

Perorale 5-aminosalicylaten voor de ziekte van Crohn

Duiding: M. Van de Castele, Departement Hepatologie UZ Gasthuisberg en Departement Geneesmiddelen RIZIV
Referentie: Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:617-29.

Klinische vraag

Wat is het effect van perorale 5-aminosalicylaten bij de ziekte van Crohn, zowel om remissie tijdens een opstoot te bekomen als om nieuwe opstoten te voorkomen in vergelijking met placebo of een andere behandeling?

Achtergrond

De eerste gunstige resultaten van sulfasalazine bij de ziekte van Crohn werden gerapporteerd in de jaren zeventig¹. Daarna volgden er positieve resultaten met mesalazine^{1,2}. Een Cochrane review uit 2005 over het gebruik van orale 5-aminosalicylaten tijdens de onderhoudsfase van de ziekte van Crohn viel echter negatief uit³. Ook een Cochrane review uit 2010 over het effect van orale 5-aminosalicylaten tijdens een Crohn-opstoot gaf geen overtuigende resultaten⁴. In de internationale richtlijnen over de ziekte van Crohn krijgt het courante gebruik van orale 5-aminosalicylaten daarom geen voorkeursplaats^{1,2,5}.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1966-2010), EMBASE (1984-2010), Cochrane centraal register van gecontroleerde studies (oktober 2010), Cochrane register met studies over inflammatoire darmziekten
- abstractboeken van congressen uit de jaren 2002-2009
- experts in het domein van inflammatoire darmziekten
- geen taalrestricties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studies (RCT), al dan niet geblindeerd; $\geq 90\%$ van de studiepopulatie ouder dan 16 jaar; vergelijking van 5-aminosalicylaten (mesalazine (in de USA: mesalamine) of hun pro-drugs sulfasalazine, balsalazide of olsalazine) met placebo of controlebehandeling; minimaal 14 dagen studiebehandeling in het geval van een opstoot van de ziekte van Crohn en minimaal 6 maanden in het geval van preventie van recidief; remissie als uitkomstmaat in het geval van opstoot van de ziekte van Crohn; hervalfrequentie op het einde van de studie in het geval van preventieve behandeling
- van de 58 RCT's werden er 23 geïncludeerd: 7 studies over behandeling van een opstoot van Crohn, 13 studies over preventie en tenslotte 3 studies zowel over behandeling van een opstoot als over preventie.

Bestudeerde populatie

- patiënten ouder dan 16 jaar met de ziekte van Crohn, hetzij in de acute ($n=1\ 041$) hetzij in de latente ($n=2\ 496$) fase, zowel met ileale, ileocolische als colische letsels.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ in het geval van opstoot van de ziekte van Crohn: niet bereiken van remissie (eerste analyse) of van verbetering (tweede analyse) versus placebo/controle (remissie=CDAI-score < 150 punten of klinische/endoscopische vaststelling van remissie)
 - ~ in het geval van onderhoudsbehandeling van de ziekte van Crohn: hervalfrequentie versus placebo/controle (herval=CDAI-score ≥ 150 punten of klinische vaststelling van herval)

