserte arbeider innen feltet.

Resultater. Den dokumenterte effekten av 5-aminosalisylsyre er på linje med glukokortikoider ved lett til moderat aktiv ulcerøs kolitt, mens vedlikeholdsbehandlingen kan halvere risikoen for tilbakefall. Effekten ved behandling av mild til moderat Crohns sykdom krever i beste fall høyere dosering enn hva som har vært tradisjon så langt, mens 5-aminosalisylsyre ikke har vist effekt ved alvorligere Crohns sykdom. Nyten av behandling for å forebygge tilbakefall ved Crohns sykdom er tvilsom. Det er få og lite alvorlige bivirkninger ved bruk av 5-aminosalisylsyre. Nyere data tyder på at slik behandling kan forebygge kolorektal cancer ved ulcerøs kolitt.

Fortolkning. Nyten av 5-aminosalisylsyre ved mild til moderat ulcerøs kolitt er godt dokumentert, mens effekten ved Crohns sykdom er tvilsom.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter: Ingen

Bjørn Moum

bamoum@online.no
Medisinsk avdeling
Sykehuset Østfold Fredrikstad
1601 Fredrikstad

Det foreligger ingen akseptert hypotese for patofysiologien ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Genetikk, miljø og lokale forhold i tarmen utgjør de viktigste hypotesene for etiologien bak sykdommen (1).

En rekke cytokiner som bidrar til den inflammatoriske prosessen er avdekket. Ubalanse mellom pro- og antiinflammatoriske cytokiner synes viktigere enn den totale mengden av cytokiner. I tillegg finnes en rekke nedbrytningsprodukter som direkte eller indirekte bidrar til vevsskade og celledød. De komplekse sekvensene, som kun delvis er kartlagt, fører til intestinal inflammasjon. Avdekking av disse mekanismene har muliggjort en mer spesifikk og målrettet terapi.

Virkningsmekanismen for 5-aminosalisylsyreforbindelser

5-aminosalisylsyreforbindelsenes eksakte virkningsmekanisme er ikke kartlagt. Det er funnet at de kan hemme produksjonen av eikosanoider og cytokiner, samt hemme bindingen av interferon til cellene. Forbindelsene endrer også cellulær permeabilitet, celleproliferasjon og celleaktivering (2). Ved absorpsjon i mage-tarm-slimhinnen og passasje gjennom leveren dannes den inaktive metabolitten N-acetyl(Ac)-5-aminosalisylsyre. Flere faktorer påvirker den lokale effekten så vel som den systemiske konsentrasjonen av 5-aminosalisylsyre (3, 4). Avhengig av frigjøringsmekanismer vil 10–50 % av 5-aminosalisylsyre være tilgjengelig og bli absorbert i tyntarmen eller tykktarmen. Konsentrasjonen i tarmlumen viser stor individuell variasjon. Tablettformulering, matinntak, intestinal pH og tarmens motilitet (f.eks. diaré) vil påvirke frigjøring av 5-aminosalisylsyre og derved intraluminal konsentrasjon (4).

Sulfasalazin (Salazopyrin), olsalazin (Dipentum) og balsalazid (Colazid) er inaktive forstadier som må spaltes av bakterier i colon for å frigjøre det virksomme 5-aminosalisylsyre. Disse legemidlene vil derfor være avhengige av en intakt colon for å være virksomme. Mesalazinformidlene (tab 1) frigjøres derimot dels i tyntarmen og dels i colon (Pentasa i jejunum, ileum og en mindre del i colon, Mesasal i terminale ileum og colon, Asacol hovedsakelig i colon) (fig 1).

Generelle prinsipper for behandling

Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom er karakterisert ved et kronisk forløp med remisjoner og tilbakefall. Hovedmålet med behandlingen er å få sykdommen i remisjon og deretter hindre tilbakefall. Behandlingsvalg vil avhenge av sykdomstype, utbredning, lokalisasjon og alvorlighetsgrad hos den enkelte pasient.

