



Nieuwe geneesmiddelen op basis van 5-ASA

door drs. P. Jongen, apotheker, lid Medische Adviesraad.

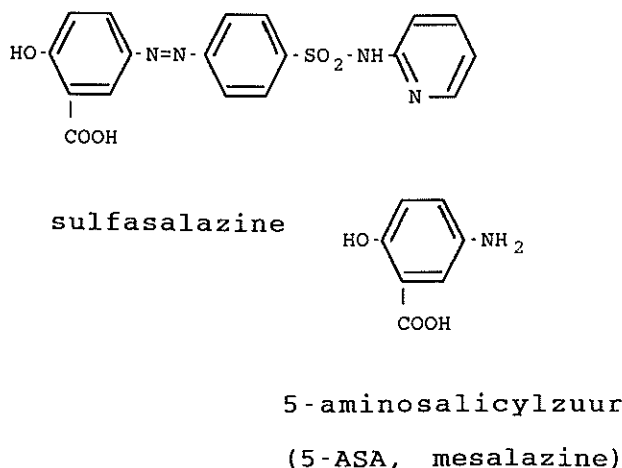
Het geneesmiddelenarsenaal tegen de chronische darmontstekingsziekten colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn is de laatste jaren uitgebreid met een aantal nieuwe geneesmiddelen welke onder de merknamen Asacol, Dipentum, Pentasa en Salofalk verkrijgbaar zijn.

Dit artikel is bedoeld om in grote lijnen uit te leggen wat de verschillen (en de overeenkomsten) zijn tussen deze nieuwe geneesmiddelen onderling en tussen de nieuwe geneesmiddelen en het reeds langer bestaande geneesmiddel Salazopyrine. De gunstige werking van bovengenoemde nieuwe geneesmiddelen bij darmontstekingsziekten is gebaseerd op eenzelfde werkzame stof: het 5-ASA.

Wat is 5-ASA?

5-ASA is de afgekorte naam van '5-aminosalicylzuur' (ook wel 'mesalazine' genoemd). 5-Aminosalicylzuur is een chemische stof waarvan is aangetoond dat zij een remmende (helende) werking heeft op ontstekingsprocessen in de darm. 5-ASA is chemisch nauw verwant aan 'acetylsalicylzuur', beter bekend onder de merknaam Aspirine. Van Aspirine is reeds lang bekend dat het ontstekingsprocessen in gewrichten remt.

De stof 5-ASA is in feite niet echt nieuw daar zij ook vrijkomt bij gebruik van Salazopyrine, een geneesmiddel dat reeds lange tijd bij darmontstekingsziekten in gebruik is. Salazopyrine-tabletten bevatten de stof 'sulfasalazine'; deze stof blijkt te bestaan uit twee componenten (5-ASA en sulfapyridine) welke met een chemische verbinding aan elkaar zijn gekoppeld. Indien de stof sulfasalazine in de darm komt dan wordt deze koppeling door de aldaar aanwezige bacteriën verbroken en splitst het sulfasalazine in twee stoffen: 5-ASA en sulfapyridine.



chemische structuurformules van sulfasalazine en 5-aminosalicylzuur

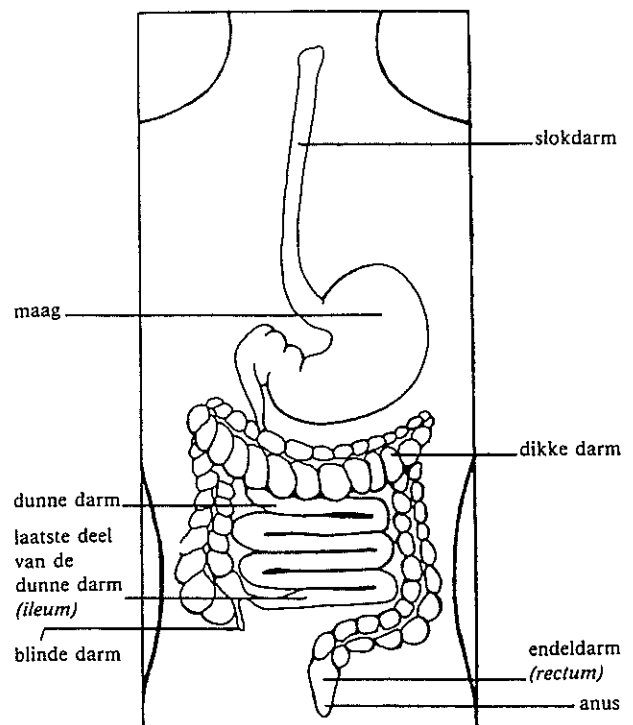
De ontwikkeling van de nieuwe 5-ASA geneesmiddelen vloeit voort uit de ontdekking dat na het innemen van Salazopyrine-tabletten (hoogstwaarschijnlijk) slechts een van deze splitsingsproducten, namelijk 5-ASA, verantwoordelijk is voor de ontstekingsremmende eigenschappen in de darm; het andere splitsingsproduct (sulfapyridine) wordt verantwoordelijk geacht voor de meeste bijwerkingen van Salazopyrine.

