

Lokale versus systemische toediening

Het ideale glucocorticosteroïde voor darmontstekingen zou een specifieke lokale werking moeten hebben, een lage systemische beschikbaarheid en een hoge anti-inflammatoire potentie. Budesonide voldoet aan veel van deze eisen.



Glucocorticosteroïden vormen nog steeds de eerste keuze bij de behandeling van inflammatoire darmziekten tijdens het actieve ziekteproces. Bij een adequate dosis zal 60 tot 80% van de patiënten binnen enkele weken in remissie zijn. Glucocorticosteroïden zijn niet duur, zijn kosteneffectief en hebben bewezen bij ernstige exacerbatie van colitis ulcerosa de mortaliteit te verminderen.

Glucocorticosteroïden zijn effectief omdat deze medicijnen zowel een anti-inflammatoire als een immunosuppressieve werking hebben, waarbij de chemotaxis van de polymorfonucleairen en de macrofagen wordt geremd. Helaas wordt voor de effectiviteit een hoge prijs betaald, omdat glucocorticosteroïdenreceptoren aanwezig zijn in alle weefsels van de organen. Daarom hebben klassieke glucocorticosteroïden matige tot ernstige bijwerkingen. Bij de ziekte van Crohn bijvoorbeeld hebben twee belangrijke studies in de Verenigde Staten en in Europa aangetoond dat aan glucocorticosteroïden gerelateerde bijwerkingen voorkwamen bij 30 tot 50% van de patiënten die werden behandeld in een periode van vier maanden [1, 2]. Cushing-achtige bijwerkingen, osteoporose en groeiachterstand bij kinderen die langdurig zijn behandeld, blijven belangrijke tegenslagen bij het gebruik van glucocorticosteroïden. Dat geldt ook voor de slechte therapietrouw die vaak gezien wordt bij patiënten met de ziekte van Crohn, niet zelden vanwege de angst voor bijwerkingen van deze groep medicijnen.

De ideale glucocorticosteroïden zouden daarom een specifieke werking moeten hebben, een lage biologische beschikbaarheid, een hoge anti-inflammatoire potentie en snel moeten worden gemetaboliseerd tot inactieve producten. Budesonide blijkt dezelfde anti-inflammatoire en immunosuppressieve werking te hebben als andere glucocorticosteroïden [3, 4] en benadert bovendien de hierboven genoemde ideale kwaliteiten.

Effectiviteit van budesonide

De intrinsieke werkzaamheid van budesonide kan worden getoetst aan de hand van de affiniteit voor de glucocorticosteroïdenreceptor. Deze is vijftien maal zo groot als die van prednisolon en tweehonderd maal zo groot als die van hydrocortison [5]. Een uniek moleculair kenmerk is de 16 α ,17 α -acetaal-zijketen, die de intrinsieke activiteit verhoogt (figuur 1), en helpt bij de inactivatie in de lever [6, 7].

Twee toedieningsvormen zijn ontwikkeld voor chronische darmontstekingen: klysma's en orale preparaten.

LOKAAL BUDESONIDE ALS KLYSMA

Budesonideklysma's worden wereldwijd het meest gebruikt voor distale colitis ulcerosa en proctitis [8]. In een multicentrische 'single-blind' gerandomiseerde studie gedurende vier weken zijn de effectiviteit en de veiligheid van budesonideklysma's (2 mg/100 ml) en mesalazineklysma's (1 g/100 ml) bij distale actieve colitis ulcerosa en proctitis vergeleken. Budesonide en mesalazine resulteerden beide in een significante verbetering van endoscopische en histopathologische scores. Er kon geen significant verschil worden aangetoond tussen de twee behandelde groepen. Het klinische remissiepercentage na vier weken was echter 38 bij de patiënten die waren behandeld met budesonideklysma's en 60 bij diegenen die waren behandeld met mesalazineklysma's ($p = 0,03$) [9]. Een dubbelblinde studie toonde echter wel een significant hoger remissiepercentage in de budesonidegroep in vergelijking tot een placebogroep [10]. Een kostenvergelijking van de ➔

