

# Nieuwe behandelingsmogelijkheden

*Prof. Dr. C.B.H.W. Lamers, hoogleraar gastro-enterologie en hoofd afdeling maag-, darm- en leverziekten van het Academisch Ziekenhuis Leiden hield op de ALV van 8 juni jl. een lezing. Over aanleg in combinatie met een onbekende factor, over de werkzaamheid van geneesmiddelen en hoe deze vast te stellen, en over "afkijken" bij reumatologen.*

*Verlag: Hans Hurkmans, in samenwerking met Karien Vissers*

De oorzaak van de chronische inflammatoire (ontstekingsachtige) darmziekten, zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, is onbekend. Naast overeenkomsten tussen deze ziekten zijn er verschillen: zo komt colitis alleen in de dikke darm voor, terwijl de ziekte van Crohn kan voorkomen in het hele spijsverteringskanaal, van mond tot anus.

Wat de diepte van de ontsteking betreft: colitis tast alleen de oppervlakte-laag aan; de ziekte van Crohn gaat door de hele darmwand heen. Door de diepte van de ontstekingen kunnen er verdikkingen in de darmwand ontstaan, die een stenose (=vernaauwing) kunnen veroorzaken. Hierdoor kan het voedsel de darm niet goed passeren. Bij colitis ulcerosa wordt door de ontsteking de darmwand vaak dunner, wat het risico van perforatie (= doorbraak) met zich meebrengt. Colitis ulcerosa begint altijd van onderuit, vanuit het rectum. Als de ontsteking alleen maar in dat deel voorkomt, spreken we van een Proctitis. Bij de ziekte van Crohn wisselen gezonde en zieke stukken darm elkaar af.

## Diagnose

Colitis ulcerosa komt vaker voor dan de ziekte van Crohn. Jaarlijks wordt bij 7 op de 100.000 inwoners colitis geconstateerd en bij 5 op de 100.000 inwoners de ziekte van Crohn. Een rapport van de Nederlandse Lever Darm Stichting geeft de volgende cijfers:

### Aantal opnamen en operaties ten gevolge van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa

#### Ziekte van Crohn

	mannen		vrouwen	
	opnamen/operaties		opnamen/operaties	
1970	333	162	342	145
1988	672	282	1120	415

#### colitis ulcerosa

	mannen		vrouwen	
	opnamen/operaties		opnamen/operaties	
1970	333	49	473	55
1988	641	135	762	109

U kunt constateren dat het aantal opnamen bij vrouwen met de ziekte van Crohn zich meer dan verdubbeld heeft. Bij colitis ulcerosa is de stijging bij mannen groter. Ook het aantal operaties is over de hele

linie toegenomen, ondanks de diverse behandelmethoden. In eerste instantie zijn deze erop gericht de ontstekingen te verminderen of te genezen. Daarna is het doel van de behandeling nieuwe ontstekingsactiviteiten te voorkomen.

## Aanleg

Voor wat betreft de oorzaak van Crohn en colitis: het is vrij zeker dat je hiervoor aanleg moet hebben. Ook is met vrij grote zekerheid vast te stellen, dat deze aanleg erfelijk bepaald is. Daarnaast is er een tweede - onbekende - factor, die uiteindelijk bepalend is voor het krijgen van de ziekte. Aanleg in combinatie met de tweede, onbekende factor, brengt een ingewikkeld mechanisme op gang waarvan al veel bekend is, maar ook grote delen niet. Lymfocieten (= witte bloedlichaampjes) spelen hierbij een grote rol. Ook staat vast dat er een immunologisch (= met betrekking tot het afweersysteem) proces op gang gebracht wordt. Uiteindelijk ontstaat hierdoor de weefselschade, de zweren en de ontstekingen. Welke factor is het nu, die bepaalt dat je de ziekte krijgt als je hiervoor aanleg hebt? Er zijn verschillende mogelijkheden zoals virussen, voedselbestanddelen en een goede kanshebber is een bepaald soort bacterie. Bekijk je namelijk de ontstekingen onder een microscoop, dan is er gelijkenis met andere infectie-ziekten, met name tuberculose. Anderzijds is nooit aangetoond dat Crohn en colitis besmettelijk zijn.

Er is een bacterie die speciale belangstelling geniet, omdat die erg veel gelijkenis vertoont met de bacterie zoals die voorkomt bij tuberculose. Tevens geeft deze bacterie een soort ziekte van Crohn bij koeien. De naam van deze bacterie is "Mycobacterium Pseudo-tuberculosis".

