

LENTESYMPIOSIUM VVGE – Mechelen 20 april 2002

De behandeling van een ernstige opstoot van colitis ulcerosa in het ziekenhuis.

Geert D'Haens (Imeldaziekenhuis Bonheiden en U.Z. Leuven)

Inleiding

Ongeveer 10 % van alle patiënten met colitis ulcerosa zullen gedurende het verloop van hun ziekte een belangrijke opstoot doormaken en bij één tot twee procent leidt dit tot fulminante toxische colitis of toxisch megacolon. Enkele decennia geleden was de aandoening zeer gevreesd en kende ze een belangrijke mortaliteit.

Wanneer een patiënt met een belangrijke colitisopstoot in het ziekenhuis wordt opgenomen, dienen de volgende aspecten te worden bekeken :

1. wat is de ernst van de inflammatie ?
2. welk deel van het colon is geï nflammeerd ?
3. wat is de te verwachten prognose ?

In dit overzicht zullen we een aantal factoren behandelen die de clinicus kunnen begeleiden in zijn aanpak van een ernstige colitis ulcerosa opstoot en geven we een overzicht van de beschikbare behandeling met corticosteroiden en cyclosporine.

Beoordeling van de ernst van een colitisopstoot

Naast een aantal klinische parameters zal men in de regel gebruik maken van biochemische criteria, radiografieën en endoscopische beelden. Slechts in uitzonderlijke gevallen zal worden gebruik gemaakt van witte bloedcellen scintigrafie (met Technetium of HMPAOG), vooral bij patiënten bij wie een endoscopisch onderzoek strikt gecontraï ndiceerd is.

De definitie van een ernstige colitisopstoot werd ontwikkeld op basis van Truelove en Witts criteria. Patiënten met meer dan zes bloederige stoelgangen per dag, koorts, tachycardie, en sedimentatie van meer dan 30 mm na 1 uur en een zekere graad van anemie, vervullen alle criteria van een ernstige colitisopstoot. Daarnaast is het ook nuttig een beperkt endoscopisch onderzoek uit te voeren. Buckell en collega's toonden aan dat verwickelingen door colitis duidelijk correleren met de diepte van de gevisualiseerde ulcera. Aanvullende analyses uit Scandinavië bevestigden dat een colectomie meestal kan worden uitgesteld wanneer geen diepe ulcera aanwezig zijn. Uiteraard dient men uiterst omzichtig te werk te gaan bij dergelijke endoscopie. In aanwezigheid van diepe ulcera bestaat er immers een verhoogd risico op perforatie. Zeker in de aanwezigheid van een gedilateerd colon (zogenaamd megacolon) moet de indicatie van een endoscopie strikt worden gesteld.

Uiteraard probeert men ook een idee te krijgen over de uitgebreidheid van de colitis. Bij zeer ernstige opstoten is een uitgebreider colonoscopisch onderzoek niet aangewezen en kan men soms nuttige informatie bekomen met een gewoon Rx-abdomen (rechtopstaand). De aanwezigheid van een luchtkolom en een verdikking van de colonwand wijzen op actieve inflammatie. Tenslotte kan men, zoals boven reeds vermeld, ook gebruik maken van witte bloedcel-scintigrafieën.

Aanpak van een patiënt die wordt opgenomen met een ernstige colitisopstoot

In eerste instantie dient men er zich van te vergewissen dat er geen intercurrerende infectie in het spel is. Hiervoor zal men gebruik maken van klassieke stoelgangsculturen, maar ook van Clostridium difficile-toxine opsporing met een ELISA-test en van CMV-inclusies in colonbiopsies. Daarom is het aangewezen bij opname een sigmoidoscopie uit te voeren met minstens één biopsie in e rand van ulcera. Een rechtopstaand abdomen enkel behoort altijd tot de standaardaanpak, evenals een uitgebreid biochemisch onderzoek voor het opsporen van anemie, hypo-albuminemie en verhoogde inflammatoire parameters zoals CRP en sedimentatiesnelheid.

Prognose

Het is belangrijk zich een idee te vormen van de te verwachten prognose teneinde tijdig de therapie te kunnen intensifiëren en eventueel over te gaan tot een colectomie. Zo is de aanwezigheid van uitgezette dunne darmlissen een ongunstig prognostisch teken. Lennard-Jones en collega's ontwikkelden een klinische score die het risico op colectomie laat voorspellen : indien de patiënt de

eerste 24 uur na opname meer dan 9 stoelgangen per dag heeft, een temperatuur van meer dan 38° C en een tachycardie meer dan 100/min, bedraagt de kans op colectomie 35 %. Indien daarenboven het serumalbumine minder dan 3 g/dl bedraagt gedurende de eerste vier dagen van de opname, stijgt de kans op colectomie tot 55 %. Wanneer tenslotte op de abdomen radiografie mucosale eilandjes worden waargenomen, loopt de kans op colectomie nog verder op tot 75 %. We dienen wel op te merken dat deze analyse dateert van voor het tijdperk waarin cyclosporine wordt gebruikt.