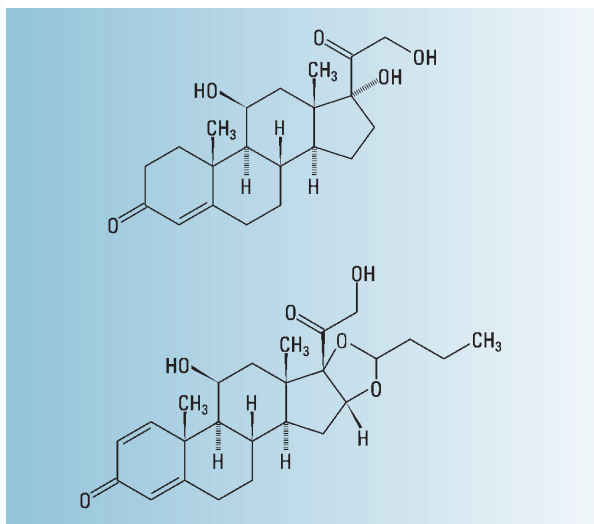
A.S. Peña
G. Bouma

Kernpunten

- Een oraal geneesmiddel met een gerichte ileo-coecale afgifte is een nieuwe benadering in de behandeling van inflammatoire darmziekten.
- Budesonide heeft een betere therapeutische index dan de klassieke glucocorticosteroïden.
- Budesonide heeft een hoge lokale activiteit, een sterk hepatisch metabolisme en dus geringe systemische activiteit.

[1309]

Figuur 1
Structuurformules
van hydrocortison
(boven) en
budesonide



rectale preparaten toonde aan dat mesalazine goedkoper was dan glucocorticosteroiden [11]. Om deze reden zou de eerstekeuzetherapie een behandeling met mesalazineklysma's kunnen zijn. Als deze niet effectief blijken of indien er een allergie bestaat voor mesalazine, vormen budesonideklysma's een goed alternatief. Zij vervangen in ieder geval de prednisolonklysma's.

Goede resultaten zijn gerapporteerd met de combinatie van beclometasondipropionaatklysma's (3 mg/100 ml) en mesalazineklysma's (2 g/100 ml) in carbomeerhydrogel [12, 13] en later met beclometasondipropionaatklysma's in combinatie met oraal mesalazine, bij actieve colitis ulcerosa [14].

Tixocortolpivalaat is een andere glucocorticosteroïde met een lokale anti-inflammatoire activiteit gelijk aan die van hydrocortison [15], maar tot op heden zijn er geen volledige onderzoeken gepubliceerd met tixocortol. Deze klysma's zouden effectief kunnen blijken bij milde vormen van proctitis.

Zeer recent werd het effect vergeleken van budesonideklysma (2 mg/100 ml) en placebotabletten versus oraal metronidazol (0,5 g tweemaal daags) en placeboklysma's gedurende 4 weken bij patiënten met een ontsteking van het reservoir na een restauratieve proctocolectomie (pouchitis). De ontstekingsindex verbeterde bij 64% van de patiënten met budesonideklysma's, versus 58% bij patiënten die waren behandeld met oraal metronidazol. De secundaire bijwerkingen bleken aanzienlijk minder in de budesonidegroep: 25% versus 57% in de metronidazolgroep. Alhoewel endoscopische remissie met geen van beide preparaten bereikt werd, suggereert de studie dat budesonideklysma's een alternatief kunnen zijn voor de behandeling van pouchitis [16].

ORAAL BUDESONIDE MET LOKALE WERKING

De systemisch toegepaste steroiden hebben in het algemeen een wateroplosbaarheid in de orde van mg/ml. De lokaal toegepaste klassieke glucocorticosteroiden zijn meestal extreem lipofiel en zullen niet in voldoende concentraties doordringen in de mucosa van de darm, onafhankelijk van de afleveringsvorm. Beclometason-

dipropionaat en fluticason zijn, met 0,1 µg/ml, slecht oplosbaar in water. Beide bereiken een beperkt succes na orale toediening [17-19]. Budesonide is matig lipofiel en de wateroplosbaarheid (14 µg/ml) blijkt geen beperkende factor te zijn voor opname in de mucosa.