Het probleem is dat de bacterie zeer moeilijk te kweken is. Dit kost zeker een jaar. Bij blaasontsteking bijvoorbeeld kan men via kweek snel vaststellen om welke bacterie het gaat. Een ander probleem is dat de gevoeligheid voor de bestaande antibiotica niet erg groot is. Voorlopig wordt er naar meer duidelijkheid in deze gezocht, alhoewel de kans blijft bestaan dat het toch om een andere bacterie of virus gaat.

## Radicalen

De weefselschade die ontstaat, komt bijna altijd tot stand door zuurstofradicalen (=een bepaalde chemische vorm van zuurstof, welke schade veroorzaakt). Dit gebeurt niet alleen in de darm, maar hiervan is ook sprake bij een hartinfarct en een alvleesklierontsteking. De zuurstofradicalen komen onder meer vrij

als een orgaan slecht doorbloed is. Er zijn recente gegevens, waaruit blijkt dat bij de ziekte van Crohn, *niet* bij colitis, de doorbloeding van de darm vermindert is. Hierbij zullen ongetwijfeld de zuurstofradicalen vrijkomen. Om weefselschade te voorkomen, moet je ze "wegvangen". De Engelse benaming is "scavengers" (vuilophalers). We kunnen ze ook "radicaalvangers" noemen. Dit zijn dus in feite chemische stoffen, medicijnen, die deze radicalen chemisch binden en daarmee onschadelijk maken.

De geneesmiddelen die momenteel gebruikt worden bij de behandeling van Crohn en colitis zijn onderzocht op mogelijke werking als radicaalvangers. Dat blijkt inderdaad zo te zijn, zij het in bescheiden mate. Daarnaast is het wel zo dat 5-ASA, de werkzame stof die ook in Salazopyrine zit, ook werkt via andere mechanismen.

Zelf doen we ook onderzoek hierin. We werken met een sterke radicaalvanger die in Amerika is ontwikkeld, heel erg zuiver is en die daar met name gebruikt wordt voor de behandeling van reuma en hartinfarcten. Dit middel is overigens in Nederland niet in de handel. We geven het alleen als klysma om na te gaan of we een proctitis kunnen remmen. Alhoewel in Amerika geen bijwerkingen bekend zijn, gebruiken we hiervoor erg lage doseringen. Het doel van deze behandeling is het remmen van de weefselbeschadiging, dus niet het wegnemen van de oorzaak.

### Werkzaamheid geneesmiddel

Het is erg problematisch om vast te stellen in hoeverre een geneesmiddel goed werkt. De meeste tegenwoordig gebruikte geneesmiddelen remmen de ontsteking. We kunnen de behandeling onderscheiden in de behandeling van de actieve ziekte en de onderhoudsbehandeling, waarmee we willen voorkomen dat de ziekte weer opvlamt.

We kunnen ook een ander onderscheid maken: de zogenaamde symptomatische behandeling, waarbij we alleen iets aan de klachten, de symptomen, zelf doen, maar niets aan de ziekte.

Als we nu spreken over ontstekingsremmers, dan is het grote probleem hoe te bepalen of een middel goed werkt. Het resultaat moet zo snel mogelijk zichtbaar zijn. Je kunt niet een middel geven om na een jaar vast te stellen of het al dan niet goed werkt. Moeten de klachten en symptomen als maatstaf dienen? Zoals gezegd kunnen we echter de klachten beïnvloeden zonder iets aan het verloop van de ziekte te doen. De klachten zelf hoeven dus niet perse samen te hangen met het ziekteproces. Verder hebben we een aantal objectief meetbare gegevens in het bloed. Hierin kunnen we een aantal ontstekingsmaten zoals de bezinking vaststellen. Probleem hierbij is dat deze ook bij andere ziekten voorkomen. Het gewicht zou ook een maat kunnen zijn. Maar als we sonde- of parenterale voeding toedienen, neemt het gewicht toe. Dat betekent echter niet dat het beter gaat met de ziekte.

We denken nu dat de activiteit van de ontsteking het best na te gaan is via de ontlasting. Mijn verwachting is dat in de toekomst door meting in de ontlasting nagegaan kan worden of een medicijn al dan niet goed werkt. Deze techniek is ook in onderzoek.

### Prednison

Heel veel onderzoek is erop gericht om het mechanisme te remmen. Bij dit mechanisme spelen vele processen een rol. Het immunologisch proces, de afweer is een van de belangrijkste. We kunnen stellen dat bij Crohn en colitis ulcerosa het afweersysteem in feite wat op hol is geslagen. Verder worden in dit proces hele actieve stoffen gemaakt, de prostaglandinen, welke de hormoonactiviteiten reguleren. Van het middel Prednison is inmiddels bekend dat dit de immunologisch reacties remt, wat een van de redenen is dat het zo goed werkt. Nadeel is dat het zoveel bijwerkingen geeft. Zijn er geen Prednisonachtige middelen die evengoed werken, maar daarnaast veel minder bijwerkingen geven? (De werking van de 5-ASA-middelen berust op het remmen van de prostaglandinen.)