Medikamentell behandling må alltid vurderes først selv om kirurgisk behandling hos noen vil bli nødvendig. Operasjon vil kunne bli nødvendig når det er fare for tarmperforasjon eller når det foreligger massiv blødning fra tarmen. Operasjon skal også vurderes når sykdommen bærer preg av et kronisk aktivt forløp med uttalt symptombelastning eller når det er fare for cancerutvikling i tykktarmen. Crohns sykdom med stenose i tarmen kan behandles kirurgisk med reseksjon eller plastikk.

Behandlingen med 5-aminosalisylsyre ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom

Det må skilles mellom ulcerøs kolitt og Crohns sykdom og mellom behandling av aktiv sykdom og vedlikeholdsbehandling for å forebygge residiv. Behandling med 5-aminosalisylsyre ble første gang brukt for 60 år siden (5). Siden har man vist at den virksomme substansen i sulfasalazin er 5-aminosalisylsyre, som så har vært administrert som tabletter, stikkpiller og klyster. Senere er flere forstadier, som olsalazin og balsalazid, blitt introdusert. Effekten av aminosalisylater er dokumentert i en rekke studier ved ulcerøs kolitt, men sykdomstype og lokalisasjon så vel som frigjøringstid og dosering av det virksomme stoffet har betydning for effekten.

Fordi effekten er avhengig av lokalisasjon og utbredelse av betennelsen i colon, og fordi 5-aminosalisylsyre virker ved frigjøring og lokaleffekt på mucosa, har produsentene basert seg på forskjellige frigjøringsprofiler.

Fakta

- Lett til moderat aktiv ulcerøs kolitt behandles med 5-aminosalisylsyre, og vedlikeholdsbehandling kan halvere tilbakefallsfrekvensen
- Nyten av 5-aminosalisylsyre ved aktiv Crohns sykdom og som residivforebyggende behandling er tvilsom
- Forekomsten av bivirkninger ved 5-aminosalisylsyre er ubetydelig
- Langtidsbehandling med 5-aminosalisylsyre kan forebygge kolorektal cancer ved ulcerøs kolitt

Tabell 1 5-aminosalisylsyreforbindelser på det norske markedet

Preparatnavn	Virkestoff	Legemiddelformer
Asacol	Mesalazin	Enterotabletter, stikkpiller
Colazid	Balsalazid	Kapsler
Dipentum	Olsalazin	Kapsler, tabletter
Mesasal	Mesalazin	Enterotabletter, stikkpiller
Pentasa	Mesalazin	Depotabletter, depotgranulat, rektalvæske
Salazopyrin	Sulfasalazin	Enterotabletter, stikkpiller

Behandling av mild og moderat aktiv ulcerøs kolitt

5-aminosalisylsyre er signifikant bedre enn placebo for å oppnå remisjon eller klinisk bedring (remisjonsrater 40–75 %) (6, 7). Sulfasalazin og 5-aminosalisylsyre synes likeverdige med henblikk på å oppnå klinisk remisjon, men 5-aminosalisylsyre synes bedre for å oppnå endoskopisk remisjon. 5-aminosalisylsyre har imidlertid langt færre bivirkninger enn sulfasalazin. Sulfasalazinbivirkningene er i stor grad doseavhengige (4, 6, 7). Dette er spesielt viktig fordi det i dag anbefales høyere peroral dosering enn før (4, 6, 8). En høyere biotilgjengelighet i mucosa for å dempe sykdomsaktiviteten kan oppnås enten ved høyere dosering eller ved å anvende preparater som frigjøres i colon (Asacol, Colazid og Dipentum) (4). Balsalazid synes å gi raskere symptomfrihet, flere tilfeller av full remisjon og færre pasienter som seponerer pga. bivirkninger enn mesalazin (9). Det er derimot ikke vist noen forskjell i effekt mellom mesalazin og olsalazin, så betydningen av formulering av 5-aminosalisylsyre ved aktiv ulcerøs kolitt er fortsatt usikker (7).