Peña AS, Bouma G. Lokale versus systemische toediening. Corticosteroiden bij chronische darmontstekingen. *Pharm Weekbl* 2000;135(35):1309-1313.

Trefwoorden

Budesonide
Colitis ulcerosa
Glucocorticosteroiden
Mesalazine
Toediening, lokaal
Toediening, oraal
Ziekte van Crohn

Samenvatting

Bij de behandeling van ernstige ulceratieve pancolitis en de ziekte van Crohn van het ileo-colon zijn orale glucocorticoiden nog steeds de eerste keus, maar de systemische bijwerkingen belemmeren de therapie. Budesonide heeft een verbetering in de therapeutische index van de klassieke glucocorticosteroiden bereikt door een chemische aanpassing van de kern van het steroidemolecuul en een systeem voor doelgerichte afgifte. Dit heeft geresulteerd in een hoge lokale activiteit en een lage systemische activiteit, doordat 90% bij de eerste passage in de lever wordt geïnactiveerd. Er zijn verschillende geneesmiddelen ontwikkeld die het actieve bestanddeel in het ileum en het proximale colon deponeren. Deze medicamenten, in combinatie met een andere lokale therapie, hebben bij geringe tot matige ontstekingen van de dunne en dikke darm geresulteerd in een effectieve behandeling met minder bijwerkingen.

Aanvaard juli 2000.

Topical versus systemic administration. Corticosteroids for chronic inflammatory bowel diseases

Keywords

Administration, oral
Administration, topical
Budesonide
Colitis, ulcerative
Crohn disease
Glucocorticoids
Mesalazine

Abstract

Oral glucocorticoids are the treatment of choice for active moderate to severe ulcerative pancolitis and ileo-colonic Crohn's disease, but their systemic side effects hamper therapeutic application. Budesonide has improved the therapeutic index of classic glucocorticoids by a chemical modification of the steroid nucleus and a drug delivery system that targets the bowel wall. This has resulted in high topical anti-inflammatory activity but low systemic activity because of extensive hepatic metabolism (90%). Several drug formulations have been developed which release the active compounds in the ileum and the proximal colon. Formulations for topical use have also been developed. The combination of these formulations permits effective control of mild to moderate inflammation of the small and large intestine and produce fewer side effects.

Correspondentie kan worden gericht aan prof. dr. A.S. Peña, Laboratorium Gastro-intestinale Immunogenetica, Vrije Universiteit, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam, e-mail as.pena@azvu.nl.

NANA BIES (34) IS BLIJ MET HAAR STOMA

“Vanaf mijn kinderleeftijd zat ik regelmatig onder de teerzalf vanwege hevige huidallergie”, zo vertelt Nanna Bies (34), woonachtig in Doorn. Ze werkt vier kilometer verderop in Driebergen-Rijsenburg, waar ze al ongeveer 12 jaar bij de gemeente in dienst is. De laatste zeven jaar als bestuurssecretaresse bij de burgemeester, waar ze veel organisatorisch en representatief werk verricht. “Mijn hele lagereschooltijd heb ik niet kunnen sporten of zwemmen omdat ik heel vaak last van constitutioneel eczeem had. Met huidtests ontdekte ik later dat ik overgevoelig ben voor allerlei voedselbestanddelen, zoals voor koemelk, voor vrijwel al het fruit, voor allerlei groenten en ook voor tarwe en ga zo maar door. Achteraf gezien weet ik nu ook waarom ik toen altijd veel last van mijn darmen had. Als ik gegeten had, zat ik meteen daarna langdurig en veelvuldig op het toilet. Ik heb heel lang gedacht dat dat normaal is, maar dat is dus niet zo. Voor de huidallergieën werd ik regelmatig door de huidarts behandeld en voor de astma door de longarts. Maar voor de darmproblemen was in feite geen aandacht. Ja, dat is best verbazend, want als je het Crohn-boekje van Margo van Hummel leest, dan zie je dat alle verschijnselen die ik ooit heb gehad, zoals grote bulten op mijn benen en armen of de problemen met de botten en de gewrichten, perfect passen in het plaatje van een patiënt met de ziekte van Crohn. Het heeft dus heel lang voortgesudderd voordat duidelijk werd wat er met mijn darmen mis was. Pas vijf jaar geleden – ik was toen al 29 – kwam er duidelijkheid. Dat kwam doordat ik gedurende een periode van vijf maanden vrijwel niet had kunnen eten, ik kreeg er niets meer in. Alles wat ik at kwam er weer uit, zelfs een kopje thee of een stukje komkommer, zo misselijk werd ik ervan. Via de huisarts belandde ik uiteindelijk in het ziekenhuis, waar geconstateerd werd dat het ging om een vrijwel volledige afsluiting van de dikke darm.”