Een geneesmiddel waar ik een grote toekomst voor zie, is *Budesonide*, een Prednisonachtig middel met veel minder bijwerkingen. Momenteel wordt onderzocht hoe het effect is bij behandeling van Crohn in het laatste deel van de dunne darm ten opzichte van Prednison.

Budesonide heeft twee grote verschillen met Prednison. Het werkt sterker (als je werking Budesonide op 1 stelt, komt Prednison op iets minder dan 0.5 uit). Het tweede verschil is dat de bijwerkingen veel minder zijn, omdat een groot deel door de lever onschadelijk gemaakt wordt. Bij het toedienen in klysmavorm komt er uiteindelijk minder dan 10% in het lichaam terecht en veroorzaakt hierdoor veel minder bijwerkingen. Bij het toedienen van een Prednisolonklysma van 25 mg, een gebruikelijke hoeveelheid, daalt een bepaald hormoon van de bijnierschors met zo'n 100 punten. Dit is een maat voor de bijwerkingen van Prednison. Vergelijken we dit met Budesonide in een wat hogere dosering dan gebruikelijk, dan treedt bijna geen daling op.

We weten al betrekkelijk veel van Budesonide. Het wordt al langer gebruikt als inhalator bij patiënten met astma. Budesonide geeft bij de behandeling van proctitis een grotere verbetering te zien dan Prednison. Van dit middel zult u in de toekomst zeker meer horen.

### Immuun-remmers

Zijn er geen nieuwe geneesmiddelen die minder of andere bijwerkingen hebben? Hierbij kijken we altijd naar andere ziekten, die min of meer op de ziekte van Crohn lijken of waarbij immunologische factoren ook een rol spelen. Waar we in het bijzonder op letten is reuma. Als reumatologen een nieuw geneesmiddel hebben, moeten we altijd nagaan of dit niet iets voor ons is en andersom. Zo was Salazopyrine oorspronkelijk een anti-reuma-middel totdat men ontdekte dat het veel beter werkte bij chronische darm-ontstekingen. Het nieuwe middel Cyclosporine is ontwikkeld als immuun-remmer. Het remt de afweer en wordt gebruikt ter voorkoming van afstoting bij transplantaties. Een nadeel zijn de vele bijwerkingen, waarvan sommige ernstig. Een ervan betreft de nieren: de nierfunctie gaat achteruit en de nieren worden blijvend aangetast. Daarom kan men

het middel uitsluitend in een erg lage dosering in combinatie met Prednison voorschrijven.

### Celdeling-remmers

Daarnaast zijn er enige oudere geneesmiddelen die vroeger ook voor de behandeling van Crohn gebruikt werden, maar daarvoor afgekeurd zijn. Dit zijn de zogenaamde celdelingremmers: Imuran en Mercaptopurine, in feite dezelfde middelen, want als je Imuran (azathioprine) inneemt, wordt dit door het lichaam omgezet in Mercaptopurine. Ook deze middelen remmen de afweer en de celdeling en worden ook toegepast om transplantaat-afstelingen tegen te gaan. De bijwerkingen zijn weer veelvuldig, reden waarom het beter niet gegeven kan worden aan jonge mensen in de vruchtbare leeftijd. Er bestaat angst voor bepaalde huidtumoren en lymfomen (tumoren van de lymfeklieren). Er zijn in Amerika studies over dit middel geweest, welke zijn stopgezet in verband met de bijwerkingen. Inmiddels is het daar toch weer in gebruik en de artsen zijn van mening dat de bijwerkingen toch wel meevallen. Ze ontstaan echter pas na langere tijd, dus moeten we erg voorzichtig zijn met het middel. Het wordt wel voorgeschreven in combinatie met Prednison. Helaas werkt het langzaam, waardoor de Prednison-dosering pas na langere tijd verlaagd kan worden.

Een ander geneesmiddel dat minder populair is, is Methotrexaat, ook een celdelingremmer en het remt het vitamine-foliumzuur. Het heeft ook belangrijke bijwerkingen en werkt langzaam. Het kan worden toegepast om de oorspronkelijke Prednison-dosering te verlagen en hiermee de bijwerkingen te beperken. Zoals Imuran en Mercaptopurine is het *geen vervangend* middel voor Prednison.

