

**Annika Hedin**, apotekare, apoteket Danderyds sjukhus, Stockholm (*annika.hedin@apoteket.se*)

**Hans Ehrsson**, professor, Karolinska apoteket, Stockholm

**Staffan Eksborg**, docent, Karolinska apoteket, Stockholm

**Yigael Finkel**, docent, överläkare vid sektionen för pediatrik gastroenterologi och nutrition, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm

**Hans Hildebrand**, med dr, överläkare vid sektionen för pediatrik gastroenterologi och nutrition, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm

**Anna Karin Lidehäll**, apotekare, Uppsala

## Studie av användningen av 5-ASA bland yngre med Crohns sjukdom

# Regelbunden läkemedelsrevision viktig för alla kroniskt sjuka barn

**II** Inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD), ulcerös kolit (UC) och Crohns sjukdom (CD); ger upphov till en kronisk, intestinal inflammation. Vid insjuknandet är cirka 15 procent av patienterna yngre än 16 år [1]. I norra Stockholm diagnostiserades 91 fall av barn (0–16 år) med IBD mellan 1991 och 1998. Den årliga incidensen för CD ökade under denna period men förblev oförändrad för UC [2].

Behandlingen omfattar nutritionsbehandling, läkemedelsterapi och kirurgi och siktar på att patienterna ska bli symptomfria och växa normalt. Läkemedelsterapi omfattar huvudsakligen 5-aminosalicylsyra (5-ASA), steroider, antibiotika samt immunosuppressiva läkemedel inklusive anti-TNF(tumörnekrosfaktor)-alfa.

### Olika 5-ASA-preparat

Sulfasalazin (Salazopyrin) har sedan 1940-talet använts vid IBD. Sulfasalazin består av sulfapyridin och 5-aminosalicylsyra (mesalazin) bundna till varandra via en azobindning, vilken klyvs av bakterier i kolon.

Alternativ till sulfasalazin har utvecklats, preparat som innehåller 5-aminosalicylsyra med eller utan inert bärare. Asacol enterotabletter (med pH-känslig filmdragering) frisätter mesalazin vid pH över 7, vilket leder till distribution i terminala ileum och kolon. Från Pentasa depåtablett frisätts mesalazin i både tunntarm och tjocktarm. Hos Mesasal frisätts mesalazin vid pH över 6, dvs från mitten av jejunum till kolon. Olsalazin (Dipentum; två mesalazinnuletyler) och balsalazid (Colazid; mesalazin samt inert bärare) fungerar båda som proläkemedel till 5-ASA (se Figur 1).

### II Studiens målsättning

Målsättningen med denna studie på Astrid Lindgrens Barnsjukhus (ALB) var att undersöka vilken dos som används av 5-ASA vid initial- respektive underhållsbehandling samt att

### SAMMANFATTAT

Preparatval och optimal dosering är bristfälligt undersökt för behandling av inflammatoriska sjukdomar hos barn.

För att kartlägga användningen av framför allt läkemedel innehållande 5-aminosalicylsyra har läkemedelsanvändningen hos 72 barn med Crohns sjukdom på gastroenterologiska enheten vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus undersökts.

Studien visar att det är en stor spridning beträffande dosering av 5-ASA räknat i mg/kg kroppsvikt mellan patienterna samt att signifikanta skillnader i doser mellan initial- och underhållsbehandling inte förekommer.

jämföra valda läkemedels respektive frisättningsprofiler med inflammationslokalisering hos barn och ungdomar med CD.

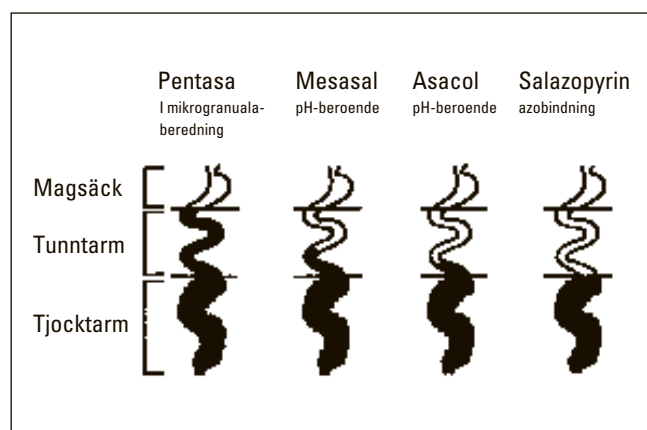
### II Patienter och metoder

En retrospektiv genomgång av journaler utfördes på samtliga IBD-patienter på ALB med prevalensdatum 1/9 1999. I studien inkluderades 72 patienter med CD (boende i Stockholms län och under 19 års ålder), 25 flickor och 47 pojkar.