Budesonide in capsule (Entocort®) wordt met vergelijkbare snelheid in de systemische circulatie opgenomen als budesonide in een rectale oplossing [20]. De hoge intrinsieke anti-inflammatoire potentie door de lokale afgifte en de uitgebreide inactivatie (tot 90% bij de eerste passage door de lever) bieden een goede verhouding tussen effectiviteit en bijwerkingen. De capsules lossen op in de maag waar de ‘enteric-coated micropellets’ (figuur 2) vrijkomen. De ‘enteric coating’ lost op bij een pH boven 5,5, waarna het budesonide geleidelijk wordt afgegeven tijdens de passage door de dunne darm en het colon ascendens. In Nederland zijn Entocort capsules sinds 1996 geregistreerd en dit corticosteroïde wordt sinds februari 1999 vergoed door de zorgverzekeraars. Deze capsules zijn de eerste glucocorticosteroïden die algemeen worden gebruikt voor de lokale behandeling van de ziekte van Crohn. In andere landen was ook Budenofalk® (Falk Duitsland) verkrijgbaar (figuur 3). Vanaf 1 augustus 2000 is Budenofalk ook in Nederland verkrijgbaar en wordt het volledig vergoed. Alhoewel tot op heden geen vergelijkende farmacokinetische studies van Entocort en Budenofalk zijn gepubliceerd, lijkt het dat met het laatstgenoemde preparaat het distale colon beter bereikt wordt.

Entocort capsules (9 mg per dag) zijn effectief in het bereiken van een remissie bij patiënten met actieve ziekte van Crohn van het ileum en het proximale colon [21-23]. Kort geleden is aangetoond dat bij patiënten met actieve ziekte van Crohn van het ileum, het colon ascendens of beide, een gecontroleerde afgifte van

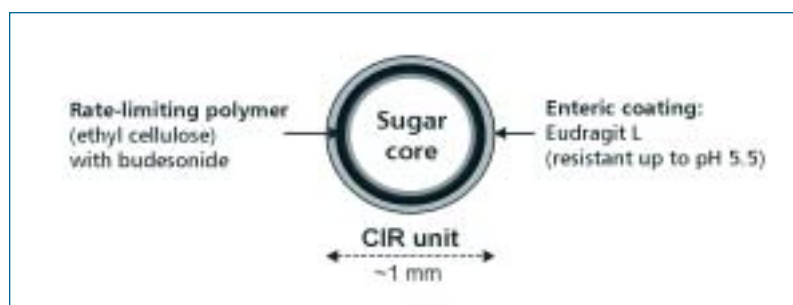
budesonide effectiever was in het totstandbrengen van een remissie dan een langzame afgifte van mesalazine [24].

Budesonide dat specifiek in het colon wordt afgegeven, kan gebruikt worden bij de behandeling van colitis ulcerosa. De orale ‘colonic controlled-release formulation’ (CCR) lijkt qua behandelingsresultaat bij actieve colitis ulcerosa dat van prednison te benaderen, doch zonder de suppressie van de hydrocortison-plasmaspiegels en met minder bijwerkingen [25]. Een recente studie in Nederland met capsules Budenofalk 3 mg, leverde bemoedigende resultaten maar verder onderzoek is noodzakelijk [26]. Meer informatie over de farmacokinetische eigenschappen van preparaten met gerichte afgifte in het ileum dan wel in het colon is noodzakelijk.