5-aminosalisylsyre er vist å være minst like bra som glukokortikoider som lokalbehandling, og 5-aminosalisylsyre klyster ble bedre tolerert (10). Legemidlet gitt som kombinasjonsbehandling med klyster og tabletter gir både hurtigere og bedre effekt (89 %) enn monoterapi med tabletter (46 %) eller rektal applikasjon (69 %) (11).

Ved isolert proktitt vil 65–75 % ha nytte av lokalbehandling (stikkpiller/klyster) (11). Lokalbehandling gir liten absorpsjon og få bivirkninger. Behandlingen kan derfor i stor grad styres av pasientene selv. Sykdomslokalisasjon (proktitt, venstresidig kolitt eller/

og totalkolitt) synes ikke å påvirke responsen på peroral behandling.

Residivprofylakse ved ulcerøs kolitt

Ubehandlet vil 80 % av pasientene med ulcerøs kolitt få residiv i løpet av det første året etter oppnådd remisjon, mens behandling med 5-aminosalisylsyre eller sulfasalazin reduserer residivforekomsten til halvparten (6, 12). Den residivforebyggende effekten kan også uttrykkes ved antallet pasienter som det teoretisk er nødvendig å behandle for å forebygge ett residiv (number needed to treat – NNT): Dette antallet er seks i placebokontrollerte studier (7). Effekten av peroral vedlikeholdsbehandling ser ut til å bedres ved høyere dosering av mesalazin og balsalazid. Det bør spesielt overveies å øke doseringen hos pasienter med utbredt sykdom og hyppige residiver (7, 8). Kombinasjonsbehandling med tabletter og klyster to ganger ukentlig gav høyere andel pasienter med vedvarende remisjon i ett år (69 %) enn tablettbehandling alene (39 %) (13). Hos pasienter med proktitt vil residivfrekvensen også kunne reduseres ved hyppigere bruk av lokalbehandling, 10 % fikk residiv med to stikkpiller daglig, 32 % med en stikkpille daglig og 48 % med tre stikkpiller ukentlig (13). Som ved aktiv sykdom synes den forebyggende effekten av 5-aminosalisylsyre å være uavhengig av sykdomslokalisasjonen. Vedlikeholdsbehandling av ulcerøs kolitt med 5-aminosalisylsyre kan fortsatt forbedres både når det gjelder doseringsmåte, behandlingsintervall og mengde.

Behandling av mild og moderat aktiv Crohns sykdom

Det kliniske bildet ved Crohns sykdom er betydelig mer variert, og dette gjelder også

komplikasjonene. Resultatene av behandling med 5-aminosalisylsyre ved aktiv Crohns sykdom er svært varierende og til dels motstridende. Mens man i enkelte studier ikke har funnet effekt av akuttbehandling med 5-aminosalisylsyre (12, 14), har andre studier med Pentasa 4 g daglig vist effekt hos omkring 40 % (6, 15, 16). Velger man å behandle, bør det derfor gis minst 3 g 5-aminosalisylsyre daglig. Betydningen av hvilken formulering som velges ved forskjellige lokalisasjoner av Crohns sykdom er ikke avklart. Konklusjonen er at effekten på lett til moderat aktiv Crohns sykdom er svært usikker enten lokalisasjonen er i tynntarmen eller i colon.