Een interessante klinische score werd ontwikkeld door Travis in Oxford. Wanneer een patiënt op de derde dag van zijn behandeling met intraveneuze corticosteroiden nog meer dan 8 stoelgangen per dag heeft en bovendien een CRP behoudt van meer dan 4.5 mg/dl bedraagt de kans op colectomie ongeveer 85 %. Deze analyse leidde te Oxford tot een belangrijke strategieverandering, waarbij cyclosporine aan de corticoiden wordt toegevoegd indien op dag 3 geen duidelijke klinische verbetering wordt gezien.

Behandeling van een ernstige colitis ulcerosa opstoot

Het is duidelijk dat deze pathologie dient behandeld te worden in nauwe samenwerking met de abdominale chirurgen. In een aantal situaties zal men onverwijld overgaan tot colectomie, bijvoorbeeld bij oncontroleerbaar bloedverlies, deterioratie van de toestand gedurende de eerste twee tot vier dagen en colonperforatie.

Na nauwgezette beoordeling van de klinische toestand zal in eerste instantie begonnen worden met correctie van de vochtbalans en de electrolyten en wordt klassiek gestart met intraveneuze glucocorticosteroiden aan een dosis van 40 tot 60 mg per dag in continu infuus. Ook de voedingstoestand van de patiënt dient te worden beoordeeld. Wanneer hij niet in staat is een normaal oraal dieet te nemen, zullen supplementair eiwitten of zelfs totale parenterale nutritie worden overwogen.

Anti-diarreeïsche medicatie en spasmolytica worden in de regel het best vermeden.

Over de rol van orale voeding bij ernstige colitisopstoten bestaat heel wat discussie. Nochtans is het geweten dat de colonocyten luminele nutriënten nodig hebben voor hun normale functie. Er is dus geen reden om de orale voedselinname stop te zetten tenzij in de aanwezigheid van motiliteitsstoornissen zoals toxisch megacolon. Om de diarreefrequentie en de symptomatie enigszins te milderen kan men wel een relatief vet- en restenarm dieet instellen.

Patiënten met een toxisch megacolon verdienen zeer nauwgezette opvolging met tweemaal daags een klinische beoordeling door gastroenteroloog en chirurg. Uiteraard dient ten allen tijde een perforatie te worden uitgesloten. Spasmolytica zijn strikt verboden. De therapie dient te worden geoptimaliseerd met tijdige toevoeging van cyclosporine of vroege colectomie. In aanwezigheid van ileus zal een maagsonde worden geplaatst, eventueel een dunne darmsonde in suctie (Cantorsonde). Frequentie houdingsverandering, o.a. in de knie-elleboogpositie zijn eveneens doeltreffend voor het evacueren van de opstapelende lucht.

De plaats van antibiotica bij ernstige colitisopstoten is eveneens omstreven. In een studie van Chapman uit 1986 was de behandeling met Metronidazole 500 mg, 3 x per dag intraveneus toegediend, niet beter dan placebo. Deze bevinding werd bevestigd, zelfs na toevoeging van Tobramycine 4 mg/kg/dag. Samenvattend zijn antibiotica dus enkel aangewezen bij een sterk klinisch vermoeden van een intercurrente infectie, zeker bij belangrijk immuungedepriëerde patiënten.

Wat te doen als de patiënt niet verbetert met corticosteroiden ?

De enig zinvolle therapie bij patiënten die niet beantwoorden aan corticosteroiden en bij wie geen onmiddellijke indicatie bestaat voor een colectomie, is de toevoeging van intraveneus cyclosporine. De eerste studie, gerapporteerd door Lichtiger en collega's, beschreef 11 patiënten met steroidrefractaire colitis ulcerosa, waarvan er 9 snel verbeterden na toevoeging van 4 mg/kg cyclosporine in continu infuus gedurende 14 dagen. Na die klinische verbetering werden de patiënten omgeschakeld naar oraal cyclosporine in een dosis van 8 mg/kg/dag. Deze spectaculaire verbetering met cyclosporine werd nadien bevestigd door een groot aantal (vaak ongecontroleerde) reeksen, die globaal een verbetering rapporteerden van 60 tot 70 % na 5 tot 15 dagen. In een grote retrospectieve reeks uit Oxford werden 216 patiënten gehospitaliseerd met ernstige colitisopstoten en behandeld met intraveneuze corticosteroiden. 50 van deze 216 patiënten werden behandeld met intraveneus cyclosporine, met een duidelijke verbetering bij 28 van de 50 (56 %). De strategie te Oxford bestaat erin reeds cyclosporine toe te voegen na drie dagen corticosteroidbehandeling zonder klinische verbetering. De toxiciteit lijkt aanvaardbaar en er werd geen mortaliteit gerapporteerd. De gangbare strategie bestaat eruit intraveneus cyclosporine toe te voegen aan intraveneus corticosteroiden en bij