- secundaire uitkomstmaten: het optreden van ongewenste effecten, zowel in aantallen als in soort, zoals van bovenste en onderste gastro-intestinale klachten (nausea, braken, diarree), dermatologisch (rash) en algemene neveneffecten (myalgie, koorts, hoofdpijn, asthenie)
- pooling met random effects model.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ bereiken van remissie/verbetering van een opstoot van de ziekte van Crohn:
 - remissie: RR 0,89 (95% BI van 0,80 tot 0,99; $N=8$; $I^2=30\%$) voor orale 5-aminosalicylaten versus placebo/controle; RR 0,83 (95% BI van 0,69 tot 1,00; $N=2$; $I^2=0\%$) voor sulfasalazine en RR 0,91 (95% BI van 0,77 tot 1,06; $N=5$; $I^2=54\%$) voor mesalazine versus placebo/controle
 - verbetering: RR 0,85 (95% BI van 0,69 tot 1,06; $N=11$; $I^2=71\%$) voor orale 5-aminosalicylaten versus placebo/controle; RR 0,83 (95% BI van 0,69 tot 1,00; $N=2$; $I^2=0\%$) voor sulfasalazine; RR 1,62 (95% BI van 1,18 tot 2,21; $N=1$) voor olsalazine en RR 0,76 (95% BI van 0,61 tot 0,95; $N=5$; $I^2=46\%$) voor mesalazine
 - ~ recidief van de ziekte van Crohn: RR 0,97 (95% BI van 0,90 tot 1,05; $N=16$; $I^2=28\%$) voor orale 5-aminosalicylaten versus placebo/controle; RR 0,98 (95% BI van 0,82 tot 1,17; $N=4$; $I^2=19\%$) voor sulfasalazine; RR 1,23 (95% BI van 1,03 tot 1,48; $N=1$) voor olsalazine RR van 0,94 (95% BI van 0,87 tot 1,01; $N=11$; $I^2=0\%$) voor mesalazine
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significante verschillen tussen 5-aminosalicylaten en placebo/controle.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de rol van orale 5-aminosalicylaten om remissie te bekomen bij een opstoot van de ziekte van Crohn of om herval te voorkomen bij latente ziekte van Crohn onzeker is. Ze besluiten verder dat er meer RCT's nodig zijn.

Financiering van de studie: American College of Gastroenterology
Belangenconflicten van de auteurs: één auteur is consultant voor en kreeg onderzoeksgelden van twee firma's. Een andere auteur heeft banden met verschillende firma's.

Methodologische beschouwingen

De onderzoekers doen een verdienstelijke poging om rigoreus een meta-analyse op te bouwen. Ze beschrijven uitvoerig hun uitgebreide zoekstrategie en zoeken ook naar niet-gepubliceerde studiedata. De methodologische kwaliteit van de bekomen studies wordt beoordeeld door op zes domeinen te zoeken naar het risico van bias⁶. Uit een tabel kunnen we aflezen dat de meeste geïncludeerde studies dubbelblind zijn uitgevoerd, maar dat gegevens over randomisering en concealment of allocation meestal ontbreken. Voor hun meta-analyse gebruikten de auteurs zoveel mogelijk de intention to treat gegevens van de verschillende studies. Hoeveel studies een intention to treat analyse uitvoerden, is echter niet duidelijk. Voor de mesalazinestudies berekenden de auteurs een hoge statistische heterogeniteit (resp. $I^2=54%$ voor remissie en $I^2=46%$ voor verbetering). Na het uitvoeren van verschillende sensitiviteitsanalyses (dosis, uitkomstmeting) konden ze de oorzaak van deze heterogeniteit echter niet achterhalen. In alle meta-analyses gebeurde de pooling van de data overigens volgens een random effects model. Dit laat heterogeniteit tussen studies toe, maar voorzichtigheid is wel geboden bij de interpretatie van de resultaten van de meta-analyse.

Resultaten in perspectief

De auteurs startten hun onderzoekswerk met de vaststelling dat het gebruik van 5-aminosalicylaten controversieel is bij de ziekte van Crohn. Een Cochrane review uit 2010 besloot dat sulfasalazine een bescheiden werkzaamheid heeft bij milde en matige opstoten van de ziekte van Crohn en dat sulfasalazine zeker inferieur is aan het gebruik van corticosteroiden⁴. Het effect van budesonide werd vroeger reeds aangetoond⁷. Ook voor olsalazine en mesalazine per os werd er geen therapeutisch verschil versus placebo aangetoond⁴. Een Cochrane review over het gebruik van orale aminosalicylaten ter preventie van nieuwe opstoten werd in 2005 uitgevoerd³. Men vond geen therapeutische meerwaarde van 5-aminosalicylaten. Meer nog, de auteurs van deze Cochrane review raadden verdere studies over preventie af. Zowel de Cochrane review over de behandeling van een opstoot⁴ als over de preventie van nieuwe opstoten³ gaven dus reeds een beeld van de beperkte evidentie over het courante gebruik van orale 5-aminosalicylaten bij de ziekte van Crohn. Na hun meta-analyse kunnen de auteurs alleen maar besluiten dat er nog altijd onvoldoende evidentie bestaat over het nut van orale 5-aminosalicylaten bij de ziekte van Crohn. Hun meest optimistische vaststelling, namelijk dat orale 5-aminosalicylaten bij een opstoot meer remissie of verbetering van de klachten zouden geven, wordt het meest gedragen door de randsignificante resultaten van twee oude (1979 en 1984) studies met sulfasalazine. Het is merkwaar-