Wat het management op lange termijn betreft, kan worden gesteld dat lokaal werkende glucocorticosteroïden, net zoals de gewoonlijk systemisch toegepaste glucocorticosteroïden, niet effectief zijn →

Figuur 2

‘Enteric-coated micropellet’ voor lokale afgifte van budesonide in de darm. De ‘enteric coating’ beschermt tegen maagsap; de daaronder liggende polymeerlaag reguleert de afgiftesnelheid in de darm (Entocort®)



De drijfveer

De behandeling van CIDZ is tot op heden symptomatisch (ontstekingsremmende medicatie of chirurgie). Een beter inzicht in de processen en genen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de ziekte, kan uiteindelijk leiden tot de ontwikkeling van een meer specifieke behandelingsstrategie of zelfs genezing.

Figuur 3

'Enteric-coated micropellet' die vanwege het gebruik van verschillende soorten Eudragit stabiel is tot pH 6.4. Hierdoor wordt bereikt dat geleidelijke afgifte van budesonide plaatsvindt in het traject van distaal ileum tot en met het colon ascendens (Budenofalk®)

bij het handhaven van de remissie van de ziekte van Crohn of het voorkomen van een exacerbatie na resectie van het aangedane segment. Wel is aangetoond dat een onderhoudsbehandeling met Entocort capsules 6 mg eenmaal daags in het eerste behandelingsjaar, de periode van remissie bij de ziekte van Crohn verlengde ten opzichte van placebo [27].

Oraal budesonide (Entocort 6 mg eenmaal daags) bood geen voordeel bij de preventie van endoscopische exacerbaties na de resectie van het ileo-coecale fibrostenotische segment, maar verminderde wel het aantal exacerbaties bij patiënten die geopereerd waren wegens activiteit van de ziekte dan wel ontsteking [28].

Systemische blootstelling en metabolisme

De systemische beschikbaarheid van budesonide na orale toediening is laag en bedraagt ongeveer 10% bij gezonde vrijwilligers en bij de meeste patiënten met de ziekte van Crohn. Dit komt door de sterke inactivatie bij de eerste passage door de lever. Met een dosering van 9 mg oraal eenmaal daags is na 8 weken bij een aantal patiënten met de ziekte van Crohn wel in verschillende studies een significante suppressie van hydrocortison geobserveerd. Verdere studies zijn nodig om de volledige betekenis van deze suppressie te evalueren.

Indicaties

Op grond van de farmacokinetiek en het geringe aantal bijwerkingen is oraal budesonide de eerste optie bij de behandeling van milde tot matige gevallen van ileo-coecale ziekte van Crohn en bij patiënten die eerder steroïdegerelateerde bijwerkingen hebben ondervonden. Gegevens over de kosteneffectiviteit van lokale glucocorticosteroiden worden thans verzameld.

Budesonide is tevens de eerste keus bij steroïdeafhankelijke patiënten met ileo-coecale ziekte van Crohn, aangezien een aanzienlijk aantal patiënten voor lange tijd glucocorticosteroiden gebruiken en deze patiëntengroep zonder meer beschouwd kan worden als 'steroïdeafhankelijk'. Het gunstige therapeutische effect van systemische corticosteroiden wordt echter vaak tenietgedaan door de daarmee gepaard gaande bijwerkingen, die de kwaliteit van leven van de patiënten aantasten [29]. Lokaal werkende gluco-

corticosteroiden zijn – evenmin als de gebruikelijke, systemisch toegepaste glucocorticosteroiden – niet effectief in de handhaving van de remissie van de ziekte van Crohn of het voorkomen van een exacerbatie na resectie van het ontstoken segment [30]. Zoals eerder vermeld, kan budesonide mogelijk nuttig zijn bij patiënten die een chirurgische behandeling hebben ondergaan in verband met de ziekteactiviteit en bij het uitstellen en vertragen van een exacerbatie van de ziekte van Crohn.

