

Behandling af kollagen colitis

En analyse af et systematisk Cochrane-review

Ole Haagen Nielsen & Ove B. Schaffalitzky de Muckadell

Kollagen colitis, der blev beskrevet første gang i 1976 [1], er en ikke sjældent forekommende, kronisk tarmsygdom. Sygdommen rammer oftest midaldrende kvinder med en kønsratio (kvinder:mænd) på 9:1 [2]. Incidensen er i et svensk materiale angivet til 1,8/10⁵ personer pr. år [2], og prævalensen til 15,7/10⁵ [2]. Blandt 70-80-årige kvinder stiger den årlige incidens til omkring 14,6/10⁵ personer [2], hvilket omtrent er det dobbelte af incidensen for colitis ulcerosa. Resultaterne fra de seneste epidemiologiske undersøgelser indikerer, at incidensen af kollagen colitis i Örebro-området er steget til lidt over 4/10⁵ personer [3].

Ætiologien til kollagen colitis er uafklaret, men der er en øget forekomst af CD8⁺-T-lymfocytter i colonepitelet, og det er hævdet, at sygdommen forårsages af en abnorm immunologisk reaktion på et lumbinalt agens i tarmen eller på epitheliale antigener blandt prædisponerede personer. Tilstanden ses endvidere hyppigere hos personer, der regelmæssigt indtager *non-steroid antiinflammatoric drugs* (NSAID), men forklaringen herpå kendes ikke [3].

Diagnosen bygger på følgende histopatologiske fund: 1) et ikkekontinuerligt subendotelielt lag af kollagen (dvs. umiddelbart under basalmembranen) på mindst 10 µm tykkelse, 2) at lamina propria er inflammeret med mononukleære celler især lymfocytter, plasmaceller og makrofager og 3) at epithelcellerne ofte er deforme og at dele af epithelcellelaget er løsrevet, ligesom der ses lymfocytinfiltration i epitelet [4]. Forandringerne optræder især i colons højre side, og hos tre fjerdedele

af patienterne er rectum uden histopatologiske forandringer. Nogle få patienter har tillige et subepitelielt fortykket kollagenlag i ventriklen, duodenum og i den terminale ileum [3].

Hovedsymptomet ved kollagen colitis er vandig diaré op til 8-10 gange daglig, ofte ledsaget af mavekneb, og et vægttab i begyndelsen af sygdomsforløbet er ikke ualmindeligt. Efter som en stor del af patienterne er ældre end 70 år, forekommer der hyppigt inkontinens for afføring. Ledsmarter forekommer ligeledes ofte, og omkring 40% af patienterne har en eller flere ledsagende autoimmune sygdomme eller bindevævssygdomme, hyppigst reumatoid arthritis, thyroideasygdomme, coliaci, astma eller diabetes mellitus [5]. Der er ikke beskrevet øget malignitetsrisiko, og i langt de fleste tilfælde er sygdomsforløbet kronisk intermitterende. Ca. to tredjedele af patienterne angives at være i varig remission tre et halvt år efter diagnosetidspunktet [3].

Der findes ingen enkelt diagnostisk test for sygdommen. Røntgen af colon og det endoskopiske billede viser sædvanligvis normale forhold, selv om der er beskrevet lette forandringer i form af ødem, vulnerabilitet og hyperæmi. Koloskopi - med biopsitagning - til caecum er derfor nødvendigt for at stille diagnosen [4].

Der er publiceret mange artikler om behandling af kollagen colitis, men langt den overvejende del bygger på retrospektive patientmaterialer eller kasuistikker. Således er der publiceret flere (>45) åbne undersøgelser med anvendelse af 5-aminosalicylsyre, sulfasalazin, binyrebarkhormoner, azathioprin/6-mercaptopurin, galdesyrebindende resiner og anti-diarémidler (bl.a. loperamid).

Cochrane-bedømmelsen

Et nyligt publiceret Cochrane-review bygger på de fire offentliggjorte, randomiserede, dobbelt-blinde og placebokontrollerede forsøg, der alle blev udført i slutningen af 1990'erne [6]. I tre af undersøgelserne anvendte man budesonid (givet til henholdsvis 20, 23 og 43 patienter) [7-9] og i en undersøgelse anvendte man bismuthsubsalicylat (givet til ni patienter) i 6-8 uger [10]. Der er ikke fundet systematiske fejl i disse arbejder (f.eks. skjult allokering, blindingsproblemer eller andre kvalitetsmæssige problemer). Bismuthsubsalicylat, der er et i Danmark ikke markedsført præparat, har antibakterielle samt antiinflammatoriske egenskaber og nedsætter peristaltikken. Formålet var at afdække de to præparaters behandlingseffektivitet hos patienter med aktiv og biopsiverificeret kollagen

Metaanalysen viste, at anvendelse af budesonid ved kollagen colitis:

- bedrer den kliniske tilstand vs. placebo med en *pool*et odds-ratio på 16,8 (95% sikkerhedsinterval: 7,3-38,7)
- reducerer de histologiske abnormiteter

og at bismuthsubsalicylat ligeledes:

- bedrer den kliniske tilstand
- bedrer de histologiske forandringer

Antal patienter, der skal behandles, før en sikker bedring indtræder, er to.