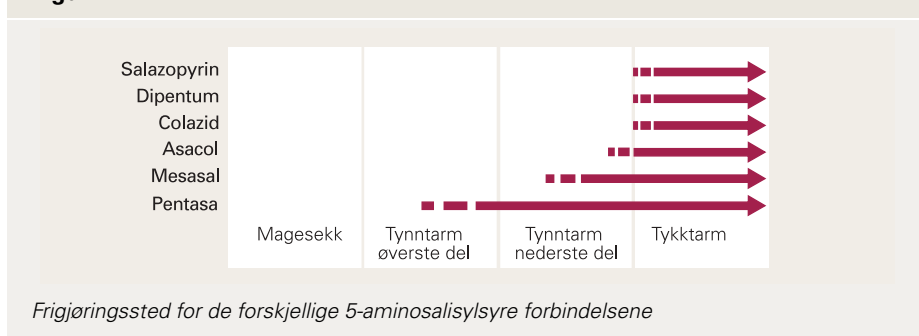
Vedlikeholdsbehandling av Crohns sykdom

Det er gjort en rekke undersøkelser av den residivforebyggende effekten etter medikamentelt induisert remisjon ved Crohns sykdom. Mens noen har vist færre residiver har andre ikke påvist noen effekt (6, 7, 17). Medisinsk behandling er førstevalget ved Crohns sykdom, men et flertall av pasientene med ileitt og ileocøkalaffeksjon vil før eller senere bli operert. De fleste av disse får residiv og 30 % er reoperert ti år senere. En metaanalyse viste 10–13 % redusert sannsynlighet for operasjonstrengende residiv ved behandling med 5-aminosalisylsyre (Pentasa 4 g daglig) kun hos pasienter med tynntarmssykdom. Dette tilsvarer NNT 10–12 for å hindre et tilbakefall (18, 19). Nyten av residivprofylakse med 5-aminosalisylsyre ved Crohns sykdom er derfor kontroversiell (20, 21). Den enkelte kliniker må sammen med pasienten avgjøre om den beskjedne effekten rettfærdiggjør en høydosert behandling og inntak av relativt mange tabletter daglig.

Sikkerhet og bivirkninger ved 5-aminosalisylater

Utvikling av sulfafrie 5-aminosalisylater har medført at man kan øke doseringen av virksomt stoff til det betente sted i tarmen uten tilsvarende økning av bivirkninger. Mens sulfasalazin gir bivirkninger som medfører seponering hos 15–20 %, så er 5-aminosalisylsyrepreparatene trygge å bruke og tolereres av de fleste pasientene (6). I en metaanalyse var birkningene ved behandling av ulcerøs kolitt med 5-aminosalisylsyre 37 %, mot 34 % ved placebo. 7 % av pasientene i behandlingsgruppen og 5 % i placebogruppen måtte seponere. En sammenlikning av 5-aminosalisylsyre og sulfasalazin viste bivirkninger hos 12 % og 28 % (p = 0,0017) mens henholdsvis 4 % og 12 % måtte seponere pga. bivirkninger (22). 5-aminosalisylsyre gir, i motsetning til sulfasalazin, svært sjelden allergiske reaksjoner, og ingen fertilitetsproblemer hos menn (6). Olsalazin kan gi en doseavhengig sekretorisk diaré som i noen grad kan bedres ved å ta medisinen til måltider. Klyster og stikkpiller gir vanlig-

Figur 1



vis ingen bivirkninger utover det ubekvemme ved å skulle ta medikamentene. Enkeltstående tilfeller av pankreatitt, patologiske leverprøver, diaré, nefritt og hjertesykdom har vært rapportert, men forekomsten er lav og i størrelsesorden 6–9 per million dager med behandling (6). Gravide og ammende kvinner kan trygt bruke 5-aminosalisylysyre. Det anbefales å monitorere serum-kreatinin og antall hvite blodceller og trombocytter samt å kontrollere leverprøver under opptrapping av behandlingen. Ved redusert nyrefunksjon skal dosen reduseres og ved leversykdom bør seponering overveies selv om den tilgrunnliggende sykdom i seg selv kan være årsak til forhøyde leverenzymverdier.

Kreftforebyggende effekt av 5-aminosalisylysyre ved ulcerøs kolitt

Bruk av 5-aminosalisylysyre er vist å redusere forekomsten av kolorektal cancer ved ulcerøs kolitt (23). Virkningsmekanismen er en antatt påvirkning av den programmerede celledød (økt apoptose) og redusert celledifferensiering. Man forebygger dermed tumorutvikling og kan redusere eller forhindre tumorvekst (24). Det ser ut til at farmakologisk behandling kan redusere risikoen for kolorektal cancer med opptil 80 % (25, 26).

