

Corticosteroiden zonder bijwerkingen

Corticosteroiden zijn onmisbaar voor de behandeling van Crohn en colitis. Helaas kennen we ook de lange lijst bijwerkingen, die deze medicijnen kunnen geven. Er wordt veel onderzoek gedaan naar corticosteroiden, die een lokaal effect hebben, maar niet of nauwelijks in het bloed komen, zodat ze veel minder bijwerkingen veroorzaken. Over de "nieuwe" corticosteroiden.

Dr. J.C. Koningsberger*

In het maartnummer 1993 van "Crohniek" schetste ik een aantal nieuwe ontwikkelingen op het gebied van onderzoek en behandeling van het chronisch inflammatoire darmlijden (M. Crohn en colitis ulcerosa). Hieruit mocht blijken dat het afweersysteem in de darm zich in een sterk toenemende wetenschappelijke belangstelling kan verheugen. Deze geavanceerde research zal naar verwachting nieuwe therapieën opleveren, die specifiek op het darm-immuunsysteem van de (individuele) patiënt zijn toegesneden (b.v. monoklonale antistoffen). Echter, op korte termijn mogen we hier nog geen therapeutische doorbraak verwachten en zal de winst voor de patiënten vooral liggen in de verbetering van specifieke ontstekingsremmers.

Los van het feit of we de oorzaak (antigeen) van een chronische ontsteking kennen, weten we dat bij allerlei ziekten aan de darmen (Crohn, colitis ulcerosa), de longen (astmatische bronchitis), de gewrichten (reumatoïde artritis), de bloedvaten (auto-immuun vasculitis) en de huid, etc., etc., een mengeling van witte bloedcellen het betreffende weefsel binnendringen en allerlei stoffen uitscheiden (cytokines, chemotactische factoren en zuurstofradicalen) waardoor de ontstekingsreactie toeneemt. Al deze aandoeningen worden, los van de oorzaak, gekenmerkt door dit gemeenschappelijk mechanisme van ontsteking. Dus, als een ontsteking eenmaal begonnen is, wordt schade toegebracht aan het weefsel via dit universele mechanisme en zijn de symptomen van de patiënt afhankelijk van het specifieke weefsel, dat is aangedaan.

Oorzakelijke therapie is voor de chronische darmontstekingen op dit moment nog toekomstmuziek. Maar de specifieke remming van dit universele mechanisme van ontsteking kennen we al vele jaren (b.v. 5-ASA en prednison). Gelukkig wordt deze therapievorm, via het verkennen van steeds nieuwe invalshoeken, continu verbeterd en uitgebreid.

"Oude" corticosteroiden

Het lichaam reageert op lichamelijke stress (b.v. ontsteking) met de productie van cortisol door de bijnieren, dat een belangrijk anti-ontstekings-effect op het lichaam uitoefent. Corticosteroid hormonen, als prednison en prednisolon, zijn een synthetische variant van het

lichaamseigen cortisol en hebben ook een krachtig ontstekingsremmend effect. Hoe ze dit effect uitoefenen is niet in detail bekend, maar waarschijnlijk grijpen ze op meerdere plaatsen in het universeel ontstekingsmechanisme aan. Via binding aan de glucocorticoid receptor (bindingsplaats) op ontstekingscellen onderdrukken corticosteroiden de vorming van allerlei stoffen (b.v. cytokines en chemotactische factoren), die de ontstekingsreactie stimuleren.

