

# Mesalazin er uden klinisk effekt hos patienter med Crohns sygdom

Overlæge Lars Kristian Munck, e-mail: rklkm@ra.dk

Roskilde Amts Sygehus Køge, Medicinsk Afdeling

Mesalazin var i mange år en hovedbestanddel af den medicinske behandling af Crohns sygdom, både til behandling af aktiv sygdom og som recidivprofylakse. Eksempelvis var mere end halvdelen af deltagerne i de pivotale infliximabforsøg i behandling med mesalazin på inklusionstidspunktet. Evidensen har været diskutabel og vigende. Med offentliggørelsen af hovedresultaterne af to store, ældre og hidtil ikke publicerede undersøgelser som del af en metaanalyse [1] er der evidens for manglende effekt. Mesalazin bør derfor seponeres hos de patienter med Crohns sygdom, hvor det endnu ikke er sket. Behandlerne bør samtidig beslutte, hvordan beslutningen skal forklares til patienter, der måske i mange år har købt og indtaget mesalazin to eller tre gange daglig, og sammen med den enkelte patient beslutte, om denne skal behandles med et immunosuppressivum eller fortsætte uden recidivprofylaktisk behandling.

Anvendelsen af mesalazin til behandling af aktiv Crohns sygdom hvilede væsentligst på et kontrolleret og randomiseret 16-ugers forsøg, hvori der var inkluderet 310 patienter med Crohn's Disease Activity Index (CDAI) på 151-400 [2]. CDAI faldt hhv. 21, 8, 29 og 72 point fra ca. 260 efter behandling med placebo og mesalazin 1 g, 2 g og 4 g daglig. Remission (CDAI<150) blev opnået hos hhv. 8%, 23%, 24% og 43%. Effekten af 4 g var statistisk signifikant, dosisafhængig og klinisk relevant.

De to næsten identiske kontrollerede og randomiserede forsøg er endnu ikke publiceret [1]. I det ene fik 232 patienter enten placebo eller mesalazin 2 g eller 4 g daglig i 16 uger. CDAI ved indgang i studiet var i gennemsnit 250 og faldt under behandlingen hhv. 35, 49 og 41 point, altså uden forskel. De tilsvarende remissionsrater var hhv. 32%, 24% og 27%. I det andet forsøg blev 310 patienter med Crohns sygdom og CDAI på 200-400 randomiseret til behandling med placebo eller mesalazin 4 g daglig i 16 uger. Faldet i CDAI var hhv. 64 og 72

point fra et udgangspunkt på 265. Det af mesalazin inducerede fald i CDAI på 18 point [1] er klinisk betydningsløst. Resultaterne af flere undersøgelser med mindre doser og andre formuleringer er ligeledes negative.

Mesalazins recidivprofylaktiske effekt er belyst ved mange randomiserede, kontrollerede og dobbeltblindede undersøgelser. Recidivraterne defineret som stigninger i CDAI under behandling med mesalazin hhv. placebo i 12 måneder var i disse forsøg 25-49% hos patienter behandlet med mesalazin og 25-55% efter placebo, som hovedregel uden statistisk forskel mellem grupperne. I en stor europæisk multicenterundersøgelse blev 318 patienter, der ikke havde fået multiple operationer eller stomi, randomiseret senest den tiende postoperative dag til behandling med mesalazin 4 g daglig eller placebo i 18 måneder [3]. Den kumulerede recidivfrekvens var hhv. 25% og 31%, hvilket ikke er signifikant forskelligt.

Den omalte metaanalyse ledsages af en leder, hvori man forsøger at reintrodere sulfasalazin, det oprindelige 5-aminosalicylsyreholdige lægemiddel, til behandling af aktiv Crohns sygdom. Effekten af sulfasalazin kan vurderes på grundlag af to store forsøg [4, 5]. I European Cooperative Crohn's Disease Study [4] blev 215 patienter med aktiv sygdom randomiseret. Toogtyve af 58 patienter, der var randomiseret til placebo, opnåede remission defineret som CDAI<150 inden 18 ugers behandling mod 27 af 54 patienter, der var randomiseret til sulfasalazin 3 g daglig ( $\chi^2$  1.655 (nonsignifikant)). For de i alt 86 patienter med colonaffectation var forskellen heller ikke signifikant forskellig ( $\chi^2$  3.389;  $0,1 < p < 0,05$ ). I National Cooperative Crohn's Disease Study [5] blev der randomiseret 604 af 1.119 patienter, heraf 295 med aktiv sygdom og CDAI på ca. 240. Andelen af patienter, der opnåede og bevarede remission (CDAI<150) inden for 17 uger, var 43% efter behandling med sulfasalazin 3 g daglig og 30% efter placebobehandling. Forskellen er ikke statistisk signifikant ( $p = 0,08$ ) og næppe heller klinisk relevant. Til sammenligning inducerede prednisolon remission hos 78%. Ved en analyse af 17 patienter med isoleret colonsygdom og en post hoc-analyse af 92 patienter med sygdom i ileum og colon fandt man, at sulfasalazin havde en statistisk signifikant effekt baseret på en rank-analyse. Hverken de absolutte effekter eller ændringer i CDAI-værdier fremgår af artiklen. Incidensen af bivirkningerne ved sulfasalazin 3 g daglig er ikke ubetydelig, og komplians er lav. Det kan således ikke generelt anbefales at erstatte mesalazin med sulfasalazin.

Mange patienter med inflammatorisk tarmsygdom oplever ledsmerter. En evaluering af evidensen for anvendelse af sulfasalazin til behandling af disse smerter ligger uden for rammerne af nærværende litteraturgennemgang.