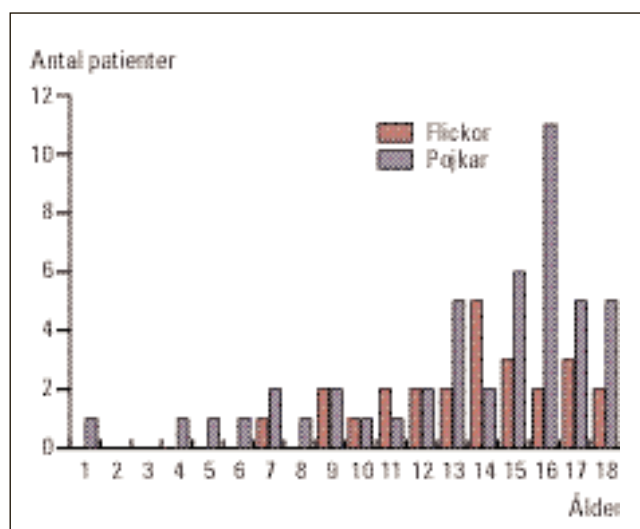
Av dessa 72 hade 6 sjukdom i ileum, 25 i ileum- och kolon och 41 enbart i kolon. Anala fistlar och/eller abscesser förekom hos 12 patienter. 60 patienter (83 procent) var i remission, 11 (15 procent) hade symptom på sjukdomsaktivitet och

**Tabell I.** Dos 5-ASA (mg/kg) för olika 5-ASA-preparat, uppdelat i initial- och underhållsbehandling.

	Asacol	Dipentum	Mesasal	Pentasa	Salazopyrin
<i>Initial behandling</i>					
medeldos	27	15	-	28	16
variationsvidd	12–39	8–21	-	18–43	6–24
n	14	3	0	16	37
<i>Underhållsbehandling</i>					
medeldos	23	-	20	28	12
variationsvidd	11–43	-	8–29	5–48	7–17
n	14	0	6	22	14



**Figur 1.** Frisättningsprofil i mag-tarmkanalen för olika 5-ASA-preparat.



**Figur 2.** Ålders- och könsfördelning hos 72 patienter på Astrid Lindgrens Barnsjukhus den 1 september 1999.

för en patient saknades denna uppgift. Medianåldern var 12,0 år vid diagnos och 15,2 år den 1 september 1999. Patienternas ålders- och könsfördelning redovisas i Figur 2.

Den 1 september 1999 hade 67 något 5-ASA-preparat; 30 hade Pentasa, 16 Salazopyrin, 15 Asacol och 6 Mesasal. Dosjämförelser av 5-ASA-preparaten gjordes på grundval av läkemedlens mesalazinnehåll.

## II Resultat

Det fanns ingen skillnad mellan de doser (mg/kg mesalazin) patienterna fått vid initial behandling och doserna vid underhållsbehandling. Doserna varierade mellan 6 och 43 mg/kg vid initial behandling samt mellan 5 och 48 mg/kg vid underhållsbehandling, se Tabell I. Patienter i remission den 1 september 1999 hade lägre doser än de med sjukdomsaktivitet ( $p=0,0341$ , Mann-Whitney's test).

Den 1 september 1999 hade 15 patienter med ileum- och/eller kolonengagemang Asacol (10 patienter, varav 4 med ileumengagemang) eller Salazopyrin (5 patienter). Av dessa var 14 i remission. En tredjedel av patienterna hade även annan IBD-terapi. Vid tunntarmsengagemang kan osäkerhet förekomma beträffande utbredningen av inflammationen, men vanligtvis förekommer den framför allt i distala ileum.

## II Diskussion

Salazopyrin är det enda 5-ASA-preparat som är registrerat för barn med både UC och CD som indikation. I Sverige används

övriga 5-ASA-preparat för båda indikationerna, trots att dessa preparat ännu ej är godkända för behandling av CD (men väl i andra europeiska länder och i USA).