Toekomst

Momenteel wordt onderzocht of budesonide gebruikt kan worden in de vorm van de zogenoemde 'pulse therapy', hetgeen betekent dat budesonide alleen wordt voorgeschreven wanneer de ziekteactiviteit toeneemt. Een recente studie laat zien dat budesonide een goede en effectieve vervanger kan zijn van de onderhoudstherapie met prednison, de zogenoemde 'switch therapy' [31]. Ondanks het hoge 'first pass'-metabolisme in de lever (>90%) bij gezonde mensen, heeft men waargenomen dat enkele patiënten met de ziekte van Crohn bij een dosering van 9 mg budesonide eenmaal daags een significante depressie van de hydrocortisonspiegels in het plasma bleken te hebben.

Structuurveranderingen in het budesonidemolecuul resulteerden in een hoge receptoraffiniteit en een bijna complete 'first pass'-inactivatie in de lever [32]. Het is te verwachten dat het budesonide-analoog D5519, dat de twee verbeterde eigenschappen in de farmacokinetiek bevat, verhoogde effectiviteit en minder bijwerkingen zal hebben dan budesonide.

Om de 'targeting' van budesonide in het colon te verbeteren, zijn recent azopolymeer-gecoate budesonidepellets ontwikkeld. Deze pellets zijn tot nu toe alleen in diersystemen getest [33].

Het is duidelijk dat de ontwikkeling van budesonide een waardevol aandeel heeft geleverd aan de behandeling van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa en in het algemeen bij de 'targeting' van glucocorticosteroiden naar specifieke locaties van de tractus digestivus ●

LITERATUUR

- 1 Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77(4 Pt 2):847-69.
- 2 Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66.
- 3 Elitsur Y, Lichtman SN, Neace C, et al. Immunosuppressive effect of budesonide on human lamina propria lymphocytes. *Immunopharmacology* 1998;38:279-85.
- 4 Palmen MJ, Dieleman LA, Soesatyo M, et al. Effects of local budesonide treatment on the cell-mediated immune response in acute and relapsing colitis in rats. *Dis Dis Sci* 1998;43:2518-25.
- 5 Spencer CM, McTavish D. Budesonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammatory bowel disease. *Drugs* 1995;50:854-72.
- 6 Edsbacker S, Andersson P, Lindberg C, et al. Metabolic acetal splitting of budesonide. A novel inactivation pathway for topical glucocorticoids. *Drug Metab Dispos* 1987;15:412-7.
- 7 Brattsand R. Overview of newer glucocorticosteroid preparations for inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1990;4:407-14.



