

# Mesalazine niet werkzaam voor de preventie van recidiverende diverticulitis

## Achtergrond

Mesalazine is een actieve metabool van sulfasalazine en is geïndiceerd voor de behandeling van ulceratieve colitis en de ziekte van Crohn. Mesalazine wordt ook vaak gebruikt bij een diverticulaire aandoening van het colon. Volgens Clinical Evidence zijn er nog geen goed opgezette studies uitgevoerd die het nut van mesalazine bij een symptomatische diverticulaire aandoening onderbouwen, noch op het vlak van pijnstilling, noch op het vlak van vermindering van complicaties<sup>1</sup>. Bij een vierde tot een derde van de patiënten met acute diverticulitis treedt een recidief op<sup>2</sup>. De bewijskracht voor het preventieve effect van geneesmiddelen is gering: kleine studies met meer focus op symptomen van chronische diverticulaire aandoening dan op gedocumenteerde diverticulitis en/of studies van onvoldoende methodologische kwaliteit<sup>3</sup>.

## Klinische vraag

Is mesalazine aan verschillende doses (van 1,2 tot 4,8 gram per dag) gedurende 104 weken effectiever dan placebo voor de preventie van recidiverende diverticulitis bij volwassenen die een acute diverticulitis doormaakten en genezen zijn zonder chirurgische ingreep?

## Samenvatting

### Duiding

Pierre Chevalier,  
médecin généraliste

### Referentie

Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, et al. Mesalazine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology* 2014;147:793-802.

## Bestudeerde populatie

- 590 patiënten in de PREVENT1- en 592 in de PREVENT2-studie; minstens 18 jaar oud; in de voorbije 24 maanden minstens 1 gedocumenteerde episode van acute diverticulitis (met minstens 3 divertikels) genezen zonder chirurgische interventie; voorafgaande acute diverticulitis bevestigd op CT scan, MRI, echografie, colonoscopie, sigmoidoscopie of bariumlavement; leukocyten en neutrofielen binnen de normale waarden
- exclusiecriteria: zwangerschap, antecedenten van colorectale chirurgie (behalve hemorroïdectomie, appendectomie, poliepectomie), gecompliceerde diverticulitis (perforatie, fistelvorming), alleen rechts gelokaliseerde diverticulose, actief maagulcus, IBS, endometriose of dysmenorroe, actueel gebruik van sommige geneesmiddelen (biologische, immunomodulatoren, steroïden)
- gemiddelde leeftijd van 56 jaar; 53,6% vrouwen; overgewicht bij 39,9% van de patiënten en obesitas bij 41,5%; 59,7% van de patiënten met 1 gedocumenteerde episode van diverticulitis; mediane duur van 16,5 weken (range van 0 tot 122) sinds de recentste episode.

## Onderzoekopzet

- 2 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter, multinationale studies met een identiek protocol (PREVENT1 en PREVENT2)
- interventie: mesalazine 1,2 g per dag (n=145+148) of mesalazine 2,4 g per dag (n=145+148) of mesalazine 4,8 g per dag (n=151+150) of placebo (n=149+146) gedurende 104 weken; mesalazine werd toegediend in tabletten van 1,2 g + het aantal placebo-tabletten nodig om tot een totaal van 4 tabletten per dag te komen; versus placebo: 4 placebo-tabletten per dag
- studieduur: 104 weken
- 14 opvolgbezoeken met lichamelijk onderzoek, lano-onderzoek en anamnese van symptomen; volledige CT-scan van het abdomen binnen de 24 u en labo-onderzoek bij vermoeden van al dan niet gecompliceerde diverticulitis.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: proportie patiënten zonder recidief na 104 weken (definitie recidief: chirurgische interventie voor diverticulaire aandoening, acute diverticulitis op CT-scan, verhoogd aantal leukocyten, buikpijn) (zie *methodologische beschouwingen*)

- secundaire uitkomstmaten: tijd tot optreden van recidief van diverticulitis en proportie patiënten waarbij chirurgische interventie vereist was
- tertiaire uitkomstmaten: kwaliteit van leven (EQ-5D en Health Utilities Index Version Mark 2 (HUI2)) op weken 16, 52, 78 en 104
- ongewenste effecten
- **intention to treat analyse** (inname van minstens 1 dosis van het geneesmiddel).