Konklusjon

Lett til moderat sykdomsaktivitet ved ulcerøs kolitt behandles medikamentelt, primært med 5-aminosalisylysyre systemisk eller lokalt. Den dokumenterte effekten av 5-aminosalisylysyre er på linje med glukokortikoider ved ulcerøs kolitt, mens vedlikeholdsbehandling kan halvere tilbakefallsfrekvensen. Effekten ved behandling av mild til moderat Crohns sykdom er svært beskjeden og krever i beste fall høyere dosering enn hva som tidligere har vært anbefalt, mens 5-aminosalisylysyre ikke har vist effekt ved alvorligere Crohns sykdom. Nyten av resdivforebyggende behandling ved Crohns sykdom er usikker. Langtidsbehandling med 5-aminosalisylysyre kan forebygge kolorektal cancer ved ulcerøs kolitt.

Litteratur

1. Logan RFA. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut* 1998; 42: 309–11.
2. Nikolaus S, Folsch UR, Schreiber S. Immunopharmacology of 5-aminosalicylic acid and of glucocorticoids in the therapy of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 71–82.
3. Greenfield SM, Panchard NA, Tear JP, Thompson RP. The mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 369–83.
4. Riely SA. What dose of 5-aminosalicylic acid (mesalazine) in ulcerative colitis? *Gut* 1998; 42: 761–3.
5. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic results in rheumatic polyarthritis. B. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulfanilamide preparations. *Acta Med Scand* 1942; 110: 557–90.
6. Klotz U. The role of aminosalicylates at the beginning of the new millenium in the treatment of chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 353–62.
7. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease. A systematic review. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 471–88.
8. Kruis W, Schreiber S, Theuer D, Brandes J-W, Schutz E, Howaldt S et al. Low dose balsalazide (1.5 g twice daily) and mesalazine (0.5 g three times daily) maintained remission of ulcerative colitis but high dose balsalazide (3.0 g twice daily) was superior in preventing relapses. *Gut* 2000; 49: 783–9.
9. Green JBR, Lobo AJ, Holdsworth CD, Leicester RJ, Gibson JA, Kerr GD et al. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 15–22.
10. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293–300.
11. Safdi M, deMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867–71.
12. Sutherland LR. Aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. I: Rutgeerts P, Colombel J-F, Hanauer SB, Schölmerich J, Tytgat GNJ, van Gossum A, red. *Advances in inflammatory bowel diseases*. Dordrecht: Kluwer, 1999: 201–9.
13. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud J-C. Use of mesalazine slow release suppositories 1g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double-blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998; 42: 195–9.
14. Prakash A, Markham A. Oral delayed-release mesalazine: a review of its use in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Drugs* 1999; 57: 383–408.
15. Singelton J. Second trial of mesalamine therapy in the treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994; 107: 632–3.
16. Thomsen O, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 370–4.
17. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine. *Gastroenterology* 2000; 118: 264–73.
18. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113: 1465–73.
19. Sutherland LR. Mesalamine for the prevention of postoperative recurrence: is nearly there the same as being there? *Gastroenterology* 2000; 118: 346–8.
20. Cottone M, Camma C, Sutherland LR. Mesalamine and relapse prevention in Crohns disease. *Gastroenterology* 2000; 116: 597.
21. Rutgeerts P. Infliximab for ulcerative colitis: the need for adequately powered placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2002; 10: 2488–9.
22. Sutherland LR, Roth DE, Beck PL. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1997; 3: 65–78.
23. Ekbohm A, Kornfeld A. Sulphasalazine use as a preventive factor for colorectal cancer in ulcerative colitis patients – a review. *Inflamm Bowel Dis* 1996; 2: 276–8.
24. Allgayer H, Kruis W. Aminosalicylates: potential antineoplastic actions in colon cancer prevention. *Scand J Gastroenterol* 2002; 38: 125–31.
25. Eaden J, Abrams K, Ekbohm A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145–53.
26. Bernstein CN, Eaden J, Steinhart AH, Munkholm P, Gordon P. Cancer prevention in inflammatory bowel diseases and the chemoprophylactic potential of 5-aminosalicylic acid. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 356–61.