

Rationel FARMAKOTERAPI

9

Behandling af inflammatoriske tarmsygdomme



Inflammatoriske tarmsygdomme omfatter colitis ulcerosa (CU), som udelukkende er lokaliseret i colon, og morbus Crohn (MC), som kan afficere hele mave-tarm-kanalen, men som oftest er lokaliseret i terminale ileum og colon. Hovedsymptomerne ved CU er blod i afføringen og diaré, ved MC diaré og abdominalsmerter. Sygdommene har vist stigende incidens gennem de seneste fyre år. De debuterer hyppigst mellem 20- og 40-års alderen, ca. to tredjedele som CU og en tredjedel som MC. Skønsmæssigt afficerer sygdommene minimum 15.000-20.000 danskere. Diagnosen stilles på en kombination af symptomer, ileo-coloskopi med biopsier samt røntgen af tyndtarm.

Årsagerne til sygdommene er ikke afklaret. Den pågående inflammatoriske aktivitet formodes at være et resultat af en ubalance mellem pro- og antiinflammatoriske mediatorer i tarmmucosa, muligvis udløst og vedligeholdt af lumenale faktorer i tarmen hos genetisk disponerede individer.

BEHANDLING AF SVÆRAKUT SYGDOM

Colitis ulcerosa og morbus Crohn

Det kliniske billede er her præget af forværring af blodig diaré, tendens og især nyttilkomne alment symptomer som vægttab, febrilia og træthed samt varierende grad af abdominalsmerter. Behandlingen i denne sygdomsfase er en hospitalsopgave.

Der påbegyndes systemisk steroidbehandling, hyppigst 1 mg/kg/døgn med reduktion efter 4-14 dage, når klar bedring er opnået. Behandlingen udtrappes over 2-3 måneder – systemisk steroid har ingen profylaktisk effekt ved de to sygdomme. Såfremt symptomerne reciderer under aftrapning suppleres med azathioprin (Imurel).

Colitis ulcerosa

Se tabel 1. Ved manglende klinisk effekt behandles med ciclosporin i.v. i en daglig dosis på 2-4 mg/kg. Herpå vil ca. 50% af patienterne blive bragt i remission. Behandlingen er kontroversiel, idet der er beskrevet dødsfald under ciclospo-

September 2003

Behandling af inflammatoriske tarmsygdomme side 1**Farmakologisk behandling af benign prostatahyperplasi side 3**

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Tabel 1. Medicinsk behandling ved colitis ulcerosa.

Præparat	Svær aktivitet	Mild/moderat aktivitet	Profylakse	Ved hyppige recidiver
Systemisk steroid	+++	++	-	(+)
Ciclosporin	++	-	-	-
5-ASA lokalt/systemisk	-	+++	+++	(+)
Immunosuppressiva				
Azathioprin/6-mercaptopurin	-	-	++	+++
Methotrexat	-	-	+	+
Infliximab	?	-	?	?
- Ingen effekt/eller der foreligger ikke undersøgelser				
+ Beskeden effekt				
++ Moderat effekt				
+++ God effekt				

rinbehandling. Operation med fjernelse af colon og senere pouch-anlæggelse kan være et relevant alternativ. Influximab (Remicade)-behandling hos denne patientkategori er under fase III-afprøvning.

Morbus Crohn

Se tabel 2. Ved svær, steroidresistent sygdomsaktivitet har influximabbehandling vundet indpas og vist sig effektivt hos 60-70% af patienterne. Før behandling skal mulige abscesser være drænerede – ligesom anden infektion skal være velbehandlet. Med henblik på at nedsætte risikoen for dannelse af antistoffer samt forlænge virkningen af influximab suppleres med azathioprin, 6-mercaptopurin (Puri-Nethol, kræver særlig udleveringstilladelse) eller methotrexat.