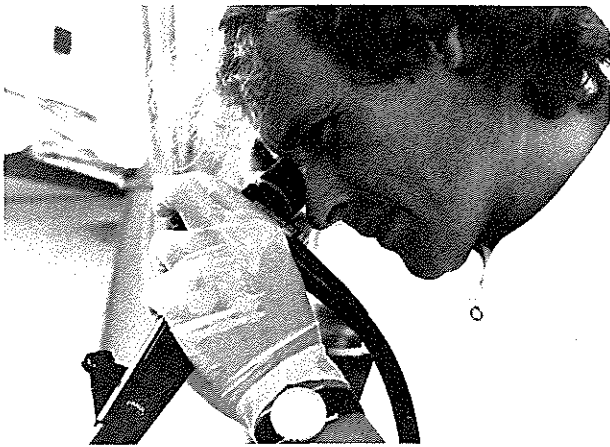
Corticosteroiden hebben al meer dan 40 jaar hun werkzaamheid bewezen bij de behandeling van chronische darmontstekingen. Met name bij opvlammingsen en ernstige, onrustige ontsteking is het de therapie van keuze. Helaas hebben corticosteroiden, wanneer door de mond ingenomen, ook vervelende bijwerkingen. Al snel kan, bij wat hogere doseringen, het gezicht een boller, pafferig aspect krijgen. De zouthuishouding kan veranderen en de bloeddruk oplopen. Niet zelden treden overgevoelighedsreacties op, neemt de eetlust toe en soms kan de stemming beïnvloed worden. Door de onderdrukking van het afweersysteem, kan de vatbaarheid voor bepaalde infecties (b.v. schimmels) toenemen. Langdurig gebruik kan aanleiding geven tot verhoogde oogbol druk en ontkalking van het skelet. De suikerstofwisseling kan nadelig beïnvloed worden en soms zelfs (tijdelijk) suikerziekte veroorzaken. Deze bijwerkingen hangen vaak samen met de gelijkenis tussen corticosteroiden en het lichaamseigen cortisol. Door deze gelijkenis denkt de bijnier bovendien dat hij geen cortisol hormoon meer hoeft te maken, wordt lui, en kan zelfs, als dat in een stress-situatie nodig is, niet voldoende cortisol meer maken. Acuut staken van langdurig prednison gebruik is dus gevaarlijk, omdat de bijnier dit tekort niet direkt kan opvangen.

Onmisbaar

Ondanks de voor de patiënt ogenschijnlijk lange lijst bijwerkingen, zijn de corticosteroiden onmisbaar voor de behandeling van Crohn en colitis. Dankzij de corticosteroiden is het aantal ernstige colitis ulcerosa-gevallen, die dodelijk aflopen, met meer dan 30% gedaald tot onder de 1%.

De dermatologen lieten zien dat corticosteroiden, wanneer ze in zalf op de huid werden aangebracht, zeer effectief konden zijn tegen chronische ontstekingen van de huid, zonder dat hierbij de schadelijke bijwer-

*Dr. J.C. Koningsberger is als gastro-enteroloog verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Utrecht.



Dr. J.C. Koningsberger, gastro-enteroloog

kingen optraden. Dit was voor de Britse arts Truelove in 1953 aanleiding om de corticosteroiden in clysmavorm te gaan toedienen aan patiënten met colitis ulcerosa, met een onomstotelijk heilzaam effect op de symptomen en de endoscopische ernst van de colitis. Vergelijkbaar is de lokale toediening van corticosteroiden met verstuivers in de luchtwegen van astmapatiënten. De hoop van Truelove dat door de lokale toediening de bijwerkingen van de baan zouden zijn bleek ongegrond. Uit latere studies bleek namelijk dat toch aanzienlijke hoeveelheden corticosteroiden via de darm kunnen worden opgenomen in het bloed. Alhoewel hierin grote verschillen bestaan tussen patiënten, is bij sommigen de opname vanuit een clyσμα zelfs even groot als wanneer dezelfde hoeveelheid corticosteroid in een pil wordt genomen.

"Nieuwe" corticosteroiden

De studies gaven aanleiding tot het ontwikkelen van corticosteroiden, die wél een goed lokaal effect sorteren, maar niet of nauwelijks in het bloed beschikbaar komen en dus veel minder bijwerkingen veroorzaken. Met name het astma-onderzoek heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de ontwikkeling en produktie van dergelijke corticosteroiden, die, wanneer ze lokaal worden toegediend, een geringe biologische beschikbaarheid in het bloed hebben, maar wel goed binden aan de glucocorticosteroid receptor (bindingsplaats) op de ontstekingscellen. Een aantal van deze steroïden is niet gepatenteerd of het patent is inmiddels verlopen. Hierdoor zijn deze stoffen (b.v. beclomethason) relatief goedkoop in clysmavorm te leveren door de apotheek. Wel moet nauwkeurig worden toegezien op de oplosbaarheid, stabiliteit en houdbaarheid van dit clyσμα, waardoor het vaak noodzakelijk is om het droge corticosteroid en het oplosmiddel vlak voor gebruik tot een clyσμα te mengen.

Een tweetal corticosteroid clysmata, met weinig bijwerkingen door een geringe biologische beschikbaarheid in bloed tengevolge van snelle omzetting in de lever, wordt momenteel door de farmaceutische industrie op de markt gebracht. Op deze stoffen rust momenteel nog een patent, hetgeen als nadeel heeft dat dit in de prijs doorberekend wordt en de clysmata duur maakt. Beiden worden gelukkig volledig door het ziekenfonds vergoed. Voordeel is dat het economisch belang de

desbetreffende industrie dwingt uitvoerig onderzoek naar de therapeutische werking en bijwerkingen van deze stoffen in het darmkanaal te doen. Uiteindelijk zijn goed geteste medicijnen natuurlijk in het belang van de patiënten.