Voor zover nu bekend is het toch wel een gevaarlijk middel voor kinderen en jonge mensen, hoewel dit in de praktijk vaak mee blijkt te vallen. Een onderzoek in Amerika wees uit dat bij gebruikers van het middel Methotrexaat stoornissen en problemen bij zwangerschap niet vaker voorkwamen dan bij niet-gebruikers. Tevens zijn er geen verschillen van het percentage afwijkingen bij kinderen in vergelijking tot de algemene cijfers.

### Visolie

Diëten is een onderwerp dat regelmatig aan de orde komt, ook in Crohnick. Op dit terrein is *visolie* momenteel erg populair in de geneeskunde. Er zijn gegevens dat het cholesterolverlagend zou zijn. Het werkt op de prostaglandinen en volgens allerlei theorieën zou het goed kunnen zijn bij Crohn en colitis. Tot op heden is vastgesteld dat er wel enige verbetering optreedt, maar het effect is niet erg indrukwekkend.

### Geneesmiddelendosering

De 5-ASA-preparaten hebben de Salazopyrine voor een groot deel vervangen. Deze middelen hebben het belangrijke voordeel dat ze weinig bijwerkingen hebben, wat betekent dat ze hoog gedoseerd kunnen worden. Er is echter een probleem: deze middelen werken niet via het bloed, maar rechtstreeks in de darmen. Dit betekent dat je het middel op de juiste

plaats, bij de ontsteking, moet brengen. Bij Crohn in de dunne darm moet de werkzame stof daar vrij komen, maar bij een proctitis pas in het laatste deel van de dikke darm. Dit is erg moeilijk, want bij diarree zullen de middelen snel "doorspoelen".

Pentasa komt juist heel hoog vrij, wat dit middel geschikt maakt voor behandeling van een Crohn in de dunne darm. Salofalk komt in het laatste deel van de dunne darm en het eerste deel van de dikke darm vrij, Dipentum en Salazopyrine juist in de dikke darm.

Zeer recent zijn de resultaten gepresenteerd van een Amerikaans onderzoek. Hierbij is nagegaan hoe hoog een dosering moet zijn voor een effectieve behandeling van een actieve Crohn. Theoretisch gezien kun je meer toedienen, maar de vraag rijst dan of het effect ook groter is. In Amerika is dit nagegaan bij doseringen van 4, 2 en 1 gram per dag. De gebruikelijke maximale dosering in Nederland ligt iets boven 2 gram per dag.

Een dosering van 4 gram bleek effectiever te zijn dan 1 of 2 gram. De toediening van 1 en 2 gram gaf weinig meer effect dan het toedienen van een placebo (nepmiddel).

Als een actieve ontsteking nu onderdrukt is, hoe hoog moet dan de zogenaamde onderhoudsdosering zijn? De resultaten van een Italiaans onderzoek hierover zijn recent bekend gemaakt. Ook hier is vastgesteld dat een hoge dosering van zo'n 2 gram per dag het meest effectief bleek te zijn. Hierbij dient opgemerkt te worden, dat er geen belangrijke bijwerkingen gevonden zijn bij deze toch hoge doseringen en dat er naast de 5-ASA-middelen geen andere medicijnen zoals Prednison zijn toegediend. Bij het toedienen van klysma's is geconstateerd dat het toedienen van hogere doseringen weinig of geen winst geeft. De oorzaak hiervan is dat een klysma altijd op de juiste plaats terecht komt, in het rectum. Hiermee kun je dan met een lage dosering volstaan.

### Operaties

Bloedtransfusie is een belangrijke behandeling ter verhoging van het bloedgehalte bij bloedarmoede. Maar er zijn ook andere effecten: bij niertransplantaties wordt voorafgaande aan de operatie een bloedtransfusie gegeven, waardoor het risico van afstoten verkleind wordt. Heeft dit nu ook een gunstig effect bij operaties in verband met Crohn en colitis? Een onderzoek lijkt aan te geven dat er minder snel een recidief (herhaling van de ziekte-activiteit) optreedt. Bij mannen heeft men dit effect niet kunnen constateren, evenmin bij vrouwen zonder kinderen. Echter, bij vrouwen met kinderen had meer dan 50% vijf jaar na de operatie geen aanwijzingen voor hernieuwde ziekte-activiteiten in de darmen. Bij patiënten die geen bloedtransfusie voor de operatie kregen, was na vijf jaar 25% vrij van ziekte-activiteiten. Het betreft hier een onderzoek bij Crohn-patiënten. Het resultaat zou samen kunnen hangen met het feit dat zwangerschap ook van invloed is op het afweersysteem. Dit verschijnsel is dus wel verklaarbaar, maar er zal toch eerst meer onderzoek op dit terrein plaats moeten vinden.