

5-aminosalicylsyre til induktion af remission eller respons ved Crohns sygdom – en gennemgang af et Cochranereview

Jacob Tveiten Bjerrum¹, Lars Kristian Munck² & Ole Haagen Nielsen¹

EVIDENSBASERET MEDICIN

1) Gastroenheden, Medicinsk Sektion, Herlev Hospital, og
2) Gastroenterologisk Sektion, Medicinsk Afdeling, Køge Sygehus

RESUME

En Cochraneanalyse, der fokuserer på 5-aminosalicylsyres effekt på remissionsinduktion eller klinisk respons blandt patienter med mild til moderat aktiv Crohns sygdom, bliver beskrevet. Effekten af både høj (3-4,5 g dagligt) og lav (1-2 g dagligt) dosering af 5-aminosalicylsyre svarede til den, som fandtes for placebo. Samlet set var sulfasalazin heller ikke bedre end placebo og var endda dårligere end binyrebarkhormoner i behandlingen af mild til moderat aktiv Crohns sygdom. Hverken publicerede eller upublicerede data støtter nogen form for brug af 5-aminosalicylsyre i behandlingen af Crohns sygdom.

Crohns sygdom (CD) er en kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD), som kan afficere alle afsnit af gastrointestinalkanalen [1]. Prævalensen af CD i Danmark er ca. 54 pr. 10⁵ indbyggere [2]. Ætiologien er ukendt [3].

Aminosalicylater, dvs. sulfasalazin og 5-aminosalicylsyre (5-ASA) (5-ASA benævnes også mesalazin), er igennem tiden blevet anvendt i behandlingen af IBD. *Nanna Svartz* udviklede i slutningen af 1930-erne sulfasalazin til patienter med reumatiske lidelser. En række af patienterne havde samtidigt colitis ulcerosa (UC), og sulfasalazin hæmmede også denne sygdoms aktivitet. Senere metaboliske studier viste, at sulfapyridin blot var et transportmolekyle, og at 5-ASA-delen var den aktive komponent ved IBD. Efterfølgende er en lang række rene 5-ASA-præparater blevet udviklet. Dette har været af stor klinisk betydning, da op mod 30% af de patienter, som behandles med sulfasalazin, oplever til dels dosisafhængige bivirkninger [4]. Af de patienter, som må stoppe med sulfasalazin pga. bivirkninger, vil 85-90% kunne tåle 5-ASA, hvor bivirkningerne er færre, mindre hyppige og ofte milde og reversible [5]. Virkningsmekanismen af sulfasalazin og 5-ASA er fortsat ukendt, om end 5-ASA interagerer med vigtige patofysiologiske processer i den inflammatoriske kaskade i tarmmucosa hos IBD-patienter [5].

I to Cochranereviews fra 2006 slår man fast, at sulfasalazin og 5-ASA er rationelle valg i behandlingen af mild til moderat svær UC samt til at vedligeholde

remission [6, 7]. Den videnskabelige dokumentation for den udbredte brug af disse præparater ved CD er derimod tvivlsom [5, 8].

Med dette som udgangspunkt diskuteres i nærværende artikel et nyligt publiceret Cochranereview, hvori der er foretaget en systematisk gennemgang af den foreliggende litteratur om effekten af sulfasalazin og 5-ASA til induktion af remission eller klinisk respons hos patienter med mild til moderat aktiv CD [9].

COCHRANEREVIEW

Separate søgninger blev foretaget i MEDLINE (1966-juli 2010), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 3. udg., 2010) og EMBASE (1985-juli 2010) efterfulgt af en manuel gennemgang af referencerne i de fundne studier samt af mødeprotokoller fra årlige møder (1991-2010) i the American Gastroenterological Association og American College of Gastroenterology [9]. Randomiserede, kontrollerede forsøg, hvori man sammenlignede effekten af sulfasalazin eller 5-ASA ved behandlingen af mild til moderat aktiv CD med placebo, kortikosteroider og andre aminosalicylater (alene eller i kombination med kortikosteroider), blev inkluderet. Det primære effektmål var et veldefineret klinisk mål for induktion af remission eller behandlingsrespons [9].