Rectovalone[®], met als werkzaam bestanddeel tixocortol pivalaat, is sedert twee jaar in Nederland geregistreerd voor colitis ulcerosa in het laatste gedeelte van het maagdarmkanaal. Het wordt op de markt gebracht door de firma Byk en er bestond voorheen al ervaring mee in de behandeling van allergische neusontstekingen.

In september 1993 werd door de firma ASTRA het Entocort[®] knijpclyσμα op de markt gebracht, met als werkzaam bestanddeel budesonide, waarmee uitvoerige ervaring werd opgedaan bij de behandeling van astma. Ook hiervoor geldt dat een tablet budesonide vlak voor gebruik met het oplosmiddel moet worden vermengd in verband met de stabiliteit en houdbaarheid.

Zowel Rectovalone[®] als Entocort[®] worden geleverd in een patiëntvriendelijk, polyethyleen knijpclyσμα met een zachte, buigbare rectumcanule om inwendige beschadiging te voorkomen.

Bij de behandeling van actieve colitis ulcerosa in het laatste gedeelte van het darmkanaal blijken beclomethason, tixocortol en budesonide tenminste even effectief als hydrocortison clysmata en mesalazine clyσμα (5-ASA). Zowel van beclomethason, als van tixocortol en budesonide, is gerapporteerd dat ze voornamelijk *lokaal* hun effect op het ontstoken darmslijmvlies uitoefenen en de plasma cortisol spiegel niet aantoonbaar beïnvloeden. Van beclomethason is desondanks bekend dat het helaas wel aanleiding kan geven tot bepaalde bijwerkingen van corticosteroiden (b.v. het bolle, pufferige gezicht).

Momenteel zijn nog vele studies met tixocortol en budesonide aan de gang, waarin deze vergeleken worden met placebo (een "geneesmiddel" waar geen werkzaam bestanddeel inzit) en met corticosteroiden die wél het cortisol gehalte in bloed beïnvloeden. Een Scandinavische studie, die budesonide clysmata (2 mg/100 ml) vergeleek met prednisolon clysmata (25 mg/100 ml), liet geen verschil zien tussen de groepen voor wat betreft de endoscopische verbetering van de ontsteking na 2, 4 en 8 weken en het percentage genezing (remissie=tijdelijke genezing) na 8 weken. Echter, bij de budesonide groep was het cortisol gehalte in bloed onveranderd, in tegenstelling tot de prednisolon groep, waarin het cortisol met 50% afnam. Dit is het gevolg van de snelle afbraak van budesonide door de lever, waardoor maar 10-15% biologisch actief is in het bloed.

Alhoewel de wetenschappelijk discussie onder gastroenterologen, of juist de grotere biologische beschikbaarheid van de "oude" corticosteroiden in bloed niet bijdraagt aan de genezing, nog zeker niet gesloten is, kunnen we toch stellen dat Rectovalone[®] en Entocort[®] duidelijke voordelen inbrengen in het therapeutisch arsenaal, dat ons thans ter beschikking staat voor colitis ulcerosa. Welk behandelingsschema uiteindelijk gekozen wordt, hangt af van de samenspraak tussen arts en patiënt en de wederzijdse ervaringen en inzichten. Van belang is hierbij zeker de ernst en lokalisatie van de ontsteking. Voor lokale ziekte van Crohn in het laatste stuk van de dikke darm, zijn deze "nieuwe" steroïden

nog onvoldoende in studies onderzocht en dus nog niet geregistreerd, alhoewel ook hier voor hen een plaats lijkt weggelegd.

De komende 3 jaar

Voor wat betreft de toekomst moet opgemerkt worden dat beide firma's, via een procédé van coating (Eudragit), tixocortol en budesonide geschikt trachten te maken voor inname door de mond, zodat deze corticosteroiden ook lokaal in hogere doseringen het laatste deel van de dunne darm en het hogerop gelegen tweederde deel van de dikke darm kunnen bereiken. In een Canadese studie in meerdere ziekenhuizen wordt Eudragit/budesonide vergeleken met placebo in de behandeling van patiënten met de ziekte van Crohn. Voorlopige resultaten laten na 8 weken budesonide een aanzienlijke verbetering zien bij ongeveer 50% van de patiënten, terwijl de bijwerkingen niet hoger lagen dan in de placebo groep.