- 8 Löfberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, et al. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:623-9; erratum 1995;9:213.
- 9 Lémann M, Galian A, Rutgeerts P, et al. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:557-62.
- 10 Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide enema study group. *Gastroenterology* 1998;115:525-32.
- 11 Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-81.
- 12 Stolk LM, Gerrits M, Wiltink EH, et al. Formulation and stability of a beclomethasone dipropionate enema. *Pharm Weekbl Sci* 1989;11:20-2.
- 13 Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:549-53.
- 14 D'Arienzo A, Manguso F, Castiglione GN, et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) enemas combined with oral 5-ASA (2.4 g) in the treatment of ulcerative colitis not responsive to oral 5-ASA alone. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:254-7.
- 15 Larochelle P, Du Souich P, Bolte E, et al. Tixocortol pivalate, a corticosteroid with no systemic glucocorticoid effect after oral, intrarectal, and intranasal application. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:343-50.
- 16 Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enemas (BUD) versus oral metronidazole (MTZ) in pouchitis. A double-blind double-dummy controlled trial. [Abstract]. *Gastroenterology* 2000;118:Abstract 4850: A874..
- 17 Angus P, Snook JA, Reid M, et al. Oral fluticasone propionate in active distal ulcerative colitis. *Gut* 1992;33:711-4.
- 18 Edsbacker S, Andersson P. Beclomethasone vs budesonide [brief]. *Br J Clin Pract* 1994;48:112.
- 19 Andersson P, Brattsand R, Dahlstrom K, et al. Oral availability of fluticasone propionate [brief]. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:135-6.
- 20 Dahlström K, Edsbacker S, Kallen A. Rectal pharmacokinetics of budesonide. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:293-8.
- 21 Löfberg R, Danielsson A, Salde L. Oral budesonide in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:611-6.
- 22 Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:836-41.
- 23 Campieri M, Ferguson A, Doe W, et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997;41:209-214.
- 24 Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:370-4.
- 25 Löfberg R, Danielsson A, Suhr O, et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996;110:1713-8.
- 26 Kolkman JJ, Möllmann HW, Möllmann A, et al. Beneficial effect of oral budesonide for distal ulcerative colitis: a comparative study of Budenofalk® 3 mg tid vs 9 mg od. [Abstract]. *Gastroenterology* 2000;118:Abstract 4172:A779.
- 27 Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1996;110:45-51.
- 28 Hellers G, Cortot A, Jewell D, et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1999;116:294-300.
- 29 Hanauer SB, Stathopoulos G. Risk-benefit assessment of drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 1991;6:192-219.
- 30 Ewe K, Bottger T, Buhr HJ, et al. Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:277-82.
- 31 Cortot A, Colombel JF, Rutgeerts P, et al. Switch from systemic steroids to budesonide controlled ileal release in steroid-dependent patients with Crohn's disease. *Gut*. Ter perse.
- 32 Thalén BA, Axelsson BI, Andersson PH, et al. 6 alpha-Fluoro- and 6 alpha,9 alpha-difluoro-11 beta,21-dihydroxy-16 alpha,17 alpha-propylmethylenedioxypregn-4-ene-3,20-dione: synthesis and evaluation of activity and kinetics of their C-22 epimers. *Steroids* 1998;63:37-43.
- 33 Tozaki H, Fujita T, Komoike J, et al. Colon-specific delivery of budesonide with azopolymer-coated pellets: therapeutic effects of budesonide with a novel dosage form against 2,4,6-trinitrobenzenesulphonic acid-induced colitis in rats. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:257-61.



NANA BIES (34) IS BLIJ MET HAAR STOMA

"Nadat in het ziekenhuis was vastgesteld dat het om een dikkedarmafsluiting ging als gevolg van de ziekte van Crohn, ben ik daar gebleven om te kuren en aan te sterken, want er moest toch geopereerd worden. Uiteindelijk is er een stuk dikke darm van 40 cm weggehaald. Daarna ging het eigenlijk best wel weer goed met mij. Ik kwam weer aan en dat was wel nodig ook. Vlak voor de operatie woog ik nog maar 59 kilo; bij een lengte van 1,75 m is dat heel erg weinig. Ik kon eindelijk ook weer eens bruin brood eten. Het jaar daarop kreeg ik te maken met allerlei fistels die in mijn linkerbil opdoken. De eerste was een groot abces dat doorbrak. Uiteindelijk had ik twaalf fistels, die voortdurend lekten. Erg lastig, maar vooral heel pijnlijk. Zitten was heel erg moeilijk, fietsen vrijwel onmogelijk. Op eigen initiatief heb ik toen de gastro-enteroloog gevraagd of ik geen stoma kon krijgen, want de situatie was nauwelijks nog te harden. Die vond dat maar onzin, hij vond mij daarvoor nog veel te jong. Waarop ik zei dat ik mijzelf veel te oud vond voor luiers. Via andere wegen ben ik toch weer bij de chirurg van het jaar daarvoor terechtgekomen en heb hem het probleem voorgelegd. Hij had gelukkig wél alle begrip voor mijn wens. Hij zag ook wel dat twaalf lekkende en uiterst pijnlijke fistels geen pretje zijn. Dus het werd weer opereren. Het rectum werd niet weggehaald, dus in principe zou het stoma nog teruggelegd kunnen worden, maar daar kies ik niet voor. Want ik had altijd nog het probleem dat als ik gegeten had, de darmen meteen daarop reageerden en ik naar het toilet moest. Met de stoma had ik daar dus geen last meer van. De fistels zijn nu allemaal dichtgegroeid. Alleen met harde zittingen op stoelen en met fietsen, heb ik er nog weleens last van. Luiers heb ik gelukkig niet meer nodig."