Den metodologiske kvalitet blev bestemt både ved the Jadad Scale og the *Cochrane risk of bias tool* (Tabel 1) [9]. Alle studier blev gransket af Cochrane-analysens to forfattere uafhængigt af hinanden, og enhver diskrepans mellem forfatterne blev løst ved diskussion og konsensus.

I alt blev der fundet 19 publikationer, hvoraf 15 var af høj kvalitet (Jadad score ≥ 3), to var af dårlig kvalitet (Jadad score = 1), mens to ikke kunne scores pga. manglende oplysninger. Risikoen for bias blev vurderet som værende lav for syv af studierne og høj for to af studierne, mens de resterende ti ikke kunne vurderes pga. manglende oplysninger [9].

Sulfasalazin (Salazopyrin) var ikke bedre til at inducere remission med end placebo efter mere end tre måneder (relativ risiko (RR): 1,51; 95% sikker-

heds-interval (SI): 0,97-2,35; $p = 0,07$; $n = 289$). Sulfasalazin var klart dårligere end kortikosterioder (RR: 0,66; 95% SI: 0,53-0,81; $p = 0,0001$; $n = 260$) og havde ingen berettigelse som adjuverende behandling til kortikosteroid [9].

Lavere doser af 5-ASA (Pentasa) (1-2 g/dag) var ikke bedre end placebo. Heller ikke høje doser 5-ASA (Pentasa) (4 g/dag) medførte en klinisk relevant reduktion af sygdomsaktiviteten, angivet som en reduktion af Crohn's Disease Activity Index (CDAI) [9], idet forskellen mellem 5-ASA (Pentasa) og placebo på basis af *intention to treat* blot var -19,8 point (95% SI: -46,2-6,7; $p = 0,14$; $n = 615$). De originale data er aldrig publiceret [8].

I et enkelt studie sammenlignede man 5-ASA (Asacol) (3,2 g/dag; $n = 20$) og placebo ($n = 18$). Her fandtes ingen signifikant (5-ASA (Asacol): 9/20; placebo: 4/18; $p = 0,14$) forskel i antallet af patienter, som opnåede »komplet succes« (CDAI ≤ 150 og ≥ 70 point reduktion). I et studie med olsalazin (di-5-ASA) (Dipentum) (2 g/dag, $n = 46$) fandtes præparatet endda at være signifikant dårligere end placebo ($n = 45$) (olsalazin: 8/46; placebo: 22/45; $p = 0,001$) [9].

Fire små og til dels selekterede studier viste ingen signifikant forskel med hensyn til induktion af remission mellem 5-ASA (3-4,5 g/dag) og konventionelle kortikosteroider (RR: 1,04; 95% SI: 0,79-1,36; $n = 178$). Derimod fandtes 5-ASA (Pentasa) i et enkelt studie at være signifikant dårligere end budesonid (RR: 0,56; 95% SI: 0,40-0,78; $p = 0,0007$; $n = 182$) [9].

COCHRANEANALYSENS RESULTATER

Ved mild til moderat aktiv Crohns sygdom:

- Har sulfasalazin (3-6 g/dag) kun en beskedent bedre effekt end placebo, og effekten er begrænset til colonaftektion.
- Er sulfasalazin dårligere end kortikosteroider og ikke brugbar som adjuverende behandling til steroider.
- Er lavdosis-5-ASA (1-2 g/dag) ikke bedre end placebo.
- Har højdosis-5-ASA (3-4,5 g/dag) givet anledning til:
 - statistisk signifikant, men klinisk irrelevant ændring i CDAI-score, om end dette fund ikke har kunnet eftervises konsekvent
 - en dårligere effekt end budesonid.

DISKUSSION

Cochraneanalysens resultater skal tolkes i lyset af en række metodologiske svagheder [9]. Flere af de in-

kluderede publikationer var af ringe kvalitet. Hvorfor studier af dårlig kvalitet (Jadad score = 1) ikke blev ekskluderet fra analysen er uvist.

To placebokontrollerede 5-ASA-studier med Pentasa kunne ikke scores, da de aldrig er publiceret [8], og resultaterne er kun tilgængelige i metaanalyseform [9].

Desuden er der stor heterogenitet i de inkluderede studier med hensyn til forskellige medicinformler og -doser, effektmål og behandlingsvarighed. De beregnede RR-værdier skal derfor tolkes derefter. Endelig er beregningerne baseret på relativt få CD-patienter, og muligheden for type II-fejl er til stede.

Den statistisk signifikante forskel i CDAI-reduktion på -19,8 point mellem højdosis 5-ASA og placebo er uden klinisk betydning, eftersom den mindste detekterbare ændring i CDAI, som patienter kan mærke, er omkring 50 point [9]. Yderligere havde forfatterne ikke søgt oplysninger om de to negative, ikkepublicerede undersøgelser af 5-ASA (Pentasa) [8].

Endelig kan det på baggrund af den øvrige videnskabelige dokumentation synes påfaldende, at behandling med konventionelle kortikosteroider ikke er fundet at være signifikant bedre end 5-ASA-behandling [10].



TABEL 1

Cochraneanalysens forfatteres vurdering af bias i de 19 inkluderede studier.

	Konsekutiv inklusion	Randomi- sering	Blinding
Crohn III, 1997	?	?	?
Gross, 1995	?	?	+
Mahida, 1990	?	+	+
Maier, 1985	?	?	-
Maier, 1990	?	?	-
Malchow, 1984	+	+	+
Martin, 1990	?	?	?
Prantera, 1999	+	+	+
Rasmussen, 1987	?	?	+
Rijk, 1991	+	?	+
Saverymuttu, 1986	?	?	+
Scholmerich, 1990	?	?	+
Singleton, 1993	?	?	+
Singleton, 1994	?	?	?
Summers, 1979	+	+	+
Thomsen, 1998	+	+	+
Tremaine, 1994	?	?	+
Van Hees, 1981	?	?	+
Wright, 1995	+	?	+

Selvom de tre studier, som denne del af Cochraneanalysens beregninger er baseret på, angives at være af høj metodologisk kvalitet (Jadad score 3-5), var de alle små og med selektiv inklusion, hvorfor risikoen for type II-fejl er betragtelig [9].

De placebokontrollerede studier af sulfasalazin var små og angav til dels kun per protokol-resultater [9].

Overordnet havde sulfasalazin ingen effekt, men subgruppeanalysen viste en marginal og klinisk ubetydelig effekt ved colonaftektion.

KONKLUSION

I nærværende Cochraneanalyse understreges det, at hverken sulfasalazin eller 5-ASA – uanset dosis – har

plads i behandlingsstrategien ved CD. Den »dokumenterede« effekt er uden klinisk betydning. Yderligere undersøgelser af disse midler til behandling af CD vurderes at være udsigtsløse. Dette står i stærk kontrast til den solide evidens for brugen af sulfasalazin og 5-ASA ved induktion af remission og til vedligeholdelsesbehandling af UC [5].

Om end mange danske gastroenterologer har anvendt denne præparatgruppe til CD-patienter i de seneste tre årtier, bør de senere års nytilkomne evidens på området føre til, at CD-patienter ikke fremover eksponeres for denne stofgruppe.

KORRESPONDANCE: Ole Haagen Nielsen, Gastroenterologisk Afdeling, Medicinsk Sektion, Herlev Hospital, 2730 Herlev. E-mail: ohni@heh.regionh.dk

ANTAGET: 10. maj 2011



ABSTRACT

Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease

Wee-Chian Lim¹, Stephen Hanauer²

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Tan Tock Seng Hospital, Singapore, Singapore. 2) University of Chicago Medical Centre, Chicago, IL, USA
Contact address: Wee-Chian Lim, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tan Tock Seng Hospital, 11 Jalan Tan Tock Seng, Singapore, S 308433, Singapore. weclim@gmail.com. wee_chian_lim@ttsh.com.sg.

Editorial group: Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Group.

Publication status and date: New, published in Issue 12, 2010.

Review content assessed as up-to-date: 29 July 2010.

Citation: Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008870. DOI: 10.1002/14651858.CD008870.

Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

BACKGROUND

Controlled clinical trials investigating the efficacy of aminosalicylates for the treatment of mildly to moderately active Crohn's disease have yielded conflicting results. A systematic review was conducted to critically examine current available data on the efficacy of sulfasalazine and mesalamine for inducing remission or clinical response in patients with mildly to moderately active Crohn's disease.

OBJECTIVES

To evaluate the efficacy of aminosalicylates compared to placebo, corticosteroids, and other aminosalicylates (alone or in combination with corticosteroids) for the treatment of mildly to moderately active Crohn's disease.

SEARCH STRATEGY

Separate MEDLINE (1966-July 2010), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; Issue 3, 2010) and EMBASE database searches (1985-July 2010) of all relevant English and non-English language articles were performed, followed by manual searches of the reference list from potentially relevant papers and review articles, as well as proceedings from annual meetings (1991-2010) of the American Gastroenterological Association (AGA) and American College of Gastroenterology (ACG).

SELECTION CRITERIA

Randomized controlled trials that evaluated the efficacy of sulfasalazine or mesalamine in the treatment of mildly to moderately active Crohn's disease compared to placebo, corticosteroids, and other aminosalicylates (alone or in combination with corticosteroids) were included.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Data extraction and assessment of methodological quality of each selected study was independently performed by the investigators and any disagreement was resolved by discussion and consensus. The primary outcome measure was a well defined clinical endpoint of induction of remission or response to treatment. Nineteen studies met the inclusion criteria and were analyzed. Pooled relative risks (RR) for inducing remission or clinical response and their 95% confidence intervals were calculated (random effects model) where appropriate.

MAIN RESULTS

Sulfasalazine was more likely to induce remission (RR 1.38; 95% CI 1.02 to 1.87; n = 263) compared to placebo with benefit confined mainly to patients with colitis. Sulfasalazine was less effective than corticosteroids (RR 0.66; 95% CI 0.53 to 0.81; n = 260). Olsalazine was less effective than placebo in a single trial. Low dose mesalamine (1 to 2 g/day) was not superior to placebo (RR = 1.46, 95% CI 0.89-2.40; n = 302) and was less effective than corticosteroids. High dose mesalamine (3 to 4.5 g/day) was not superior to placebo for induction of remission (RR 2.02; 95% CI 0.75 to 5.45) or response (Weighted Mean Difference -19.8 points; 95% CI -46.2 to 6.7; n = 615). In a single randomized controlled trial, 5-ASA was inferior to budesonide (RR 0.56; 95% CI 0.40 to 0.78). No statistically significant difference was found between high dose mesalamine and conventional corticosteroids (RR 1.04; 95% CI 0.79 to 1.36; n = 178). However, relatively few patients were available for analysis. There was a lack of good quality clinical trials comparing sulfasalazine with other mesalamine formulations.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Sulfasalazine has modest efficacy compared to placebo and is inferior to corticosteroids for the treatment of mild to moderately active Crohn's disease. Olsalazine and low dose mesalamine (1 to 2 g/day) are not superior to placebo. High dose mesalamine (3 to 4.5 g/day) is not more effective than placebo for inducing response or remission. High dose mesalamine was inferior to budesonide for inducing remission in a single trial. In conclusion, sulfasalazine shows modest efficacy for the treatment of active Crohn's disease. However, the existing data show little benefit for 5-aminosalicylates.

FØRST PÅ NETTET: 20. juni 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361:2066-78.
2. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:609-14.
3. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627-40.
4. Nielsen OH. Sulfasalazine intolerance. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:389-93.
5. Nielsen OH, Munck LK. Drug insight: aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:160-70.
6. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000544.
7. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000543.
8. Munck LK. Mesalazin er uden klinisk effekt hos patienter med Crohns sygdom. *Ugeskr Læger* 2005;167:302-3.
9. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD008870.
10. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.

Restless legs syndrome og depression

Johannes Rasmussen & Poul Videbech

RESUME

Epidemiologiske studier angiver en oddsratio på 2-4 for klinisk betydende depression hos patienter med *restless legs syndrome* (RLS) sammenlignet med hos raske kontrolpersoner. Ligeledes ses en høj prævalens af RLS i depressive populationer. Baggrunden for denne sammenhæng lader til at være kompleks, og flere gængse teorier omtales: dopaminerg dysfunktion, søvnforstyrrelser, sammenfald af diagnosekriterier, medikamentelle bivirkninger m.fl. Der er ringe evidens bag behandlingsstrategierne, når depression og RLS sameksisterer, og det er vigtigt at være opmærksom på, at visse antidepressiva kan forværre eller udløse RLS.

Restless legs syndrome (RLS) er en klinisk diagnose, der stilles ud fra anamnesen. Kriterierne er: 1) en trang til at bevæge sig, oftest pga. ubehagelige fornemmelser primært i benene, 2) symptomerne opstår eller forværres under hvile, 3) delvis bedring eller helt forsvinden af symptomer ved bevægelse og 4) symptomerne er værst om aftenen og om natten. Ydermere ses søvnen forstyrret i form af kronisk insomni med indsovningsbesvær og hyppige opvågninger [1]. RLS er ikke en nyopdaget lidelse. *Thomas Willis* beskrev formentlig lidelsen for mere end 300 år siden, men navnet RLS fik den af *Ekbohm* i 1960, heraf navnet *Ekbohm's syndrom*. Observationen af overhyppigheden af depression og angst blandt patienter med RLS er heller ikke ny, men blev beskrevet af *Wittmark* helt tilbage i 1861 [2].

Man regner med, at en væsentlig komponent i patogenesen er forstyrrelse af hjernens dopaminstofskifte, men RLS kan også opstå sekundært til andre

lidelser som jernmangel, uræmi, spinal eller perifer nerveskade eller som bivirkning af medicin. Endelig ses RLS ved graviditet. RLS er behæftet med udtalt komorbiditet. Således rapporterer patienter med RLS om dårligt generelt helbred og lav livskvalitet. Ydermere er mortaliteten øget, i hvert fald hos kvinder med dagstræthed. Studier tyder også på øget prævalens af diabetes, søvnapnø, kardiovaskulære og gastrointestinale lidelser samt astma og allergi. Endelig ses en øget forekomst af depression, uden at årsagen til dette er kendt, men gængse teorier på området vil blive omtalt i det følgende. Desuden vil diagnostiske og behandlingsmæssige problemer hos deprimerede patienter med RLS blive omtalt.

Både RLS og depression er almindeligt forekommende lidelser. Litteraturen angiver en prævalens af RLS på 2,5-10% i befolkningen, mens klinisk signifikant RLS angives med en prævalens på 1-2% [1]. Der ses stærkt stigende prævalens med alderen, og som ved depression er kvinder overrepræsenteret med ca. 50%. Punktprævalensen af depression i befolkningen er fundet at være 3-4% [3].

MATERIALE OG METODE

Der er foretaget litteratursøgning fra januar 2005 til og med april 2010. Søgningen har fundet sted i PubMed-databasen med søgestrengen: *restless legs syndrome AND depression*. Alle studier, hvor man undersøgte korrelationen mellem RLS og depression, samt studierne relevante henvisninger, er inkluderet. Herefter er de data og forklaringsmodeller, som blev skønnet at have størst relevans og evidens, udvalgt til denne artikel.

OVERSIGTSARTIKEL

Center for Psykiatrisk
Forskning, Aarhus
Universitetshospital,
Risskov