En anden hovedindikation for influximabbehandling er aktivt secererende fistler, hvorved nedsat sekretion/lukning af fistler kan opnås hos 50-70%. I begge tilfælde anbefales et induktionsbehandlingsregime med tre infusioner hver på 5 mg/kg i uge 0, 2 og 6. Dog vil patienter med ikke-fistulerende sygdom ofte kunne behandles med 1-2 infusioner (med 2-4 ugers mellemrum), når der suppleres med anden immunsuppressiv behandling som azathioprin. Vedvarende remissionsbevarende behandling med influximab hver 8.-12. uge har vist modstridende resultater og bør reserveres til patienter med risiko for korttarmssyndrom pga. udbredt sygdom og flere resektioner.

Bivirkningerne ved influximab omfatter allergiske reaktioner un-

der infusion hos 10-20%. Reaktivering af latent tuberkulose er den hyppigst beskrevne infektiøse komplikation, men forekommer sjældent i Vesteuropa. Tillige er meddelt udvikling af invasive svampeinfektioner, demyeliniserende CNS-læsioner, forværring af kongestiv hjertesygdom samt reaktivering af tidligere behandlede maligne lymfomer. Adskillige andre immunmodulerende præparater er aktuelt under afprøvning.

MILD TIL MODERAT SYGDOM

Colitis ulcerosa

Generelle behandlingsprincipper. Sygdommen involverer altid rectum. Hos 75% vil sygdommen udelukkende omfatte venstre colonhalvdel og vil derfor være tilgængelig for lokalbehandling. Metaanalyser har demonstreret, at 5-aminosalicylsyrepræparater (5-ASA) er mere effektive end steroidpræparater, og de bør derfor være førstevalgspræparater. Klinisk effekt registreres hos op til 80% efter 2-4 ugers anvendelse. Behandlingen bør fortsætte i mindst fire uger før dosisreduktion.

Sygdom lokaliseret til rectum. Hos 40% vil sygdommen udelukkende være lokaliseret til rectum. I praksis vil denne lokalisering kunne afgrænses ved rektoskopi. Hos disse patienter er suppositoriebehandling mere effektiv end peroral behandling. Maksimal effektiv daglig dosis er 1 g 5-ASA fordelt på et eller to suppositorier.

Sygdom lokaliseret til venstre colonhalvdel. Klysmabehandling er velegnet. Der gives 1 klyisma til nat-

ten. Alle 5-ASA-klyisma indeholder 1 g 5-ASA.

Sygdom lokaliseret til hele colon (pancolitis). Her vælges en kombination af peroral 5-ASA-behandling i doser på 2-4 g daglig, afhængig af præparattype, oftest suppleret med suppositoriebehandling som ovenfor skitseret. Forskelle i frisætningsmønsteret for de forskellige 5-ASA-præparater har ikke resulteret i forskelle i klinisk effekt.

Profylaktisk behandling. Ved rectumaffektion er suppositoriebehandling mest effektiv. Patienten kan over måneder nedtrappe behandlingen til min. 2 suppositorier ugentlig.

Ved mere udbredt sygdom anbefales supplerende peroral 5-ASA-behandling som ovenfor anført.

Crohns sygdom

Systemisk 5-ASA-behandling i en højere dosering, dvs. minimum 4 g dagligt, har vist sig effektivt om end på et lavere niveau end hos CU-patienter. Disse fund afspejles i medicinske gastroenterologers forskellige attitude til at anvende 5-ASA som førstevalgspræparat. Imidlertid bør præparaternes kendte og gennemprøvede sikkerhedsprofil have i mente. Studier med højere daglig dosis afventes, og i takt med at præparaterne nu indeholder 800-1000 mg pr. formulering, er der mulighed for bibeholdelse af patientcompliance.

Såfremt sygdommen udelukkende er lokaliseret i terminale ileum og højresidige colon, kan budesonid (Entocort) i en daglig dosis på 9 mg p.o. anvendes, og 60% vil respondere på denne behandling. Effekten er større end af 5-ASA-præparater i konventionel dosering, men lavere end effekten af systemisk steroid. Behandlingen bør udtrappes over 8-12 uger. Budesonid har ingen profylaktisk effekt.

