

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 18, nr 11

13 oktober 1984

IN DIT NUMMER OOK:

Toch een geneesmiddel tegen tardieve dyskinesie?

NIEUWE ONTWIKKELINGEN BETREFFENDE SALAZOSULFAPYRIDINE*

INLEIDING

Salazosulfapyridine (SASP**) is een belangrijk geneesmiddel bij de behandeling van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Hoewel het reeds meer dan 40 jaar wordt gebruikt is pas het laatste decennium een goed overzicht verkregen in de farmacokinetiek van dit geneesmiddel. Op grond van deze gegevens is tevens duidelijk geworden dat één van de splitsingsproducten van SASP, 5-aminosalicylzuur (5-ASA), het werkzame bestanddeel is, terwijl het sulfapyridinedeel (SP) verantwoordelijk is voor de meeste bijwerkingen. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van een aantal nieuwe 5-ASA-verbindingen waarvan wordt gehoopt dat deze even werkzaam zijn als SASP, maar minder bijwerkingen veroorzaken.

BELANGRIJKSTE GEGEVENS OVER SALAZOSULFAPYRIDINE

Ontwikkeling

SASP werd in 1942 ontwikkeld voor de behandeling van reumatoïde artritis. De veronderstelling destijds was dat bij deze ziekte zowel een infectieuze als een ontstekingsfactor aanwezig was. Een grote vooruitgang bij de behandeling van patiënten met infectieuze aandoeningen was in die tijd de introductie van sulfonamiden. Deze chemotherapeutica bleken wel werkzaam te zijn bij septische arthritiden maar niet bij reumatoïde artritis. Nadat was gebleken dat ook gelijktijdige toediening van sulfonamiden en salicylaten onvoldoende invloed had op laatstgenoemde aandoening, ontwikkelde de Zweedse interniste Svartz het idee een sulfonamide te koppelen aan een salicylaat. De bedoeling was op deze wijze een geneesmiddel te verkrijgen met zowel een antibacteriële als een anti-inflammatoire werking. Eén van deze verbindingen was sal(icyl)azosulfapyridine, een stof waarin het toen juist geïntroduceerde chemotherapeutikum sulfapyridine via een azobinding (-N=N-) was gekoppeld aan salicylzuur (fig. 1). In haar eerste publikatie

in 1942 vermeldt Svartz dat dit nieuwe geneesmiddel zowel bij patiënten met reumatoïde artritis als bij patiënten met colitis ulcerosa een gunstige werking had.¹ Sindsdien is SASP een veel gebruikt geneesmiddel bij de behandeling van patiënten met chronische darmontstekingen.

Toepassingen

Door middel van gecontroleerde studies is overtuigend aangetoond dat SASP in een dosering van 3-6 g per dag bij de meeste patiënten met lichte tot matig ernstige *colitis ulcerosa* een effectief geneesmiddel is.²⁻³ Wanneer er sprake is van een ernstige colitis, is meestal naast SASP tijdelijke toediening van corticosteroiden noodzakelijk.

Bij patiënten met een *idiopathische proctitis* of *proctosigmoiditis* is lokale toepassing van SASP in de vorm van zetpillen of clysmas vaak werkzaam.⁴⁻⁵ SASP (3-4 g/dag) is het enige geneesmiddel dat een gunstige invloed heeft op de recidiefkans bij patiënten met colitis ulcerosa.⁶⁻⁷

SASP wordt op grond van de resultaten met dit middel bij colitis ulcerosa reeds lang gebruikt bij de behandeling van patiënten met een actieve *ziekte van Crohn*. Pas de laatste jaren kon worden aangetoond dat 3-6 g SASP per dag bij deze aandoening effectiever is dan een placebo.⁸⁻⁹ Vrij algemeen bestaat de indruk dat een onderhoudsbehandeling met SASP (3-4 g/dag) ook bij de ziekte van Crohn de recidiefkans aanzienlijk kan verminderen. Prospectieve onderzoeken die deze indruk kunnen bevestigen ontbreken echter nog. Na 1942 is SASP bij de behandeling van reumatoïde artritis nauwelijks meer gebruikt. De laatste tijd is er echter een hernieuwde belangstelling voor SASP bij de behandeling van deze aandoening. De resultaten van enkele recente gecontroleerde studies suggereren namelijk dat SASP even werkzaam is als goud of penicillamine.¹⁰⁻¹¹

Bijwerkingen

SASP, ook in hoge doseringen, wordt in het algemeen goed verdragen. Er kunnen echter bijwerkingen optreden die een adequate therapie bemoeilijken.