## Resultaten

- analyse in beide RCT's van resp. 87,3% en 90,5% van de patiënten (opvolging tot 104 weken, ook indien de studie werd stopgezet, tot er een recidief optrad of tot een chirurgische interventie noodzakelijk was); de studie-uitval was hoog: in PREVENT1 kreeg 36,4% van de patiënten in de mesalazinegroep 4,8 g per dag en 52,3% in de placebogroep de interventie tot het einde, in de PREVENT2 was dit resp. 47,3% (mesalazine 2,4 g per dag) en 52,1% (placebo) in PREVENT2; resp. 17,2% en 17,1% van de patiënten stopten de studie omwille van ongewenste effecten
- primaire uitkomstmaat: geen significante vermindering van het aantal recidieven van diverticulitis:
  - ~ PREVENT1: geen recidief bij 53 tot 63% van de patiënten in de mesalazinegroep versus 65% in de placebogroep
  - ~ PREVENT2: geen recidief bij 59% tot 69% van de patiënten in de mesalazinegroep versus 68% in de placebogroep
- secundaire uitkomstmaten: geen effect van mesalazine op de tijd tot optreden van een recidief, geen verschil tussen de studie-armen voor het aantal patiënten bij wie een chirurgische interventie noodzakelijk was en voor kwaliteit van leven
- ongewenste effecten: de auteurs melden dat er zich geen nieuwe ongewenste effecten voordeden bij de toediening van mesalazine.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat mesalazine niet superieur is aan placebo voor de preventie van recidiverende diverticulitis. Mesalazine is voor deze indicatie niet aanbevolen.

Financiering van de studie Firma Shire Development LLC, die tussenkwam in alle fasen van het onderzoek, behalve bij de interpretatie en de beslissing voor publicatie.

Belangenconflicten van de auteurs 3 van de 9 auteurs kregen vergoedingen van de sponsor voor verschillende redenen en 2 auteurs zijn werknemer van de sponsor en bezitten ook aandelen; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

Deze RCT bevat verschillende positieve aspecten. De **power**berekening (90%) is gebaseerd op de hypothese van een recidiefvrij percentage van 75% in de placebogroep en 90% in de mesalazinegroep met 4,8 gram per dag. Het vereiste aantal patiënten bedroeg 584 in elke studie, wat ook bereikt is. Het aantal patiënten met een recidief in de placebogroep was echter hoger dan voorzien, wat de relatieve werkzaamheid van mesalazine kan beïnvloeden.

De auteurs voerden de randomisatie uit via at random gegenereerde blokken, met initiële stratificatie per regio en per aantal vroegere episodes van diverticulitis (1 of meer dan 1).

De patiënten zonder volledige follow-up werden bij de intention to treat analyse beschouwd als deelnemers met therapiefalen. De auteurs voerden bijkomende **sensitiviteitsanalyses** uit waarbij ze gebruik maakten van verschillende methoden om de drop-outs te analyseren (patiënten die de studie stopten, maar wel werden opgevolgd). Ze deden ook subgroepanalyses volgens regio, aantal vroegere episodes van diverticulitis, leeftijd, BMI, enz...

Een belangrijk probleem van deze studie is de verwarring over de diagnostiek van diverticulitis: het geheel van de aanvankelijk vooropgestelde criteria is 6 maanden na de start van de studie herleid tot alleen CT-scan. Twaalf maanden voor het einde van de studie zijn de initiële criteria uiteindelijk opnieuw toegepast (CT scan + buikpijn + leukocyten gestegen met 15%). De meeste recidieven van diverticulitis zijn echter alleen op basis van CT-scan vastgelegd.

## Resultaten in perspectief

De definitie van ongecompliceerde diverticulitis is over het algemeen gebaseerd op exclusiecriteria (exclusie van gecompliceerde diverticulitis), eerder dan op duidelijk omschreven inclusiecriteria. Sommige auteurs geven de voorkeur aan de term ongecompliceerde diverticulair aandoening, een terminologie die nog minder duidelijk is. De veranderingen bij het vastleggen van de diagnostische criteria in de hier besproken studie illustreren duidelijk het ontbreken van een internationale consensus.

Er is tot nu toe geen bewijs dat mesalazine nuttig is voor de behandeling van een diverticulair aandoening van

het colon. Minerva publiceerde in 2014 hierover een korte bespreking<sup>4,5</sup>. Deze RCT was goed opgezet maar had te weinig power. We besloten dat de toediening van mesalazine gedurende 6 weken op het vlak van pijnvermindering geen meerwaarde heeft boven placebo voor de behandeling van een ongecompliceerde, pijnlijke diverticulair aandoening bij volwassenen tussen 45 en 80 jaar. De hier besproken RCT gaat over preventie van recidiverende diverticulitis (minstens 1 episode in de voorbij 24 maanden) en kan geen voordeel aantonen van verschillende (hoge) doses mesalazine. We vinden geen andere RCT's van goede methodologische kwaliteit over mesalazine als preventie van recidiverende diverticulitis (minstens 2 gedocumenteerde episodes).

## Ongewenste effecten

In de abstract van hun publicatie vermelden de auteurs dat er geen nieuwe ongewenste effecten geregistreerd zijn. Bij de resultaten van de studie merken we een groot aantal patiënten met ongewenste effecten: 72,5 en 74,1% van de patiënten in de mesalazinegroepen, en 76,2 en 73,9% in de placebogroepen. De incidentie van ernstige ongewenste effecten lijkt niet te verschillen tussen de studie-armen: 11,2% in de mesalazinegroep en 10,9% in de placebogroep in de PREVENT1-studie; 8,1% in de mesalazinegroep en 10,6% in de placebogroep in de PREVENT2-studie. De onderzoekers menen dat deze ongewenste effecten niet gerelateerd zijn aan het onderzocht geneesmiddel, wat ons zeer verwondert. Temeer daar ze zelf 1 geval van medicatiegerelateerde agranulocytose vermelden in de mesalazine 4,8 gram groep.

In de samenvatting van de productkenmerken van de specialiteiten die mesalazine bevatten, is een lange lijst met ongewenste effecten opgenomen, waarvan sommige zeer zeldzaam zijn (< 1/10 000) maar wel (zeer) ernstig. In de rubriek 'Voorzorgen' vermeldt de samenvatting van de productkenmerken door mesalazine geïnduceerde cardiale overgevoeligheidsreacties (myo- en pericarditis), ernstige bloedafwijkingen (anemie, aplastische anemie, trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie en leukopenie met inbegrip van granulocytopenie en neutropenie). Interacties met sommige geneesmiddelen verhogen het risico van bloedafwijkingen.

## Referenties

1. Humes D, Smith JK, Spiller RC. Colonic diverticular disease. Clinical Evidence. Search date May 2010.
2. Eglinton T, Nguyen T, Raniga S, et al. Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. Br J Surg 2010;97:952-7.
3. Unlü C, Daniels L, Vrouwenraets BC, Boermeester MA. Systematic review of medical therapy to prevent recurrent diverticulitis. Int J Colorectal Dis 2012;27:1131-6.
4. Kruis W, Meier E, Schmacher M, et al; German SAC-20 Study Group. Randomised clinical trial: mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon – a placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:680-90.
5. Diverticulair aandoening van het colon en mesalazine. Minerva online 15/02/2014.
6. Berger MY, De Wit NJ, Vogelenzang R, et al. NHC-Standaard Diverticulitis. Huisarts Wet 2011;54:492-9.

## Productnamen

mesalazine: Claversal®, Colitofalk®, Mesalazine Teva®, Pentasa®, Mezavant®, Mesalazine IPS®

## Besluit van Minerva

Deze 2 RCT's met hetzelfde protocol en met een globaal goede methodologische kwaliteit (behalve voor de definitie van diverticulitis waarover geen consensus bestaat) tonen aan dat een langdurige (104 weken) behandeling met mesalazine aan verschillende doses (1,2 en 4,8 g per dag) niet effectief is voor de preventie van recidiverende diverticulitis.

## Voor de praktijk

De NHC-Standaard over diverticulitis spreekt zich niet uit over de preventie van recidieven<sup>6</sup>. Kleinere studies onderzochten de werkzaamheid van sommige geneesmiddelen waaronder mesalazine voor de preventie van symptomen van ongecompliceerde diverticulair aandoeningen van het colon, zonder oog voor de preventie van recidiverende diverticulitis. De hier besproken RCT toont aan dat mesalazine zelfs aan een hoge dosis (4,8 gram per dag) niet superieur is aan placebo op het vlak van preventie. Mesalazine kan echter (zeer zelden) ernstige ongewenste effecten veroorzaken. Er zijn dus goede argumenten om het gebruik van mesalazine af te raden voor deze indicatie.