Antibiotisk behandling med metronidazol 20 mg/kg dgl. og/eller ciprofloxacin 500 mg 2×dgl. har i små studier vist at have gavnlig terapeutisk effekt, men specielt ciprofloxacinbehandling bør reserveres til patienter, som ikke tåler konventionel behandling.

Tabel 2. Medicinsk behandling ved morbus Crohn.

Præparat	Svær aktivitet	Mild/moderat aktivitet	Profylakse	Ved hyppige recidiver
Systemisk steroid	+++	++	-	(+)
5-ASA systemisk	-	+	+	(+)
Budesonid systemisk	-	+(+)	-	(+)
Antibiotika	(+)	+	+	(+)
Metronidazol				
Ciprofloxacin				
Immunsuppressiva	-	-	++	+++
Azathioprin/6-mercaptopurin				
Methotrexat				
Influximab	+++	-	(+)	+
- Ingen effekt/eller der foreligger ikke undersøgelser				
+ Beskeden effekt				
++ Moderat effekt				
+++ God effekt				

Immunsupprimerende behandling

har vundet stort indpas igennem de senere år. Indikationerne for behandling er hyppige, oftest steroidkrævende recidiver samt recidiv af symptomer under steroidaftrapning, komplicerende fistelsygdom ved MC samt som supplement til infliximab. Præparaterne har vist sig terapeutisk effektive efter en behandlingsperiode på 2-4 mdr., hvorfor de ikke er indicerede ved behandling af akut sygdom. Tilstræbt daglig dosis er for azathioprin 2-2,5 mg/kg. Såfremt der under denne behandling optræder kvalme, kan azathioprin erstattes af 6-mercaptopurin, 1-1,5 mg/kg dgl.

Methotrexat har lignende effekt

ved MC i ugentlig dosis på 25 mg i.m., hvorimod effekten ved CU er beskeden. Varigheden af den immunsupprimerende behandling bør være mindst et par år (formentlig betydeligt længere), men resultater af igangværende studier afventes.

Forholdsregler

For Crohns sygdom er rygeophør af afgørende betydning for sygdommens kliniske forløb – og undersøgelser tyder på, at eksrygere efter to år nærmer sig en sygdomsaktivitet som hos ikke-rygere. Dog kan en begyndende effekt allerede registreres efter 6 mdr. vurderet ved behov for medicinsk behandling.

Fremtid

Der udvikles fortsat superselektive immunmodulerende præparater med meget målrettet påvirkning af det mucosale inflammatoriske respons, og en række af disse er under klinisk afprøvning.

Senest er et nyt behandlingsprincip, nemlig ændring af det lumenale bakteriemiljø med probiotika under afprøvning til behandling af CU og MC. Behandling med apatogene kolonidannende bakterier synes lovende, men bakteriesammensætning og behandlingsvarighed er blot et par af de endnu uafklarede aspekter.

Lisbeth Ambrosius Christensen

Jens F. Dahlerup

Århus Kommunehospital, Med. Afd. V

Farmakologisk behandling af benign prostatahyperplasi

Baggrund

Benign prostatahyperplasi (BPH) forekommer hyppigt blandt ældre mænd og kan føre til symptomer dels af obstruktiv karakter, fx vandladningsproblemer (startbesvær, slap stråle og efterdryp), dels af irritativ karakter, herunder problemer med blæretømning (imperiositet og hyppige, natlige toiletbesøg). Anamnese, objektiv undersøgelse inkl. rektaleksploration og evaluering af symptomsværhedsgraden samt måling af PSA (prostata-specifikt antigen) danner grundlag for diagnosen. BPH er en progredierende tilstand, som øger risikoen for akut urinretention og prostataoperation, samt for hydronefrose, blæresten og kronisk eller gentagne episoder med urinvejsinfektion og hæmaturi. Øget prostatavolumen og PSA-niveau er associeret til progression.