Ernstige bijwerkingen zoals agranulocytose, fibro-

**Salazopyrine®, Salazosulfapyridine (div. fabr.)

serende alveolitis, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolysis en hepatitis komen uiterst zelden voor.¹² Minder ernstige overgevoelheidsverschijnselen zoals exantheem en/of koorts treden op bij 1-5% van de patiënten. Subjectieve verschijnselen zoals misselijkheid, anorexie, hoofdpijn en algemene malaise komen voor bij ongeveer 20% van de patiënten.¹² Deze bijwerkingen zijn in het algemeen dosisafhankelijk en worden vooral gezien bij patiënten met een hoge sulfapyridine-spiegel in het serum. Hetzelfde geldt voor het optreden van hemolyse, hetgeen kan leiden tot meestal niet-ernstige anemie.¹³ SASP heeft een ongunstige invloed op de foliumzuurresorptie.¹⁴ In combinatie met verhoogd verbruik door chronische hemolyse kan dit leiden tot foliumzuurdeficiëntie. Sinds 1979 is bekend dat SASP aanleiding kan geven tot infertiliteit bij de man door een toxisch effect op de spermatogenese.^{15 16} De bijwerkingen van SASP worden grotendeels toegeschreven aan de SP-component.

NIEUWE ONTWIKKELINGEN

SASP wordt slechts voor een klein gedeelte in de dunne darm geresorbeerd. Het grootste gedeelte van de oraal toegediende hoeveelheden SASP bereikt dus het colon. Hier vindt onder invloed van bacteriële enzymen een vrijwel volledige splitsing van de azo-binding plaats, waardoor de stof uiteenvalt in SP en 5-ASA. SP wordt vrijwel volledig geresorbeerd en daarna, deels in geacetyleerde en/of geglucuronideerde vorm, via de nieren uitgescheiden. 5-ASA wordt als zodanig en als acetyl-5-ASA grotendeels in de ontlasting teruggevonden.^{17 18} Nadat duidelijk was geworden dat de darmflora een essentiële rol speelt bij het metabolisme van SASP drong zich de vraag op of SASP zelf, dan wel één van de splitsingsproducten het werkzame bestanddeel is van SASP.^{19 20}

Het is niet bekend hoe 5-ASA werkt. Deze stof heeft geen antibacteriële of anti-inflammatoire eigenschappen. Evenals SASP heeft 5-ASA enige invloed op het prostaglandine-metabolisme. De betekenis hiervan is echter nog onduidelijk. Waarschijnlijk berust de werking van 5-ASA op een lokaal effect door direct contact met het ontstoken darmslijmvlies of tijdens resorptie door de darmwand. Een algemene werking van 5-ASA is, gezien de zeer lage serumspiegels onwaarschijnlijk.

SASP kan dus worden beschouwd als een 'pro-drug', waarvan het werkzame bestanddeel pas na de splitsing van de azo-binding door darmbacteriën vrijkomt in het distale deel van de dunne darm en in het colon. Hierbij fungeert het SP-deel als drager waardoor wordt voorkomen dat resorptie hoog in de dunne darm plaatsvindt. Orale toediening van 5-ASA is niet zinvol omdat deze stof snel wordt geresorbeerd en daardoor de plaats van de ontsteking in het distale deel van de dunne darm of het colon niet bereikt.

Een logisch vervolg op de bevinding dat 5-ASA het werkzame bestanddeel is van SASP, terwijl SP slechts fungeert als drager, was het vervangen van deze drager door een minder toxische stof.

Tot nu toe is een drietal verbindingen gesynthetiseerd: dinatrium-azodisalicylaat (di-5-ASA; twee 5-ASA moleculen verbonden via een azo-binding), ipsalazide (5-ASA gekoppeld aan 4 aminobenzoylglycine) en balsalazide (5-ASA gekoppeld aan 4-aminobenzoyl- β -alanine), (fig. 2).