- Mange patienter med Crohns sygdom er i behandling med mesalazin
- Mesalazin er uden klinisk effekt ved denne sygdom
- Evidens for etablerede behandlinger må løbende revideres

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

En tvungen registrering af fremtidige kontrollerede forsøg kan formentlig forhindre publikationsbias, men overflødig og ikke en løbende revurdering af evidensen for allerede etablerede behandlinger. Hverken mesalazin eller sulfasalazin synes at have en klinisk relevant effekt hos patienter med Crohns sygdom, hverken i relation til aktiv sygdom eller som recidivprofylakse.

## Litteratur

1. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:79-388.
2. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Gastroenterology* 1993;104:293-301.
3. Lochs H, Mayer M, Fleig WE et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European cooperative Crohn's disease study VI. *Gastroenterology* 2000;118:264-73.
4. Malchow H, Ewe K, Brandes JW et al. European cooperative Crohn's study (ECCDS): Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66.
5. Summers RW, Switz DM, Sessions JT et al. National cooperative Crohn's disease study: Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

Lektor, cand.scient. Peter Møller:

### Genotoxicity of environmental agents assessed by the alkaline comet assay

Doktordisputatsen omfatter otte originale publikationer og en sammenfattende oversigt. Det eksperimentelle arbejde der ligger til grund for disputatsen, er udført på Arbejds miljøinstituttet og Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

Dannelse af DNA-skader anses for at være et betydningsfuldt første trin i cancerprocessen. Der findes en række testmetoder til undersøgelse af kemiske forbindelsers genotoksiske effekter. Nogle af disse metoder har begrænset anvendelse pga. tekniske vanskeligheder, eller fordi de kun kan anvendes på enkelte celletyper. Comet-metoden er teknisk simpel og kan relativt hurtigt måle DNA-strengbrud og forskellige typer af oxidative DNA-skader i stort set alle pattedyrceller, uden at der kræves celledeling. Formålet med denne afhandling har været, at evaluere comet-metoden som en genotoksiske målemetode over for miljømæssige stoffer i dyreeksperimentelle modelsystemer og befolkningsundersøgelser.

De dyreeksperimentelle modelsystemer viste dannelse af DNA-strengbrud som følge af 1) dieseludstødningspartikler i lungevæv, 2) stegemutagenet 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline i tyktarmsepitel og levervæv, og 3) benzen i knoglemarv og levervæv. Forhøjet niveau af oxidative DNA-skader påvistes ved eksponering af benzen og røntgenbestråling, mens 2-amino-3-imidazo[4,5-f]quinoline ikke forårsagede disse skader. På basis af data fra et stort japansk studie kan det beregnes, at comet-metoden har nogenlunde samme

evne til at kende forskel på carcinogener og ikkecarcinogener som »alkaline elution«-metoden, som også måler strengbrud.

I befolkningsstudierne undersøgtes betydning af almindelige eksponeringer og livsstil på niveauet af DNA-skade i mononukleære blodceller. Interindividuel variation og sæsonmæssig variation syntes at være de vigtigste determinanter for det basale niveau af DNA-strengbrud, hvorimod effekten af alder, fysisk aktivitet og indtagelse af antioxidanter var tvivlsom. Fysisk aktivitet forårsagede kun strengbrud under hypoxiske betingelser. Et placebokontrolleret studie af frugt- og grøntindtagelse (eller den samme mængde antioxidanter i tabletform) viste ingen gavnlige effekt på niveauet af oxidative DNA-skader. Selvom dette synes i modstrid med andre interventionstudier, viste en kritisk gennemgang af studier som havde anvendt oxidative DNA-skader som endepunkt, at velkontrollerede studier havde tendens til ikke at vise beskyttende effekt af antioxidant supplement.

Sammenfattende konkluderes det i disputatsen, at comet-metoden er en pålidelig målemetode til undersøgelse af DNA-skade i eksperimentelle modelsystemer og befolkningsundersøgelser. Desuden ses at pattedyrceller indeholder DNA-skader, og at niveauet af disse afhænger af miljømæssige eksponeringer.

Forf.s adresse: Institut for Folkesundhedsvidenskab, Panum Institut (18.5.48), Københavns Universitet, Blegdamsvej 3, DK-2200 København N.  
E-mail: p.moller@pubhealth.ku.dk  
Forsvaret finder sted den 28. januar kl. 14.00 i Lundsgaard Auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3, København.  
Opponent: Vilhelm Bohr, Finn Gyntelberg og professor Andrew Collins, Norge.

Læge Peter Karl Jacobsen:

### Preventing end stage renal disease in diabetic patients

Genetic aspects and dual blockade of the renin-angiotensin system

Denne doktordisputats er udført på Steno Diabetes Center fra 1995 til 2004. Den omhandler diabetisk nefropati, som er en af de vigtigste årsager til kronisk nyresvigt i den vestlige verden og en hovedårsag til diabetesrelateret morbiditet og mortalitet. Der er stor variation i den hastighed, hvormed nyrefunktionen tabes hos patienter med diabetisk nefropati. Udforskning af nye risikofaktorer, samt forbedring af de eksisterende behandlingsprincipper, er afgørende for at forstå årsagen til diabetisk nefropati, identificere patienter i høj risiko og ultimativt forhindre udviklingen af nyresvigt og død. Fokus i disputatsen er rettet mod renin-angiotensin-systemet (RAS), som spiller en afgørende rolle for både udvikling og progression af diabetisk nefropati.

Afhandlingen omhandler tre forskellige delområder. Vi har prøvet at belyse mekanismer, der ligger bag den glukose-