Behandlingsprincipper

Der er to medicinske behandlingsprincipper af BPH, dels α_1 -receptorblokkade, som over dage til uger reducerer modstanden i urethra, og dels 5 α -reduktasehæmning, som ved at hæmme omdannelsen af testosteron til det aktive dihydrotestosteron, over flere måneder

nedsætter størrelsen af prostata. Disse forskellige virkningsmekanismer indikerer dels, at der kan være subgrupper, som behandles bedre med det ene end det andet præparat, og dels at der kan være additiv effekt af de to behandlinger. De første kliniske studier med kombinationsbehandling viste ikke forskel mellem 5 α -reduktasehæmning og placebo, og kombinationsbehandling medførte ikke kliniske fordele. Men efterfølgende analyse viste, at den gennemsnitlige prostatastørrelse hos forsøgsskuddene var relativt lille, og at der faktisk var effekt hos patienter med store prostatae, både af 5 α -reduktasehæmning alene og af kombinationsbehandlingen. Dette afspejles i WHO's behandlingsvejledning for BPH, idet α_1 -receptorblokkade er en accepteret behandling ved generende, men ikke alvorlige symptomer. Samtidig nævnes 5 α -reduktasehæmning

som førstevalgsbehandling til patienter, som derudover har forstørret prostata, idet prostataforstørrelse netop er en forudsætning for effekt af 5 α -reduktasehæmning. Dette støttes af, at senere studier har fundet signifikant reduktion i risikoen for både akut urinretention og prostataoperation med NNT (number needed to treat) i størrelsesordenen 40-50 over 2 års behandling med 5 α -reduktasehæmning i anbefalet dosering. Ved store prostatae er effekten større og NNT dermed mindre. Kombinationsbehandling er ikke nævnt i WHO's behandlingsvejledning. Andre effektmål ved behandling med 5 α -reduktasehæmmere omfatter symptomscore, vandladningshastighed og ultralydsvejledt prostatastørrelse. Her er der ikke fundet væsentlige forskelle på 5 α -reduktasehæmmerne finasterid og dutasterid. Fx fører 2 års dutasteridbehandling (efter korrektion for

Tabel 1. Behandlingsforslag ved klinisk benign prostatahyperplasi.

	Normal prostatastørrelse	Forstørret prostata. Volumen $\geq$ 30 ml og/eller PSA $>1,5$ ng/ml
Ikke-generende symptomer	Klinisk observation	5 α -reduktasehæmmer
Generende symptomer	α_1 -receptorblokkade	5 α -reduktasehæmmer + α_1 -receptorblokkade

placebo) til, at 12% af forsøgspatienterne forbedres fra moderate til milde symptomer eller fra svære til moderate symptomer (fx forbedres 40% af dutasteridgruppen mod 28% af placebogruppen). Ligeledes opnåede 8% flere dutasterid- end placebobehandlede normalisering af vandladningshastigheden efter 2 års behandling. Prostatastørrelse reduceres med ca. ¼ i dette forløb, idet denne parameter er uden placeboeffekt.

Preliminære data fra 4 års opfølgning af 3.047 patienter med forstørret prostata har vist klinisk effekt af 5 α -reduktasehæmning, herunder en signifikant reduktion i risikoen for akut urinretention og prostataoperation. På kliniske symptomer var der en sammenlignelig effekt af 5 α -reduktasehæmning og α_1 -receptorblokada, hvorimod kombinationsbehandlingen førte til additiv effekt af de 2 regimer. Også her var effekten størst hos patienterne med de største prostatae, herunder effekten af den kombinerede behandling. Ovennævnte resultater sammenfattes som behandlingsforslag i tabel 1, hvor tabel 2 sammenligner priser.