Interventions for treating collagenous colitis

Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK

This review should be cited as: Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Interventions for treating collagenous colitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.

Date of most recent substantive update: 3 November 2001.

Background: Collagenous colitis is a disorder that is recognized as a cause of chronic diarrhea. Treatment has been based mainly on anecdotal evidence. This review was performed to identify therapies for collagenous colitis that have been proven in randomized trials.

Objectives: To determine effective treatments for patients with clinically active collagenous colitis.

Search strategy: Relevant papers published between 1970 and October 2002 were identified via the MEDLINE, PUBMED, and EMBASE databases. Manual searches from the references of identified papers, as well as review papers on collagenous or microscopic colitis were performed to identify additional studies. Abstracts from major gastroenterological meetings were searched to identify research submitted in abstract form only. Finally, the Cochrane Controlled Trials Register and the Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group Specialized Trials Register were searched for other studies.

Selection criteria: Four randomized trials were identi-

fied. One trial studied bismuth subsalicylate (published in abstract form only), and 3 trials (1 published in abstract form only) studied budesonide in the therapy of collagenous colitis.

Data collection and analysis: Data were extracted independently by each author onto 2 × 2 tables (treatment versus placebo and response versus no response). For therapies assessed in one trial only, p-values were derived using the chi-square test. For therapies assessed in more than one trial, summary test statistics were derived using the Peto odds ratio and 95% confidence intervals. Data were combined for analysis only if the outcomes were sufficiently similar in definition.

Main results: There were 9 patients with collagenous colitis in the trial studying bismuth subsalicylate (nine 262 mg tablets daily for 8 weeks). Those randomized to active drug were more likely to have clinical (p=0.003) and histological (p=0.003) improvement than those assigned to placebo. A total of 94 patients were enrolled in 3 trials studying budesonide (9 mg daily for 6 to 8 weeks). The pooled odds ratio for clinical response to treatment with budesonide was 12.32 (95% CI 5.53-27.46), with a number needed to treat of 2 patients. There was significant histological improvement with treatment in all 3 trials studying budesonide therapy.

Reviewers' conclusions: Budesonide is effective in the treatment of collagenous colitis. The evidence for bismuth subsalicylate is weaker, but still important. The roles of these and other therapies in inducing or maintaining remission (as opposed to clinical or histological improvement) of collagenous colitis are unknown.

colitis. Det primære behandlingsmål var klinisk bedring defineret ved nedsat afføringsfrekvens og/eller fæcesvægt, mens det sekundære behandlingsmål var histologisk bedring.

Cochrane-bedømmelsen resultater

Cochrane-reviewet [6] viste, at 44 af 86 patienter blev randomiseret til budesonid 9 mg daglig, mens 42 modtog placebo-behandling i 6-8 uger, og at 38 af 44 patienter (86%, 95% sikkerhedsinterval (CI): 76-96%) responderede klinisk på budesonid, mens seks af 42 (14%, CI: 4-25%) responderede klinisk på placebo. En *poolet* odds-ratio på det kliniske respons var 16,8 (95% CI: 7,3-38,7), mens antallet af patienter, der skal behandles, før en sikker bedring indtræder, er to.

De histologiske definitioner for vurdering af inflammationsgraden var baseret på subjektive kriterier, som imidlertid ikke var ens defineret i de tre studier, hvorfor de histologiske data ikke kunne vurderes samlet. I et arbejde [7] fandtes det, at 18 af 23 patienter i budesonidgruppen (78%) (9 mg budesonid

daglig) versus en af 20 (5%) i placebogruppen havde histologiske tegn på bedring efter seks ugers behandling (p<0,001). I et dansk arbejde [8] fandtes der en histologisk bedring hos alle ti budesonidbehandlede patienter, der blev behandlet i otte uger med 9 mg dagligt, hvorimod der kun hos tre af ti (30%) i placebogruppen fandtes en histologisk bedring (p=0,001), og i det sidste studie [9] viste man, at ti af 11 budesonidpatienter (91%), der blev behandlet med 9 mg daglig i otte uger bedredes versus fire af 12 placebobehandlede patienter (33%) (p=0,001).

Med hensyn til behandlingseffektiviteten af bismuthsubsalicylat (givet i en otteugersperiode med ni tabletter a 262 mg dagligt) fik alle fire patienter, der modtog den aktive substans, en bedring af såvel den kliniske tilstand som den histologiske, mens ingen af fem patienter i placebogruppen bedredes på disse to punkter (p=0,003) [10].

