



RICHTLIJNEN

MEDICIJNEN: SULFASALAZINE

November 2002

De door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gepubliceerde richtlijnen en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van reumatologen. Richtlijnen en standpunten hebben een functie bij het transparant maken van de zorg en het komen tot uniformiteit in diagnostiek en behandeling.

Op basis van goed hulpverlenerschap kan onder bepaalde omstandigheden van de richtlijnen en standpunten worden afgeweken. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie adviseert een ieder om per patiënt of situatie schriftelijk en met opgave van redenen vast te leggen waarom er wordt afgeweken van een richtlijn of standpunt.

De inhoud van de richtlijnen en de standpunten kan wijzigen in de loop van de tijd.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie wijst er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Richtlijnen en standpunten zijn geen wettelijke voorschriften.

Samenstelling: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Uitgever: DC//HG, Haarlem

© Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht, 2003

Alle rechten voorbehouden.

De tekst van deze richtlijn mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Toestemming voor gebruik van deze richtlijn kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie aanvragen. De toestemming is niet vereist voor gewone leden van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Dit zijn artsen, die door de medisch specialisten registratie commissie van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst in het specialistenregister zijn ingeschreven als reumatoloog danwel als zodanig registreerbaar zijn en die als gewoon lid zijn toegelaten door de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Postbus 20071, 3502 LB Utrecht
Lomanlaan 103, 3526 XD Utrecht
Telefoon (030) 28 23 818
Fax (030) 28 88 545
E-mail secrnvr@worldonline.nl

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

MEDICIJNEN: SULFASALAZINE

Inleiding

Conceptversies van de richtlijn zijn van commentaar voorzien door de leden, de commissie kwaliteit en het Concilium Rheumatologicum. Op 8 november 2002 heeft het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie vastgesteld dat de richtlijn zorgvuldig tot stand is gekomen. De richtlijn is daarmee vastgesteld. Mevrouw I. Speyer is opgetreden als moderator.

Preparaten

- Salazosulapyridine: 500 mg, ook als maagresistente tabletten van 500 mg.
- Salazopyrine EC maagresistente tabletten à 500 mg.
NB: Enteric coated tabletten geven minder gastro-intestinale bijwerkingen [1].
- Salazopyrine drank FNA 100 mg/ml.

Farmacologie

Salicyl-azo-sulfa-pyridine (SASP) wordt voor maximaal 30% in de dunne darm geresorbeerd. Van de rest wordt in de dikke darm de azo-verbinding door darmbacteriën verbroken en komt 5-acetylsalicylzuur (5-ASA) en sulfapyridine (SP) vrij. De SP wordt grotendeel geresorbeerd en voor ongeveer 2/3 in de urine uitgescheiden, vooral geacetyleerd en geglucuronideerd. SP in het serum is sterk eiwit gebonden. Bij reumatoïde artritis is SP waarschijnlijk de werkzame component. Bij chronische inflammatoire darmziekten is dat 5-ASA [2].

Indicaties [3-9]

- Reumatoïde artritis.
- Artritis psoriatica.
- Spondylartropathieën.
- Juveniele idiopatische artritis.

Contra-indicaties

- Allergische reactie op salicylaten en sulfapreparaten.
- G-6-PD-deficiëntie: geeft kans op hemolytische anemie.
- Gestoorde nierfunctie en leverenzymstoornissen.
- Ernstige anemie, leuco- of trombopenie.

Dosering

In de eerste week starten met 2 dd 500 mg en dan geleidelijk ophogen tot 2 dd 1000 mg (snelheid van ophogen kan wisselen per patiënt). Bij onvoldoende effect kan eventueel nog verder opgehoogd worden tot 40 mg/kg lichaamsgewicht. Tabletten tijdens de maaltijd innemen. SASP kan 6-8 weken na startdatum klinisch effectief zijn.

Interacties

- SP is sterk eiwitgebonden en kan zodoende de werking van warfarine en orale antidiabetica versterken.
- Cholestyramine vermindert het uiteenvallen van SASP waardoor SASP minder effectief wordt.
- SASP kan de werking van digoxine belemmeren.
- SASP remt de resorptie van foliumzuur en ijzer.

**Monitoring toxiciteit [10]****Frequentie controle**

Basisevaluatie (bij start gebruik SASP) en in de eerste 3 maanden van SASP gebruik: 2-4 wekelijks. Vervolgens: eenmaal per 3 maanden of op indicatie eerder.