Betydning for prostatacancer

En 7-årig undersøgelse af 18.882 raske mænd viste, at 5 α -reduktasehæmmeren finasterid reducerer incidensen af biopsiverificeret prostatacancer med 25% (18,4% i finasteridgruppen mod 24,4% i placebogruppen). Ved undersøgelsen var der dog signifikant flere tilfælde af svær prostatacancer på finasterid, og prævalensen af nydiagnosticerede cancere var 4 gange højere end forventet i begge grupper. Det er derfor uafklaret, hvilken betydning denne behandling vil få i forebyggelse af prostatacancer. I øvrigt bør lægen være opmærksom på, at behandling med 5 α -reduktasehæmmere reducerer PSA med ca. 50%. Dette fald er fuldt udtrykt efter 6 måneders behandling, ligesom man kan regne med, at PSA-niveauet er vendt tilbage til udgangsniveauet 6 måneder efter seponering. Er det nødvendigt at vurdere PSA hos en patient, hvis PSA-niveau er under påvirkning af 5 α -reduktasehæmning, bør lægen gange det aktuelle PSA-niveau med 2 for at kunne sammenligne med referenceintervallet for ubehandlede, raske mænd.

Bivirkninger

α_1 -receptorblokada kan medføre hypotension, svimmelhed og hovedpine samt retrograd ejakulation. 5 α -reduktasehæmmere kan reducere libido og øge forekomsten af gynækomasti, impotens og ejakulationsproblemer. Hyppigheden af disse bivirkninger er generelt under 5%. Ved kombinationsbehandling vil bivirkningsprofilen generelt være summen af bivirkningerne ved de 2 behandlinger hver for sig. Mht. interaktioner bør man udvise forsigtighed ved kombination af α_1 -receptorblokada med andre antihypertensiva. For 5 α -reduktasehæmmere er der ikke fundet klinisk betydningsfulde interaktioner, og der er heller ikke uhensigtsmæssige interaktioner ved kombinationen af α_1 -receptorblokada og 5 α -reduktasehæmning.

Konklusion

Medicinsk behandling af BPH er et ikke-kurativt alternativ til kirurgisk behandling, fx til patienter der ikke ønsker eller ikke kan opereres. Effekten er relativt beskeden, men i mange tilfælde klinisk relevant. Effekten vedvarer kun, så længe behandlingen gives. Behandling med 5 α -reduktasehæmning virker bedst ved store prostatae, men da palpationsfundet kan være usikkert, kan det i nogle tilfælde være nødvendigt med en prøvebehandling, der i så fald bør gennemføres i mindst 6 måneder.

Nina H. Bjarnason
Jens P. Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi,
Lægemiddelstyrelsen

Professor, overlæge, dr.med. Jørgen Nordling
takkes for gennemgang af manuskriptet.

Tabel 2. Præparater ved benign prostatahypertrofi.

Præparat	DDD/anbefalet daglig dosis	Pris pr. DDD
5 α -reduktasehæmmer		
Dutasterid	0,5 mg	
Avodart, kapsler 0,5 mg		11,75 kr. (90 stk.)
Finasterid	5 mg	
Proscar, tabl. 5 mg		10,95 kr. (105 stk.)
α_1 -receptorblokada		
Alfuzosin		
Xatral, tabl. 2,5 mg	7,5 mg	9,40 kr. (90 stk.)
Xatral, depottabl. 5 mg	10 mg	9,55 kr. (60 stk.)
Xatral Uno, depottabl. 10 mg		8,75 kr. (90 stk.)
Doxazosin	4 mg	
Carduran Retard, Cardosin Retard, Doxazosin »Pliva«, depottabl. 4 mg		4,60 kr. (98 stk.)
Tamsulosin	0,4 mg	
Omnice, depottabl. 0,4 mg		8,00 kr. (90 stk.)
Terazosin	5 mg	
Sinalfa, Terazosin »NM«, tabl. 5 mg		7,25 kr. (98 stk.)
Priser per 15. august 2003.		