De eerste farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat deze verbindingen op dezelfde wijze worden gemetaboliseerd als SASP.²¹⁻²³ De resorptie van de ongesplitste verbindingen in de dunne darm is gering. Ten opzichte van SASP, ipsalazide en balsalazide heeft di-5-ASA het voordeel dat per gewichtshoeveelheid tweemaal zoveel 5-ASA beschikbaar komt (1 g di-5-ASA bevat evenveel 5-ASA als 2,3 g SASP). Een opmerkelijke bevinding na toediening van di-5-ASA is de lange eliminatiehalfwaardetijd van deze stof: 6-10 dagen, terwijl dit voor SASP minder is dan twee dagen. Er dient nog nader onderzoek te worden verricht naar de oorzaak hiervan.

Na toediening van ipsalazide en balsalazide bij proefdieren werden geen toxische effecten gezien; na di-5-ASA alleen bij zeer hoge doseringen (1000 mg/kg lich.gewicht). Bij gezonde proefpersonen werden tot nu toe geen bijwerkingen waargenomen. Op grond van de uitkomsten van genoemde farmacokinetische studies mag worden verwacht dat deze nieuwe 5-ASA-verbindingen even effectief zijn als SASP. Klinische onderzoeken zijn thans in uitvoering.

Een andere mogelijkheid om snelle resorptie van 5-ASA te verhinderen is toediening in de vorm van 'sustained release' tabletten. Voor twee van dergelijke preparaten die tot nu toe zijn onderzocht, 5-ASA in met ethylcellulose gecoate microgranules (Pentasa) en 5-ASA gecoate met acrylhars (5-ASA-Eudragit S) geldt dat ongeveer 50% van 5-ASA vrijkomt in de dunne darm en het overige in het colon.²⁴⁻²⁶ De afgifte van 5-ASA is pH-afhankelijk en vindt pas plaats bij een pH hoger dan 7.

De resultaten van een studie bij een betrekkelijk klein aantal patiënten met colitis ulcerosa maken aannemelijk dat 5-ASA (gecoat met acrylhars) even effectief is als SASP bij het voorkomen van een recidief-colitis.²⁵ In een ongecontroleerde studie leek Pentasa een gunstige invloed te hebben op de ontstekingsactiviteit bij patiënten met de ziekte van Crohn.²⁷

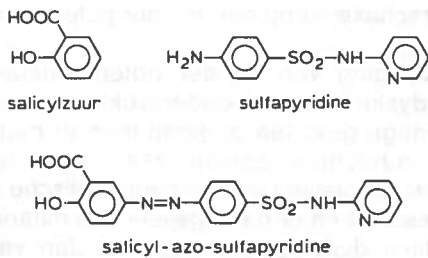
SASP wordt, zoals vermeld, onder normale omstandigheden vrijwel volledig door darmbacteriën gesplitst. Bij patiënten met ernstige diarree wordt SASP, als gevolg van de snelle passage, grotendeels ongesplitst in de ontlasting uitgescheiden en is daardoor minder werkzaam.²⁸ In welke mate dit ook geldt voor de nieuwe 5-ASA-verbindingen en 'sustained release' 5-ASA dient nog te worden onderzocht.

Sinds bekend is geworden dat 5-ASA het werkzame bestanddeel is van SASP, wordt 5-ASA in toenemende mate toegediend in de vorm van zetabletten of clysmas bij patiënten met idiopathische proctitis of distale colitis. Dit middel is in veel gevallen effectief terwijl bijwerkingen vrijwel

niet voorkomen.^{19 20 29} De bruikbaarheid ervan wordt echter beperkt doordat deze stof niet geheel stabiel en ook slecht oplosbaar is, waardoor het bij toepassing als clysmas dient te worden gesuspenderd. Er zijn aanwijzingen dat acetyl-5-ASA even werkzaam is als 5-ASA.²⁹ Acetyl-5-ASA zou dan de voorkeur verdienen omdat deze verbinding wel stabiel en goed oplosbaar is.

Men kan thans beschikken over 5-ASA-grondstof die kan worden verwerkt in clysmas en in zetpillen. De grondstof kan ontledings- of bijproducten bevatten; aangeraden wordt daarom de gezuiverde vorm te gebruiken. Voor clysmas is de aanbevolen hoeveelheid 5-ASA 0,5-2 g per 100 ml en voor zetpillen 500 mg.