Te controleren

- Hemoglobine.
- Trombocyten.
- Leucocyten.
- Bij leucopenie: differentiatie, alkalische fosfatase (AF), transaminasen, serum kreatinine en urine proteïne.

Als afwijkende waarden mogelijk ten gevolge van SASP-gebruik, waarbij de dosering moet worden aangepast, wordt aangehouden:

- leucocyten $< 3,5 \cdot 10^9$ /l, met name granulopenie;
- trombocyten $< 150 \cdot 10^{12}$ /l;
- transaminasen, AF $> 3 \times$ bovengrens normaal.

Let wel: ook een relatieve verlaging c.q. verhoging van deze waarden ten opzichte van de basisevaluatie kan aanleiding zijn tot dosisaanpassing.

In het algemeen zullen de bijwerkingen verdwijnen na staken van de SASP dan wel verlaging van de dosis. Na herstel van de bijwerking kan de SASP veelal (in een lagere dosis) worden gecontinueerd.

Bijwerkingen**Algemeen**

Globaal hebben 10-25% van de patiënten last van een of meer bijwerkingen, aanleiding gevend tot het stoppen van SASP.

Gastrointestinaal (15-40%)

- Nausea, pyrosis, buikpijn.
- Zelden: pancreatitis.

Neurologisch (1-15%)

- Duizeligheid, hoofdpijn, verwardheid, depressie.
- Zelden: neuropathie.

Systemisch (1-15%)

- Koorts, transpireren, moeheid, hartkloppingen, malaise, lymfadenopathie.

Dermatologisch (<5%)

- Maculopapulaire rash, urticaria, pruritis, mondulcera.
- Zelden: toxische epidermale necrolysis, exfoliatieve dermatitis.

Hematologisch (1-3%)

- Frequent: leucopenie, neutropenie, granulopenie.
- Voorts: agranulocytose, trombocytopenie, hemolytische anemie, megaloblastaire anemie (ten gevolge van foliumzuurdeficiëntie).

Hepatotoxiciteit (<3%)

- Leverenzymverhogingen.
- Zelden: toxische hepatitis.

Pulmonaal (zelden)

- Bronchospasme, allergische interstitiële/eosinofiele pneumonitis.

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

Nefrotoxisch

- Proteïnurie, nierfunctiestoornis.

Overige

- IgA-deficiëntie.
- Hypogammaglobulinemie.
- Raynaud fenomeen.
- Lupus-like disease, drug-induced LE.
- Oligospermie, abnormale spermamobiliteit, met (reversibele) infertiliteit.
- Oranje verkleuring van de urine.

De patiënt dient voor het starten van SASP op de hoogte gebracht te zijn van de meest voorkomende bijwerkingen en van bijwerkingen met mogelijk ernstige complicaties. De patiënt moet geïnstrueerd worden direct contact op te nemen met zijn behandelend reumatoloog of huisarts bij de volgende symptomen:

- koorts;
- keelpijn;
- huidafwijkingen.

Zwangerschap en lactatie

- Bij mannen heeft SASP een negatieve invloed op de fertiliteit (zie bijwerkingen).
- SASP kan worden toegepast tijdens zwangerschap en lactatie [11].

Literatuur

1. Abramson J, James DS, McManus JP, Hightower NC. Amelioration of sulphasalazine-associated gastric intolerance by use of enteric-coated tablets. *Pract Gastroenterol* 1988; march/april.
2. Neumann VC et al: A study to determine in the active moiety of sulfasalazine in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:285-7.
3. Heijde DMFM. van der. Disease activity and outcome in rheumatoid erthritis, a methodological study [dissertation]. Maastricht: Universiteit Maastricht, 1991.
4. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
5. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis; a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-5.
6. Albers J, Paimela L, Kurki P, Eberhardt K, Emery P, Hof M van 't, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:453-8.
7. Ansell BM, Hall MA, Loftus JK, et al: A multicenter pilot study os sulphasalazine in juvenile chronic arthriyis. *Clin Exp Rheum* 1991;9:201-3.
8. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al: Comparison of sulphasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013-20.
9. Dougados M, Linden S van der, Leirsalo-Repo M, et al: Sulphasalazine in the treatment of spondylarthropathy: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;36:618-27.
10. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines of monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-31.
11. Nelson LJ, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheumatic disease clinics of North America*, 1997;195-212.