Der blev i de fire arbejder ikke rapporteret om bivirkninger ved anvendelsen af de to præparater.

Diskussion

Mange patienter med kollagen colitis er i dagligdagen generet af et stort diarévolumen. Der foreligger ingen konsensus om, hvilken behandling patienter med kollagen colitis bør tilbydes. Resultaterne af den foreliggende Cochrane-bedømmelse [6] bør tolkes med en vis forsigtighed, idet kun 86 patienter indgik i tre randomiserede, kliniske budesonidstudier, mens man i et enkelt amerikansk arbejde med bismuthsubsalicylat blot inkluderede ni patienter. Selv om patientantallet i disse studier er begrænset, er de høje rater af såvel klinisk som histologisk bedring ved budesonidbehandling overbevisende, og da resultaterne tillige stemmer overens, kan dette – indtil større studier er gennemført og ny dokumentation foreligger – benyttes som en rettesnor for behandling af tarmsygdommen.

De arbejder, der ligger til grund for Cochrane-bedømmelsen, viser, at der er en statistisk signifikant responsrate, men ikke hvor meget diarévolumen aftog, og i hvor høj grad patienterne oplevede effekten som klinisk signifikant. Analysen giver heller ingen svar på, hvor længe behandlingen bør gives, hvor længe den beskrevne effekt af ovennævnte terapi holder, om der eventuelt skal foretages en aftrapning af behandlingen efter et bestemt tidsrum, og/eller om der skal institueres profylaktisk behandling evt. med et andet præparat hos patienter, der har haft gavn (evt. gået i remission) af den initiale behandling.

Konklusion

Ved kollagen colitis foreligger der mange undersøgelser på det retrospektive eller kasuistiske plan vedrørende behandlingseffekt, men antallet af kliniske, randomiserede og placebo-kontrollerede forsøg var ved udgangen af 2002 begrænset til fire studier. I disse randomiserede studier undersøgte man imidlertid kun, om der indtrådte en klinisk og histologisk bedring, hvilket ikke er ensbetydende med remission.

Det kan dog konkluderes, at de to behandlingsregimener (budesonid og bismuthsubsalicylat) tales godt uden bivirkninger, og at budesonid i doseringen 9 mg daglig fordelt på tre doser har en sikker effekt i op til otte uger på aktiv kollagen colitis. Et større erfaringsmateriale fra randomiserede kliniske forsøg vedrørende bismuthsubsalicylat er påkrævet, før end denne behandling kan rekommanderes. De arbejder, som Cochrane-bedømmelsen bygger på, giver ingen information om de nævnte behandlinger med hensyn til remissionsinduktion, vedligeholdelse heraf eller terapi i forbindelse med genoplussen af sygdommen. Fremtidige randomiserede studier bør derfor fokusere på disse forhold. Endvidere bør de behandlingsprincipper, der er beskrevet i åbne forsøg, sammenlignes i kontrollerede undersøgelser – især hvad angår en remissionbevarende effekt. Forud for gennemførelse af sådanne undersøgelser er det imidlertid nødvendigt at få etableret konsensus omkring standardisering af kriterier for klinisk og histologisk effekt, da behandlingsmålet bør være remission og ikke blot bedring af sygdommen.

Selv om mikroskopisk colitis omfatter både kollagen colitis og lymfocytær colitis er det ligeledes uafklaret, om behandlingseffekten af budesonid og bismuthsubsalicylat også er gældende for lymfocytær colitis, hvilket ligeledes bør undersøges i fremtidige kliniske, randomiserede forsøg.

Reprints: *Ole Haagen Nielsen*, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling C, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: ohn@dadlnet.dk

Antaget den 24. juni 2003.

Amtssygehuset i Herlev, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling C, Odense Universitetshospital, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling S.

Litteratur

1. Lindström CG. Collagenous colitis with watery diarrhea – a new entity? *Pathol Eur* 1976;11:87-9.
2. Bohr J, Tysk C, Eriksson S et al. Collagenous colitis in Örebro, Sweden, an epidemiological study 1984-1993. *Gut* 1995;37:394-7.
3. Bohr J. Mikroskopisk colitis. *Ugeskr Læger* 2002;164:884-7.
4. Blumberg D, Wald A. Lymphocytic and collagenous colitis. I: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and liver disease* (7th edition). Philadelphia, PA: Saunders, 2002: 2300-3.
5. Bohr J, Tysk C, Eriksson S et al. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996;39:846-51.
6. Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Interventions for treating collagenous colitis (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library* 2002, 4. Oxford: Update Software.
7. Miehke S, Heymer P, Bethke B et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Gastroenterology* 2002;123:978-84.
8. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2001;49 (suppl 3):A1906.
9. Baert F, Schmit A, D'Haens G et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002;122:20-5.
10. Fine K, Ogunji F, Lee E et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis. *Gastroenterology* 1999; 116:A880.