Een grote studie in Europa bij 176 patiënten met de ziekte van Crohn vergeleek Eudragit/budesonide met prednisolon tabletten. De Crohn's disease activiteits-index verbeterde in beide groepen en na 10 weken werd een remissie bereikt bij 53% van de patiënten op

budesonide en 66% van de patiënten op prednisolon (deze uitkomsten ware statistisch niet verschillend). Echter, in de prednisolon groep was het bloed cortisol gehalte tweemaal verlaagd en het aantal bijwerkingen tweemaal verhoogd.

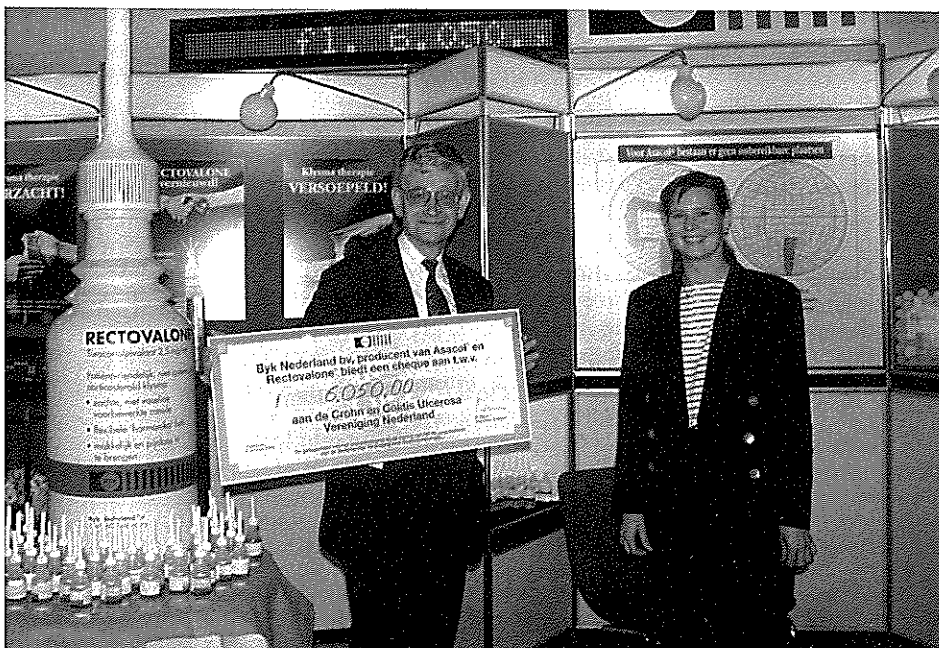
Alhoewel deze resultaten nog door meer studies gesteund moeten worden, zijn ze zeker veelbelovend. Heel belangrijk is natuurlijk de vraag of het langdurig gebruik van deze steroïden even veilig is als na 10 weken en of dit opvlammingen van de ziekte kan helpen voorkomen. Voor patiënten met regelmatige forse opvlammingen, danwel langdurige onrust van hun chronische darmontsteking, kunnen deze "corticosteroiden zonder bijwerkingen" een welkome aanvulling betekenen voor de therapeutische mogelijkheden. Een aantal patiënten moet nu zelfs nog geopereerd worden door de bijwerkingen van langdurig prednis(ol)ongebruik. Een dergelijke operatie zou in de toekomst uit- of misschien zelfs afgesteld kunnen worden, als deze "nieuwe" corticosteroiden, in capsules of in combinatie met clysmata, bewezen hebben dat ze de ontsteking tot rust kunnen brengen en houden.

Knijpen voor goed doel

Cheque voor Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging

Op het jaarlijkse gastro-enterologencongres te Veldhoven (op 7 en 8 oktober jl.) kreeg de voorzitter van onze vereniging, dhr. A. van der Zeijden, een cheque ter waarde van Fl. 6050,- van de firma Byk aangeboden. De aanleiding van Byk tot deze actie was het nieuwe patiënt-vriendelijke flesje van het clysmata Rectovalone®. Iedere keer als een arts op het congres een flesje van de nieuwe toedieningsvorm leeg kneep, leverde dit een bedrag van Fl. 25,00 op. Het aldus "bij elkaar gekne-

pen" bedrag wilde men ten goede laten komen aan de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland. Inmiddels is bekend dat de gift van de firma Byk aangewend zal worden voor de aanschaf van een van de modernste typen computer met laserprinter. De computer zal geïnstalleerd worden op het bureau in Breukelen en op deze manier de totale vereniging ten goede komen.



Het aanbieden van de cheque aan voorzitter A. van der Zeijden (l) door Marja Pronk, rayonmanager Byk Nederland