Doseringen av sulfasalazin bör enligt Fass vara 40–60 mg/kg/dygn (motsvarar 15–23 mg mesalazin) vid aktivitetskov och 20–30 mg/kg/dygn (8–12 mg mesalazin) vid underhållsterapi. Det är dock ej klarlagt om sulfasalazin är effektivt i låga doser för att förhindra nya skov vid CD. I litteraturen nämns doser av mesalazinpreparaten om 20–30 mg/kg/dygn som underhållsterapi och upp till 60 mg/kg/dygn vid aktivt skov [3]. Doseringen av olsalazin till barnpatienter är osäker. Sannolikt är 30 mg/kg/dygn (26 mg mesalazin) en för låg dos för att ge fullgod terapeutisk effekt vid underhållsterapi [4].

Dokumentationen av 5-ASA-preparat vid UC är övertygande, både med hög dos vid aktiv sjukdom och med lägre dos för underhållsbehandling. Vid CD finns inte samma övertygande dokumentation. De kontrollerade studier som visar effekt avser framför allt aktiv sjukdom, medan flera studier visar att underhållsbehandling med lägre doser ej ger önskat behandlingsresultat.

Bristande information i Fass för Salazopyrin och Dipentum, med avseende på preparatens innehåll av mängd aktiv substans, innebär doseringsproblem.

Variabiliteten i dos (mg/kg) kan delvis förklaras av förekomsten av få tablettstorlekar. Dessa är anpassade för vuxna, vilket medför svårigheter att exakt dosera läkemedlet till barnpatienter.

Det är intressant att notera att 14 av 15 patienter med ile-



# Annons

# Annons

umsjukdom var i remission på läkemedel som för sjukdomens utbredning inte hade teoretiskt optimal frisättningslokalisering (Asacol och Salazopyrin). Asacol har använts med gott resultat vid sjukdom i ileum, vilket bland annat kan bero på individuella skillnader i pH i tarmen.

## II Slutsats

Ett samarbete mellan apotekare och kliniker kan uppdaga problem i den rutinmässiga läkemedelsbehandlingen av kroniskt sjuka barn och ungdomar.

Studien visar att det mellan patienterna finns en stor spridning beträffande doseringen av 5-ASA räknat i mg/kg kroppsvikt samt att signifikanta skillnader i doser mellan initial- och underhållsbehandlingen inte förekommer. Svårigheterna att dosera 5-ASA beror dels på att Fass-texterna i flera fall inte anger mängden 5-ASA för respektive preparat, dels på att det endast finns ett fåtal tablettstorlekar, men framför allt på att det inte finns studier inriktade på farmakokinetiken för 5-ASA hos barn. Det råder stor osäkerhet beträffande adekvat dosering och betydelsen av lokala och systemiska effekter av 5-ASA-preparat till barn och ungdomar.

Vi anser att en läkemedelsrevision som denna, i samarbete mellan apotekare och kliniker, bör utföras regelbundet för flera grupper av kroniskt sjuka barn och ungdomar med långvarigt läkemedelsintag.

## Referenser

1. Seidman E, Morin CL, Weber AM, Lenaerts C, Roy CC. Inflammatory bowel disease in children. In: Freeman HJ, editor. Inflammatory bowel disease. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 1989. p.217-47.
2. Askling J, Grahnquist L, Ekblom A, Finkel Y. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden [letter]. *Lancet* 1999; 354:1179.
3. Kirschner BS. Differences in the management of inflammatory bowel disease in children and adolescents compared to adults. *Neth J Med* 1998;53 Suppl:13-8.
4. Ferry GD, Kirschner BS, Grand RJ, Issenman RM, Griffiths AM, Vanderhoof JA, et al. Olsalazine versus sulfasalazine in mild to moderate childhood ulcerative colitis: results of the Pediatric Gastroenterology Collaborative Research Group Clinical Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:32-8.

# Särtryck Läkartidningen

**K**unskaperna om lungcancers biologi har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter.

Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder. De har nu samlats i ett 36-sidigt häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 60 kronor.

## Lungcancer



Beställer härmed .....ex  
av "Lungcancer"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

[www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)  
under särtryck, böcker