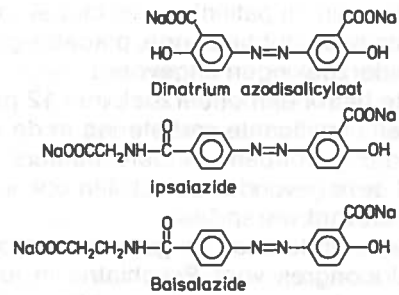
De Nederlandse apothekers beschikken over voorschriften ten aanzien van de samenstelling en de bereiding. Bij bewaren in de koelkast buiten de invloed van licht wordt de houdbaarheid van de clysmavloeistof voorlopig gesteld op vier weken en die van zetpillen op drie maanden. De aanbevolen dosering voor de zetpillen is 500 mg één-à tweemaal daags, die van het clysmas tussen 0,5 en 2 g één-à tweemaal daags.



Figuur 1. Structuurformule van salicylzuur, sulfapyridine en sal(icyl) azosulfapyridine.

SAMENVATTING

Salazosulfapyridine (SASP) wordt door darmbacteriën gesplitst in sulfapyridine (SP) en 5-aminosalicylzuur (5-ASA). 5-ASA is het werkzame bestanddeel terwijl SP verantwoordelijk is voor vrijwel alle bijwerkingen. Deze gegevens hebben, 40 jaar na introductie van SASP, geleid tot hernieuwde belangstelling voor dit geneesmiddel en de ontwikkeling van nieuwe toedieningsvormen van 5-ASA, waarvan wordt verwacht dat deze minder bijwerkingen hebben dan salazosulfapyridine. Vervanging van SP als drager door een 5-ASA-molecule of een inerte stof resulteerde in di-5-ASA respectievelijk ipsalazide en balsalazide. De afgifte van het werkzame bestanddeel, 5-ASA is bij deze verbindingen vergelijkbaar met die van SASP. Klinische studies die moeten aantonen dat deze 5-ASA-verbindingen bij patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa even werkzaam zijn als SASP, zijn thans in uitvoering. Hetzelfde geldt voor twee 'sustained release' preparaten van 5-ASA (Pentasa, 5-ASA-Eudragit S). Bij patiënten met idiopathische proctitis is lokale toediening van 5-ASA (en mogelijk ook acetyl-5-ASA) in de vorm van zetpillen of clysmas een goed alternatief voor SASP.



Figuur 2. Structuurformule van dinatrium azodisalicylaat (di-5-ASA), ipsalazide en Balsalazide.

TOCH EEN GENEESMIDDEL TEGEN TARDIEVE DYSKINESIE?*

Tiapride en dyskinesia tarda

Twee jaar geleden verscheen in het Geneesmiddelenbulletin een artikel over late bewegingsstoornissen door neuroleptica (Gebu 1982; 16: nr 6). 'Tardieve dyskinesie', zo werd hierin geconcludeerd, 'is een ernstige bijwerking van alle in gebruik zijnde neuroleptica, waarvan pathogenese en pathofysiologie niet bekend zijn en waarvoor geen medicamenteuze behandeling bestaat.' Het ontstaan van tardieve dyskinesie door dergelijke stoffen wordt wel toegeschreven aan een hierdoor teweeggebrachte 'chemische denervatie' waardoor verhoogde gevoeligheid ontstaat van postsynaptische dopaminereceptoren. Neuroleptica kunnen dus tardieve dyskinesie veroorzaken; zij kunnen echter ook de verschijnselen onderdrukken. Dit laatste effect komt bij ernstige vormen van tardieve dyskinesie soms van pas, bij wijze van palliatieve maatregel.

In juni 1982 is tiapride** in Nederland geïntroduceerd. De bijsluiter noemt als indicatie: behandeling van tardieve dyskinesie tengevolge van het gebruik van neuroleptica. Is er dan nu toch een medicament voor de behandeling van tardieve dyskinesie?

Tiapride is een stof uit de benzamidereeks. Tot deze groep farmaca behoren onder andere sulpiride*** en metoclopramide****, respectievelijk bekend als zwakwerkend antipsychoticum en als anti-emeticum. Tiapride heeft, evenals de gangbare neuroleptica, dopamine-receptorblokkerende eigenschappen.