klinische verbetering de patiënten om te schakelen naar Neoral 5 tot 8 mg/kg/dag in twee dagdosissen in associatie met Medrol 32 mg/dag. Bij ontslag wordt meestal ook Azathioprine of 6-mercaptopurine toegevoegd teneinde drie maanden later de cyclosporine en de corticosteroiden te kunnen stopzetten en verdere remissie te behouden. Gedurende deze "triple immuunsuppressie" voegen de meeste klinici ook tweemaal per week één comprimé Bactrim forte toe om het risico op Pneumocystis Carinii pneumonie te minimaliseren.

De toxiciteit van een behandeling met cyclosporine kan vrij belangrijk zijn. Vooral nierinsufficiëntie met oplopen van het kreatinine wordt vaak gerapporteerd. Hoewel er een beperkt en blijvend verlies van de nierfunctie optreedt, leidt dit zelden of nooit tot permanente nierfunctiebeperking. Andere frequente nevenwerkingen zijn hypertrichose, hypertensie, gingivale hyperplasie en zelden epilepsie-aanvallen, vnl. bij patiënten met laag serumcholesterol.

Het belangrijkste probleem is ongetwijfeld dat van de opportunistische infecties, vnl. gezien bij patiënten onder gecombineerde en langdurige immuunsuppressie. Verschillende gevallen van Pneumocystis Carinii pneumonie, Aspergillus infecties en schimmelsepsissen zijn gerapporteerd, waarvan enkele met een dodelijke afloop. Om Pneumocystis Carinii pneumonie te voorkomen wordt daarom vaak preventie gegeven met Bactrim forte 2 x 1 comprimé per week. In elk geval lijkt het zeer belangrijk bij onvoldoende respons de behandeling niet onnodig lang verder te zetten en tijdig te beslissen tot colectomie, gezien de mortaliteit van colitis ulcerosa anders opnieuw belangrijk zou kunnen toenemen.

Verscheidene alternatieven op het klassieke steroïden + cyclosporine + Azathioprine schema werden de laatste jaren onderzocht. Een eerste belangrijke bevinding werd gerapporteerd door de onderzoeksgroep uit Leuven, die aantoonde dat een behandeling met cyclosporine intraveneuze monotherapie even doeltreffend is als een behandeling met intraveneuze corticosteroiden. Bij patiënten met belangrijke nevenwerkingen op steroïden zoals osteonecrose of brittle diabetes is de cyclosporine monotherapie dus een aantrekkelijk alternatief. Dezelfde groep heeft ook aangetoond dat het niet noodzakelijk is de hoge dosissen van 4 mg/kg cyclosporine toe te dienen, maar dat een dosis van 2 mg/kg in de meeste gevallen volstaat. De tijd tot klinische verbetering was met deze lagere dosis niet significant korter en de toxiciteit leek minder uitgesproken.

In de toekomst zal ook nog dienen onderzocht te worden of het echt noodzakelijk is cyclosporine intraveneus te starten dan wel of eventueel oraal kan worden gestart met Neoral, gezien de uitstekende intestinale resorptie van dit middel.

Een nieuw alternatief op het klassieke behandelingschema bestaat er uit de intraveneuze cyclosporine bij klinische respons en ontslag uit het ziekenhuis niet te vervangen door oraal Neoral maar onmiddellijk door Azathioprine. Op die manier kan de patiënt ontslagen worden met Medrol en Azathioprine, wat de risico's van gecombineerde immuunsuppressie in aanzienlijke mate doet afnemen. initiële gegevens uit een Griekse studie hebben aangetoond dat deze strategie even doeltreffend is dan het verder zetten van Neoral gedurende twee tot vier maanden.

In elk geval lijkt het noodzakelijk de behandeling met cyclosporine zeer omzichtig uit te voeren en de risico's op toxiciteit voor de patiënt te minimaliseren. Het zou nuttig zijn subgroepen te kunnen identificeren die snel en volledig op een cyclosporine-behandeling zullen beantwoorden, maar op dit ogenblik hebben we hiervoor niet de juiste markers. Een prangende vraag bestaat erin of op lange termijn de cyclosporine-behandeling de incidentie of de noodzaak tot colectomie doet reduceren. Follow-up gegevens hebben wel aangetoond dat de levenskwaliteit bij patiënten na een cyclosporine-behandeling beter is dan na een proctocolectomie met ileo-anale pouch, maar de lange termijn toxiciteit en de mogelijke noodzaak tot meerdere cyclosporine-therapieën dienen eveneens in overweging te worden genomen.

Samenvattend kunnen we zeggen dat de ideale strategie in dit domein zeker nog niet op punt staat.