dig dat men 30 jaar later op basis van een naar schatting tiende meta-analyse nog steeds moet opmerken dat er nood is aan degelijke, volgens de ernst en de plaats van de letsels gestratificeerde klinische studies met 5-aminosalicylaten om uitsluitsel te kunnen geven over het nut van orale 5-aminosalicylaten zowel bij de behandeling van een opstoot als bij de preventie van nieuwe opstoten van de ziekte van Crohn. Nochtans betekent dit al een bocht binnen de American College of Gastroenterology, want 10 jaar geleden proclameerde zij in haar richtlijnen nog het gebruik van orale 5-aminosalicylaten bij lichte opstoten van de ziekte van Crohn¹. In de huidige meta-analyse van Ford et al. werd de specifieke plaats van orale 5-aminosalicylaten voor de postoperatieve preventie van nieuwe letsels niet onderzocht. Nochtans is de post-resectie situatie niet ongewoon wetende dat 80% van de Crohn-patiënten ooit in het leven een darmresectie zal ondergaan¹. Twee andere Cochrane reviews richtten zich wel specifiek op deze situatie en toonden mogelijk wel een werking aan van orale 5-aminosalicylaten^{8,9}, alhoewel publicatiebias de resultaten kan vertekend hebben.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat de rol van orale 5-aminosalicylaten om remissie te bekomen bij een opstoot van de ziekte van Crohn of om remissie te behouden bij latente ziekte van Crohn onzeker blijft.

Voor de praktijk

Zowel de gecompliceerde¹⁰ als de ongecompliceerde¹ ziekte van Crohn hebben hun eigen therapeutische aanpak. Bij de behandeling van een opstoot van ongecompliceerde ziekte van Crohn moet men rekening houden met de ernst, de plaats van het letsel en de keuze van de patiënt. Bij een opstoot van de ziekte van Crohn zijn budesonide en andere systemische corticosteroiden de eerstekeuzebehandeling. Sulfasalazine wordt alleen vermeld als mogelijke behandeling van een milde opstoot van Crohn-colitis (dus niet ileitis terminalis), waarbij de ongewenste effecten van sulfasalazine moeten afgewogen worden tegenover de verwachte beperkte winst¹. Mogelijke ongewenste effecten zijn: nefropathie, hematologische stoornissen, pancreatitis en huidandoeningen¹¹. 5-aminosalicylaten hebben geen plaats bij de preventie van nieuwe opstoten van de ziekte van Crohn. Mogelijk hebben oraal sulfasalazine of mesalazine wel een plaats in de post-resectie situatie, maar verder onderzoek hierover is noodzakelijk¹. De huidige meta-analyse toont aan dat de plaats en de doeltreffendheid van 5-aminosalicylaten voor de behandeling van Crohn onzeker blijft.

Referenties

- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
- Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 1.
- Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 12.
- Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:79-85.
- Chevalier P. Methodologische kwaliteit en bias in RCT's. *Minerva* 2010;9(5):60.
- Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3.
- Doherty G, Bennett G, Patil S, et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4.
- Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 1.
- Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63-101.
- Maladie de Crohn : traitement. *Idées-Forces Prescrire*, juillet 2011.