Tiapridal®, *Dogmatil®, ****Metoclopramide (div. fabr.), Primperan®

Volgens de informatie van de fabrikant zou tiapride evenwel in twee opzichten selectief werken doordat het:

- alleen aangrijpt op het striatum en nauwelijks op het mesolimbische systeem;
- alleen werkt op bepaalde dopaminereceptoren, de zogenoemde D₂-receptoren, en niet leidt tot receptorovergevoeligheid.

Op basis van deze selectiviteit zou dit middel, meer dan andere dopamineblokkerende stoffen, geschikt zijn voor het bestrijden van late dyskinesieën.

Nog daargelaten of deze aanspraken op neurofarmacologische gronden zijn te rechtvaardigen is de vraag of tiapride een geneesmiddel is dat tardieve dyskinesie bestrijdt, slechts met behulp van klinisch onderzoek te beantwoorden. Het is immers bekend dat de symptomen van tardieve dyskinesie, althans tijdelijk, kunnen worden onderdrukt door de dosis van het reeds gegeven neurolepticum te verhogen of door een ander neurolepticum toe te dienen. Het is dus niet alleen van belang of tiapride de verschijnselen van tardieve dyskinesie vermindert, maar ook of het in dit opzicht inderdaad voordelen heeft boven andere antidopaminerge stoffen, zoals de gangbare neuroleptica.

Met tiapride zijn bij patiënten met tardieve dyskinesie slechts twee dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd.

Het eerste betrof een onderzoek met 12 patiënten, bij wie een significante verbetering in de tiapride-groep werd gevonden.¹ Andere auteurs vroegen zich af of deze gevonden verschillen ook inderdaad *klinisch* relevant waren.²

Het tweede onderzoek is gepresenteerd op het 7e Wereldcongres voor Psychiatrie in juli 1983.³ Dit onderzoek is nog niet gepubliceerd en kan daarom nog geen gewicht in de schaal leggen. Van beide onderzoeken moet worden vastgesteld dat slechts effecten op korte termijn zijn bekeken. Bij een chronische stoornis zoals tardieve dyskinesie

zijn effecten op korte termijn echter niet van groot belang.

Of tiapride ook na langere tijd een gunstig effect behoudt en niet zoals andere neuroleptica op zijn beurt tardieve dyskinesie veroorzaakt of verergert, is niet onderzocht. Evenmin is vastgesteld of tiapride voordelen heeft boven andere (zwakwerkende) neuroleptica. In genoemd artikel in het *Gebu* werd al gesteld dat het geven van neuroleptica ter bestrijding van tardieve dyskinesie in het algemeen geen aanbeveling verdient: men drijve de duivel niet uit met Beëlzebub.

De conclusie moet vooralsnog dan ook luiden dat, ook na de introductie van tiapride, voor tardieve dyskinesie geen causale farmacologische behandeling bestaat. 'De enige zinnige remedie tegen dyskinesia tarda is en blijft voorlopig het staken van het gebruik van het neurolepticum'.² In de praktijk blijkt dit echter vaak niet mogelijk te zijn. Immers, als er een ondubbelzinnige indicatie is voor het gebruik van neuroleptica is staken ervan niet verantwoord. Indien dan ernstige of hinderlijke dyskinesieën optreden zijn de volgende strategieën te overwegen hoewel van geen ervan de effecten op lange termijn afdoende zijn onderzocht:

- geleidelijke dosisverlaging van de neuroleptische medicatie;
- overschakelen op een minder potent neurolepticum*;
- toevoeging van minder potente neuroleptica om de dyskinesieën te onderdrukken.

In sommige gevallen ontkomt men er niet aan de dosis van het neurolepticum zelfs nog te verhogen. Indien de toediening van de neuroleptische medicatie is gestaakt en er na ongeveer zes maanden nog hinderlijke dyskinesieën bestaan, dan valt eveneens de toepassing van een zwakwerkend neurolepticum te overwegen. Ook hiervan is echter nog niet duidelijk wat de effecten zijn op lange termijn.

* Farmacotherapeutische Kompas 1984

Literatuurlijsten op aanvraag verkrijgbaar

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does
(voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
Prof. dr A.J. Dunning, Amsterdam

S. Flikweert, Nijkerk
H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr H. Mattie, Leiden

S. Flikweert, Nijkerk
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht
Dr P. Siderius, Voorschoten
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Dr M.N.G. Dukés (adv. lid), Koppenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur