

LENTESYMPIOSIUM VVGE – Mechelen 20 april 2002

Refractaire colitis ulcerosa : uitlokkende factoren en frequentie van het probleem.

M.G. Russel (academisch ziekenhuis Maastricht, Nederland)

Definitie

Bij het bepalen van de incidentie van refractaire colitis is het allereerst van belang de term refractaire colitis duidelijk te definiëren. Refractair komt van het Latijnse refractarius hetgeen weerstand biedend of ongevoelig betekent, colitis staat uiteraard voor ontsteking van het colon. Een werkzame definitie lijkt mij in dit geval *colitis ulcerosa die niet reageert op behandeling met conservatieve medicatie*. Hierbij wordt voor deze presentatie de Crohnse colitis en indeterminate colitis buiten beschouwing gelaten evenals de colitiden veroorzaakt door specifieke verwekkers. Met conservatieve medicatie wordt in dit geval bedoeld 5ASA in adequate dosering (oraal en lokaal) en steroïden (oraal en intraveneus). Een aantal van deze patiënten zal ook reeds behandeld worden met azathioprine. Meer dan 20 jaar geleden definieerde Truelove et al. de iv steroïd refractaire ernstige colitis als "afwezigheid van verbetering na 5 dagen intensieve behandeling met steroïden". Deze definitie is jaren gebruikt bij de beslissing om een colectomie te verrichten en recent ook als selectiecriteria bij trials zoals het onderzoek met cyclosporine iv door Lichtiger et al. Voor het vaststellen van de frequentie is het van belang na te gaan om welke groep patiënten het gaat : betreft het hier alle patiënten met een colitis ulcerosa die ooit zijn gediagnosticeerd, betreft het patiënten die via meestal ziekenhuis gebaseerde populaties zijn gerecrueteerd, betreft het patiënten die zijn opgenomen of om alle poliklinisch bekende patiënten. Tenslotte is de uitkomstmaat van belang : operatie, mortaliteit, of behandeling met bijvoorbeeld cyclosporine. Bij het vaststellen van de ernst van ontsteking zijn er verschillende ziekte-activiteits-indices in gebruik, voor colitis ulcerosa ordt veelal de index van Present et al. : de Colitis Activity Index (CAI) gebruikt.

Frequentie

Er zijn weinig populatie gebaseerde getallen over de frequentie van refractaire colitis, meestal betreft het geselecteerde patiënten die bijvoorbeeld behandeld worden met cyclosporine na het falen van therapie met steroïden. Er zijn enkele uitzonderingen. De groep van Sandborn uit de Mayo Clinics beschrijft de resultaten van colitis ulcerosa patiënten die met corticosteroiden werden behandeld. Tussen 1970 en 1993 waren er dit 63 van de 185 (34 %), waarvan 54 % in complete remissie en 30 % in partiële remissie kwamen terwijl 16 % niet reageerden binnen 1 maand na behandeling. Na 1 jaar waren de resultaten : blijvende respons in 49 %, steroïd afhankelijkheid in 22 % en operatie in 29 %. De auteurs vermelden dat het grootste deel van de patiënten niet was behandeld met andere immunosuppressieve therapie zoals MTX, azathioprine of cyclosporine. Meer uitgebreide ziekte had meer kans op falen van conservatieve therapie en de uitkomst (geen colectomie) verbeterde in de loop van de observatieperiode. Een Deens onderzoek beschrijft een colectomie frequentie van 9 % binnen 1 jaar na de diagnose. Hoge doseringen corticosteroiden werden toegediend alvorens hiertoe werd overgegaan zodat volgens de definitie over een refractaire colitis kan worden gesproken. Het percentage patiënten dat een colectomie onderging liep op tot 20 % binnen 10 jaar en 30 % binnen 25 jaar. Andere redenen dan een refractaire colitis zoals maligniteiten zouden hier echter ook een reden voor kunnen zijn. In een recente studie van de European Collaborative Study group on IBD (EC*IBD) wordt tenslotte een percentage van 4 % colectomie vermeld binnen een periode van 4 jaar na diagnose, duidelijk lager dan bij de twee vorige studies, mogelijk door gebruik van andere immunomodulatoren. Uit deze resultaten valt af te leiden dat het beloop van colitis ulcerosa in het algemeen gunstig is. Op basis van de gerefereerde studies komt refractaire colitis naar schatting voor bij 5 tot 10 % van de patiënten binnen 1 jaar na diagnose, en tussen de 10 en 20 % hierna.

Voorspellende factoren

Het zou bruikbaar zijn om in een vroeg stadium te kunnen voorspellen welke patiënten een refractaire colitis ontwikkelen bij een exacerbatie. De uitkomst van een exacerbatie en de noodzaak tot een colectomie is duidelijk gerelateerd aan de aanwezigheid en uitgebreidheid van diepe colorectale ulceraties. Intensieve medicamenteuze behandeling (cyclosporine iv inclusierend) was succesvol in 61 % van de patiënten met matige versus 27 % met ernstige ulceraties bij endoscopisch onderzoek. Multivariaat analyse liet zien dat exacerbatie duur van meer dan 6 weken, ernstige endoscopische laesies en de aanwezigheid van Truelove en Witts criteria voorspellende factoren waren voor een colectomie binnen 30 dagen of overlijden. De vraag is tot op heden onbeantwoord of bepaalde genetische factoren van invloed zijn op het ontstaan van een refractaire colitis.

Reactie op steroiden

Toediening van corticosteroiden bij een acute exacerbatie resulteert in een veelheid aan effecten in verschillende lichaamscellen. Een van de gewenste effecten is down-regulatie van pro-inflammatoire cytokines. De meeste, zo niet alle, van deze effecten worden gemedieerd door binding aan de glucocorticoid-receptor (GR) die aanwezig is in alle lichaamscellen. Ongevoeligheid voor steroiden zou gemedieerd kunnen worden door mutaties van de receptor, een gereduceerd aantal GRs of down-regulatie van de receptor. Recente studies hebben aangetoond dat 2.3 % van de mensen een primaire hereditaire abnormaliteit van het GR gen hebben, die ze relatief ongevoelig voor steroiden maakt. Verscheidene studies tonen aan dat tussen 10 en 20 % van de patiënten met IBD refractair zijn tegen behandeling met steroiden op een gegeven moment van de ziekte. De vraag of metingen van de GRs in de mucosa predictief voor succesvolle behandeling kunnen zijn, zou interessant zijn voor de te volgen behandelingsstrategie. Patiënten met lage GR-spiegels zouden bijvoorbeeld primair behandeld kunnen worden met andere medicatie zoals azathioprine. Naast het Gr-polymorfisme bestaat er tevens het multidrug resistance gen (MDR) dat tot expressie komt op het oppervlak van lymfocyten en intestinale epitheelcellen. Dit gen codeert voor de medicatie efflux pomp P-glycoproteïne 170, een van de substraten hiervoor zijn steroiden. Mucosale MDR-expressie lijkt een belangrijke rol te spelen bij het bepalen van de respons op steroiden van IBD patiënten.

Uitlokkende factoren

Factoren die gepaard gaan met een exacerbatie van colitis ulcerosa zijn ondermeer stoppen met roken, bacteriële infecties, NSAID's, stress, antibioticatherapie en virale infecties, met name die met Cytomegalovirus (CMV). Dat stoppen met roken tot een refractaire colitis zou leiden lijkt niet zo waarschijnlijk, het is met name een factor die klinische opvlamming van ziekte-activiteit betreft. Korte termijn stress (gedurende de afgelopen maand) heeft geen invloed op het risico van een exacerbatie, daarentegen lange termijn stress verdrievoudigde het risico om een exacerbatie te krijgen in de daaropvolgende periode van 8 maanden in een prospectieve studie door Levenstein et al. In deze studie werd de uitkomst van een exacerbatie niet onderzocht. Een bacteriële infectie zoals met Salmonelle, Shigella, Yersinia of Campylobacter kan leiden tot een exacerbatie van colitis ulcerosa door activatie van het mucosale immuunsysteem of een vergelijkbaar klinisch beeld laten zien. Behandeling met steroiden in dit geval is uiteraard niet wenselijk, bacteriële kweken dienen dan ook bij een exacerbatie te worden afgenomen. CMV-infectie is herhaaldelijk gerapporteerd als een oorzaak van refractaire IBD. In een studie van Cottone et al. bleek bij 36 % van de patiënten met een refractaire IBD (voornamelijk colitis ulcerosa) CMV aantoonbaar in de buffy coat en in rectale bipten. Behandeling met antivirale therapie had een gunstig resultaat bij vijf van de zes patiënten. Tot slot kunnen non-steroidale anti-inflammatoire drugs (NSAIDs) en bepaalde antibiotica zelf de oorzaak zijn van een colitis, en tevens een exacerbatie. Het is derhalve raadzaam deze middelen niet toe te passen bij patiënten met een colitis ulcerosa.

Conclusie

Refractaire colitis komt bij een minderheid van de patiënten met een colitis ulcerosa voor. De incidentie hiervan lijkt te zijn gedaald, waarschijnlijk door verbetering van medicamenteuze diagnostiek. Toevoeging van cyclosporine aan het therapeutisch arsenaal zal de incidentie ervan waarschijnlijk verder doen dalen. Met name infectie met het CMV lijkt een uitlokkende factor te zijn

voor het niet reageren op de ingestelde therapie. Het is van groot belang dergelijke infectie bij een exacerbatie uit te sluiten.