Een logisch gevolg van deze bevindingen is de ontwikkeling van geneesmiddelen met 5-ASA zonder de schijnbaar overbodige ballast van het sulfapyridine.

Waar werkt 5-ASA?

De ontwikkeling van nieuwe 5-ASA geneesmiddelen heeft in eerste instantie geleid tot een gebruik van '5-ASA' in clysmas (toediening door de anus, ook wel 'rectale toediening' genoemd). Deze clysmas bleken effectief te zijn indien de ontsteking zich in het darmgebied bevond dat met het clysmas in contact kan komen, dit is de endeldarm en het laatste stuk van de dikke darm.

Om ontstekingshaarden te bereiken welke zich hoger in de dikke of in de dunne darm bevinden dient een 5-ASA geneesmiddel in principe door de mond te worden toegediend ('orale toediening' genoemd). Een orale toediening kan ook als meer gebruiksvriendelijk worden aangemerkt vergeleken met een rectale toediening.



Het maag-darmkanaal

afbeelding maagdarmkanaal



De toediening van de stof 5-ASA in de vorm van eenvoudige tabletten bleek echter op problemen te stuiten: 5-ASA oraal toegediend verlaat in het begin van de dunne darm deze darm direct om in het bloed te worden opgenomen. De zieke darmgedeelten worden dan door 5-ASA niet bereikt, de ontstekingshaarden bij colitis ulcerosa en meestal ook bij de ziekte van Crohn bevinden zich meer 'stroomafwaarts'.

Een snelle opname vanuit de darm in het bloed is voor de meeste geneesmiddelen gunstig, doch niet voor 5-ASA. De plaats van werking is bij 5-ASA namelijk de darm zelf, in tegenstelling tot wat bij veel andere geneesmiddelen het geval is.

5-ASA doelgericht afgevend

Bij Salazopyrine-tabletten komt 5-ASA wel op de juiste plaats terecht. Het 5-ASA uit deze tabletten komt pas vrij op plaatsen waar zich darmbacteriën bevinden en dat is tevens de plaats waar zich (meestal) de ontstekingshaarden bevinden: het laatste stuk van de dunne darm en de dikke darm. Zo overbodig blijkt de ballast van de sulfapyridine-component bij nader inzien dus ook niet te zijn; deze component is kennelijk nodig om het 5-ASA op de plaats van werking te krijgen.

Omdat 5-ASA in de vorm van eenvoudige tabletten de plaats van werking in de darm niet kan bereiken zijn er bij diverse farmaceutische industrieën speciale tabletten ontwikkeld. Door middel van kunstgrepen bij de bereiding van tabletten kan 5-ASA na toediening via de mond wel de plaats van werking bereiken. Deze nieuwe geneesmiddelen welke 5-ASA op de plaats van werking kunnen afleveren zijn in twee groepen te verdelen:

1. Tabletten welke de stof 5-ASA bevatten. Deze stof is op een zodanige manier in het tablet verpakt dat het slechts na verloop van tijd in de darm zal worden los gemaakt. Tot deze groep behoren *Asacol*, *Pentasa* en *Salofalk* tabletten. De wijze waarop het 5-ASA in deze tabletten is verpakt verschilt enigszins, de plaats in de darm en de wijze waarop het 5-ASA zal vrijkomen kan dan ook onderling verschillen bij deze drie geneesmiddelen.
 - *Asacol*: de tabletten bestaan uit een kern van 5-ASA en een omhulling. De omhulling is zodanig van samenstelling dat deze pas stuk gaat bij een zuurtegraad welke overeenkomt met die in het laatste stuk van de dunne darm en in de dikke darm. Pas na het openbreken van de omhulling zal 5-ASA vrijkomen. *Asacol* tabletten lijken daarom het meest geschikt bij ontstekingen welke tot de dikke darm beperkt blijven.
 - *Salofalk*: het principe van de constructie van deze tabletten is gelijk aan *Asacol*. De plaats in de darm waarbij de aantasting van de *Salofalk*-omhulling begint, wordt echter reeds eerder in de dunne darm bereikt vergeleken met die van de *Asacol*-omhulling. Hierdoor kunnen ontstekingshaarden hoger in de dunne darm óók door het 5-ASA worden be-

reikt. Omdat het 5-ASA eerder in de dunne darm vrijkomt in vergelijking met *Asacol* kan het ook eerder uit de darm (naar het bloed) verdwenen zijn.

Asacol en *Salofalk* tabletten moeten onbeschadigd worden ingenomen. Bij beschadiging van de tabletten door delen, insnijden of kauwen, komt 5-ASA te vroeg vrij en wordt de plaats van werking niet bereikt!

- *Pentasa*: deze tabletten bestaan uit een fijngeperst poeder. *Pentasa* tabletten verpulveren in de maag en vanuit het poeder lost het 5-ASA zich dan heel langzaam op. Gedurende de passage door het gehele maagdarmkanaal zullen vanaf de maag tot in de dikke darm kleine hoeveelheden van het 5-ASA vrijkomen. Het 5-ASA uit deze tabletten bestrijkt zo alle gedeelten in de dunne en dikke darm.

2. Capsules welke de stof olsalazine bevatten. *Olsalazine* bestaat uit twee chemisch aan elkaar gekoppelde 5-ASA deeltjes. Deze stof bereikt wel de diepere darmgedeelten en wordt evenals *Salazopyrine* door de aldaar aanwezige bacteriën verbroken en gesplitst in 5-ASA. Tot deze groep behoort het geneesmiddel *Dipentum*.

Werking en bijwerking van nieuwe 5-ASA preparaten

De nieuwe geneesmiddelen hebben bewezen ongeveer even effectief te zijn als *Salazopyrine* bij de behandeling van colitis ulcerosa. Het gunstige effect van de nieuwe geneesmiddelen bij de behandeling van de ziekte van Crohn staat nog niet onomstotelijk vast. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat het grillige verloop van deze ziekte een objectieve beoordeling van de werking van geneesmiddelen niet gemakkelijk maakt.

De keuze tussen een van de vier nieuwe geneesmiddelen wordt in belangrijke mate bepaald door de omvang en de plaats(en) van de ontsteking. De plaats waar het 5-ASA uit het tablet (of capsule bij *Dipentum*) vrijkomt en dus de ontsteking remt is immers verschillend bij de diverse geneesmiddelen.

Bij de nieuwe 5-ASA preparaten lijken minder bijwerkingen op te treden dan bij *Salazopyrine*. Zo zijn de ongunstige effecten van *Salazopyrine* op de vruchtbaarheid van de man bij de 5-ASA preparaten niet aanwezig. Bij de nieuwe geneesmiddelen zijn echter toch bijwerkingen mogelijk: allergische reacties kunnen voorkomen (zelden), diarree kan optreden bij het gebruik van *Dipentum*.

Nieuwe geneesmiddelen voor elke patiënt?

Indien er bij een patiënt niet of nauwelijks bijwerkingen optreden met een 'oud vertrouwd' geneesmiddel (bijv. *Salazopyrine*) dan is er in de regel weinig reden om op een nieuwe middel over te stappen. De behandelend arts heeft meestal veel meer ervaring met het oude geneesmiddel. De werking en bijwerking zijn door veelvuldig gebruik bekend. Als er iets mis dreigt te gaan wordt het tijdig herkend en kan worden ingegrepen. Bij nieuwe ge-



neemsmiddelen is deze ervaring veel kleiner: de werking is minder zeker, er is een risico dat zeldzame nieuwe bijwerkingen optreden en mogelijk niet tijdig herkend worden. De praktijk en langdurige ervaring met de nieuwe geneesmiddelen zal moeten uitwijzen of Salazopyrine helemaal aan vervanging toe is.

Verklarende woordenlijst

5-aminosalicylzuur, afgekort 5-ASA:
chemische stof waarop de werking berust van vele bij darmontstekingsziekten toegepaste geneesmiddelen

mesalazine:
andere naam voor 5-aminosalicylzuur = 5-ASA

olsalazine:
chemische stof; na splitsing van één olsalazinedeeltje ontstaan twee 5-ASA deeltjes

sulfasalazine:
chemische stof; na splitsing van één sulfasalazinedeeltje ontstaat één 5-ASA deeltje en één sulfapyridine deeltje

sulfapyridine:
chemische stof; ontstaat bij splitsing van sulfasalazinedeeltjes, deze stof wordt verantwoordelijk geacht voor veel bijwerkingen van het geneesmiddel Salazopyrine

Asacol:
(merk)naam van een geneesmiddel dat 5-ASA bevat

Salofalk:
(merk)naam van een geneesmiddel dat 5-ASA bevat

Pentasa:
(merk)naam van een geneesmiddel dat 5-ASA bevat

Dipentum:
(merk)naam van een geneesmiddel dat olsalazine (di-5-ASA) bevat

Salazopyrine:
(merk)naam van een geneesmiddel dat sulfasalazine bevat

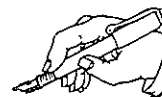
orale toediening:
toediening door de mond

rectale toediening:
toediening door de anus (rectum = endeldarm)

U wordt nogmaals dringend verzocht om uw adreswijziging aan onze administratie door te geven!!!

Lezers schrijven

Alleen brieven die met volledige naam en adres zijn ondertekend, komen in aanmerking voor plaatsing in deze rubriek. De redactie behoudt zich het recht voor brieven in te korten.



Wilt u reageren op deze oproepen? Stuur uw reactie dan naar het redactie-adres (pag. 2). Wij zullen voor doorzending zorgdragen. (Redactie)

OPROEP 1

Ik ben 27 jaar en heb een zoontje van bijna drie. Na zijn geboorte vlamde de colitis zo hevig op dat uiteindelijk werd besloten een stoma te plaatsen. Ik zou graag in contact komen met vrouwen die zwanger zijn geweest met een (ileo) stoma.

Jetty Altena - Arnhem

OPROEP 2

Ik ben 42 jaar en sedert $\pm 1\frac{1}{2}$ jaar colitis-patiënt. Gaarne zou ik in contact komen met mensen die buiten de 'normale' klachten, ook last hebben van andere verschijnselen. Hierbij doel ik op zaken als huiduitslag, gewrichtspijnen, rugklachten etc., welke (mogelijk) verband houden met de primaire aandoening colitis ulcerosa of ziekte van Crohn. Ik ben erg benieuwd naar uw ervaringen zoals erkenning en herkenning van bedoelde klachten, behandelingswijze en vooruitzichten op korte en langere termijn.

Hans Hurkmans - Oss

OPROEP 3

In november 1988 is vastgesteld dat ik colitis ulcerosa heb. Hier zijn 9 lange jaren vol gesukkel en zonder onderzoek aan voorafgegaan. Het gevolg van deze jaren resulteerde langzaam maar zeker in het kwijtraken van mijn zelfvertrouwen. Met name als ik de deur uitmoet, naar de stad bijv., wachten voor het spoor, stoplicht, als er een lange rij voor de kassa staat, dan heb ik het zó benauwd dat ik vóór ik de deur uitga zeker tien keer naar de wc moet. Het is het idee dat ik onderweg niet naar het toilet kan dat me benauwd.

Zijn er mensen die dit herkennen en die er uit zijn gekomen?

Ook zou ik graag reacties hebben van mensen wiens partner en/of familieleden en/of vrienden de hele zaak bagatelliseren, geen begrip hebben of tonen en dat je het gevoel hebt dat je er helemaal alleen voorstaat.

Ellen Berends - Onnen

