

## Corticoides de acción «local» en la enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Son eficaces? ¿Son realmente menos tóxicos?

Pilar Nos Mateu

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe. Valencia. España.  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBER-EHD).

Los corticoides se han utilizado ampliamente durante los últimos 50 años en el tratamiento de los brotes de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal. Su eficacia, que depende de sus efectos antiinflamatorios, está gravada por su toxicidad y ésta puede aparecer hasta en más de la mitad de los pacientes<sup>1</sup> e incluso se ha indicado que podría ser la causa de un aumento en la mortalidad de los pacientes tratados<sup>2</sup>. Los corticoides convencionales se administran por vía oral (prednisona, prednisolona), intravenosa (metilprednisolona, hidrocortisona) o intrarrectal (hemisuccinato o acetato de prednisolona), en este último caso para las formas distales de colitis ulcerosa. En cualquier vía de administración, incluso en la intrarrectal, es posible la aparición de efectos adversos y la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, con inhibición de la secreción de cortisol plasmático.

En los últimos años se han desarrollado nuevos esteroides que, administrados por vía oral, cumplen 2 requisitos deseables para disminuir la toxicidad de los corticoides convencionales: *a)* una potente acción local, y *b)* una disponibilidad sistémica escasa debido a un elevado metabolismo de primer paso<sup>3</sup>. La potencia de la acción local de un corticoide depende, entre otros, de su lugar de liberación, su absorción, su unión a proteínas, de la capacidad para atravesar la membrana celular, su afinidad de unión al receptor de corticoides, la actividad intrínseca de su molécula (el complejo fármaco-receptor debe ser capaz de producir una respuesta en la diana) y su tasa de transformación metabólica. La biodisponibilidad de un fármaco expresa la proporción de éste que pasa a la circulación sistémica. Los fármacos con un efecto o metabolismo de primer paso elevado tienen una extracción (aclaramiento) alto en la pared

**TABLA I. Características ideales de los nuevos corticoides de acción local**

Liberación en el lugar de la inflamación
Disolución óptima
Distribución en la mucosa adecuada
Retención intracelular adecuada
Ausencia de inactivación local
Inactivación sistémica importante

intestinal o en el hígado, con lo que su disponibilidad tras la administración oral es baja.

La finalidad de los corticoides de liberación local es ejercer su acción antiinflamatoria en la zona del intestino que está afectada, y este mecanismo hace que sean un ejemplo de lo que se ha denominado tratamiento dirigido. En la tabla I se expresan las características deseables para este tipo de fármacos. Los 3 corticoides de esta nueva generación propuestos para su uso en la enfermedad inflamatoria intestinal han sido el propionato de fluticasona, el dipropionato de beclometasona y la budesonida, aunque sólo se han comercializado los 2 últimos. En la figura 1 se expresan las características principales de cada uno de ellos y su formulación.

### BUDESONIDA

Es el corticoide de acción local del que se dispone de más evidencia para su uso en la enfermedad inflamatoria intestinal. También se comercializa su presentación en forma de enemas, para utilizarla en la colitis ulcerosa<sup>4</sup>. En esta revisión nos limitamos a la experiencia clínica con la vía de administración oral. Recientemente, se ha experimentado un nuevo preparado para su administración oral. Es un profármaco (budesonida-β-D-glucurónido) diseñado para su liberación en colon y que podría ser útil en la colitis ulcerosa<sup>5</sup>, pero donde hay más experiencia clínica con budesonida es en la enfermedad de Crohn. La bude-

Correspondencia: P. Nos Mateu.  
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: nos\_pil@gva.es

<p><b>Fluticasona propionato</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C-21 Thioester</li> <li>• Baja biodisponibilidad (5-15%)</li> <li>• Pobre absorción desde tracto intestinal</li> <li>• Alta actividad intrínseca</li> <li>• Rápida biotransformación hepática en metabolitos inactivos</li> <li>• ECC prometedores</li> <li>• No comercializado</li> </ul>	
<p><b>Beclometasona dipropionato</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Molécula muy lipofílica</li> <li>• Profármaco</li> <li>• Transformación local en forma activa: beclometasona monopropionato</li> <li>• 87% circula unido a la albúmina</li> <li>• Absorción sistémica baja</li> </ul>	
<p><b>Budesonida</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoide sintético no halogenado</li> <li>• Buena penetración en el tejido</li> <li>• Alta afinidad por el receptor corticóide</li> <li>• Eficientemente metabolizada en un primer paso hepático a metabolitos inactivos</li> <li>• 88% unida a proteínas</li> <li>• Biodisponibilidad muy baja (11%) comparado con hidrocortisona (55%) o prednisolona (80%)</li> </ul>	

Fig. 1. Principales características de los corticoides de acción local. ECC: ensayos clínicos controlados.

sonida se comercializa en España para su uso por vía oral en 2 formulaciones en las que el fármaco presenta una cubierta entérica y se libera bien dependiendo del pH, bien mediante un sistema controlado por tiempo de tránsito intestinal y colónico. En el primero de los casos, la preparación se disuelve a un pH > 6,4 y en el segundo, a un pH > 5,5. Los primeros estudios farmacocinéticos mostraron una absorción adecuada en ileón distal y en colon derecho, independiente de la ingesta, y un pico plasmático en la concentración de budesonida 6 h después de la administración<sup>6</sup>. Se ha asumido que 9 mg del fármaco equivalen a 40 mg de prednisona, aunque no hay datos que aclaren definitivamente este punto.

#### Enfermedad de Crohn. Eficacia clínica y efectos adversos de la budesonida en inducción de la remisión

Se han publicado 4 ensayos clínicos controlados en adultos que valoran la eficacia del fármaco en la inducción de la remisión, comparado con prednisolona<sup>7-10</sup> (tabla II). Obviamente, los estudios han incluido a pacientes con formas de localización ileal y/o con participación del colon ascendente. El metaanálisis de éstos no mostró diferencias significativas en su homogeneidad, valoración de la eficacia, efectos secundarios o alteración del cortisol plasmático<sup>11</sup>. La tasa de remisión clínica fue superior en los pacientes tratados con prednisolona (60%) que en los pacientes con budesonida (54%), aunque las diferencias

no fueron significativas (*odds ratio* [OR] = 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,54-1,06). Los efectos secundarios fueron más frecuentes en los pacientes tratados con prednisolona (62%) que en los tratados con budesonida (40%) (OR = 0,42; IC del 95%, 0,30-0,58). En el estudio de Rutgeerts et al<sup>7</sup>, los efectos secundarios aparecieron en el 33% de los pacientes del grupo tratado con budesonida frente al 54,5% del grupo tratado con prednisolona. En la serie de Gross et al<sup>8</sup>, en el 28,6 frente al 69,7%, y en la de Bar-Meier et al<sup>10</sup>, en el 30 frente al 14%. El estudio de Campieri et al<sup>9</sup> incluyó a 3 grupos de pacientes: *a*) budesonida 9 mg/día repartida en 2 dosis; *b*) budesonida 9 mg/día en una única dosis, y *c*) prednisolona 40 mg/día. Los últimos 2 grupos no presentaban diferencias en cuanto a eficacia y efectos secundarios. Al profundizar en el análisis, después de estratificar a los pacientes en función del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI, del inglés *Crohn's disease index activity*), la budesonida se mostraba más eficaz en los brotes moderados (CDAI = 150-300) y la prednisolona en los brotes con más actividad (CDAI > 300). En el metaanálisis no se incluyó al grupo que se trató con 9 mg/día de budesonida repartida en 2 dosis para no mermar la homogeneidad de los estudios, puesto que en los otros el fármaco se administraba en una dosis única. En los estudios que valoraron el efecto del tratamiento en los valores de cortisol plasmático, éstos fueron significativamente menores en el grupo tratado con prednisolona (62%) que en el tratado con budesonida (34%) (OR = 0,32; IC del

**TABLA II. Ensayos clínicos que comparan budesonida 9 mg/día con prednisolona en la enfermedad de Crohn activa**

Estudio	Método	Actividad	Intervenciones	Objetivo	Observaciones
Ruttgerts et al <sup>7</sup> , 1994	Aleatorizado, doble ciego, 8 semanas, n = 176	CDAI > 200	Budesonida frente a prednisolona 40 mg. Dos semanas y descenso	CDAI < 150	Valoración cortisol. Financiado por Astra Draco
Gross et al <sup>8</sup> , 1996	Aleatorizado, doble ciego, 8 semanas, n = 67	CDAI > 150	Budesonida frente a prednisolona 48 mg. Dos semanas y descenso	CDAI < 150 o disminución de 60 puntos si el CDAI inicial era > 210	
Campieri et al <sup>9</sup> , 1997	Aleatorizado, doble ciego, 8 semanas, n = 116	CDAI = 150-350	Budesonida frente a prednisolona 40 mg. Dos semanas y descenso	CDAI < 150 o disminución de 60 puntos si el CDAI inicial era > 210	En una tercera rama (n = 58) se valoró dosis de 4,5 g ( $\chi^2$ ) de budesonida. Valoración de cortisol. Test ACTH
Bar-Meier et al <sup>10</sup> , 1998	Aleatorizado, doble ciego, 8 semanas, n = 201	CDAI > 200	Budesonida frente a prednisolona 40 mg. Dos semanas y descenso	CDAI < 150	Valoración osteocalcina. Valoración de la calidad de vida (IBDQ y SF-36). Financiado por Astra Draco

ACTH: hormona adrenocorticotropa; CDAI: Crohn's disease activity index; IBDQ: *inflammatory bowel disease questionnaire*.

95%, 0,20-0,50), lo que indica una inhibición mayor de la función suprarrenal.

En un metaanálisis posterior, en el que se incluyó al grupo tratado con la dosis repartida en 2 tomas del estudio de Campieri et al<sup>9</sup>, y en otro estudio más, en el que el objetivo primario era la valoración del *turnover* óseo<sup>12</sup>, se concluyó que la budesonida era menos eficaz en la inducción de la remisión que los corticoides clásicos (riesgo relativo [RR] = 0,87; IC del 95%, 0,76-0,995)<sup>13</sup>. En este metaanálisis se observó que en el subgrupo de pacientes con actividad baja de la enfermedad, la eficacia es similar a los corticoides clásicos (RR = 0,91; IC del 95%, 0,77-1,07). La posibilidad de que un paciente con enfermedad de Crohn que reciba budesonida tenga un efecto adverso es un 35% menor que si recibe corticoides convencionales.

Finalmente, la revisión publicada más recientemente por la colaboración Cochrane<sup>14</sup> incluyó 4 de los estudios citados con anterioridad<sup>7-10</sup> y un ensayo clínico publicado posteriormente, realizado en niños<sup>15</sup>. En su metaanálisis, la budesonida fue inferior a los corticoides convencionales en la inducción de la remisión (OR = 0,69; IC del 95%, 0,51-0,95). El número necesario a tratar (NNT) para obtener un beneficio adicional fue de 12. En los comentarios de la revisión, se concluye que los corticoides convencionales son un poco más efectivos como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad de Crohn activa; sin embargo, hay más efectos adversos en estos pacientes que en los tratados con budesonida. Como implicaciones para la investigación, en esta revisión se indica que se necesita un análisis mejor de las implicaciones a largo plazo del tratamiento con budesonida, porque en los estudios valorados la duración del seguimiento es breve.

#### **Enfermedad de Crohn. Eficacia clínica y efectos adversos de la budesonida como tratamiento de mantenimiento**

La budesonida se ha comparado con placebo como tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn en

4 ensayos clínicos controlados<sup>16-19</sup> (tabla III). El análisis conjunto de estos estudios no mostró diferencias en cuanto al mantenimiento de la remisión entre los grupos que recibieron placebo y budesonida 3 mg/día (OR = 1,04; IC del 95%, 0,56-1,92) y budesonida 6 mg/día (OR = 0,91; IC del 95%, 0,59-1,39)<sup>11</sup>. Los efectos secundarios detectados en los 3 grupos fueron similares: 13% en el grupo placebo, 29% en el grupo de 3 mg de budesonida y 28% en el de 6 mg.

En el metaanálisis de la colaboración Cochrane, se excluyó el estudio de Gross et al<sup>19</sup> porque el fármaco administrado era con una formulación diferente, modificada por pH, y los autores argumentan que ello podría haber producido una falta de homogeneidad en el metaanálisis. Los resultados también concluyen que el fármaco no es eficaz en el mantenimiento de la remisión inducida mediante tratamiento farmacológico (RR = 0,89; IC del 95%, 0,70-1,11). El último metaanálisis publicado concluye que la budesonida 6 mg/día es eficaz para prolongar el período libre de recidiva y disminuir las tasas de recidiva a los 3-6 y 12 meses. El tiempo medio de recidiva fue de 268, 170 y 154 días para budesonida 6 mg, budesonida 3 mg y placebo, respectivamente<sup>20</sup>.

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico controlado que valora la eficacia de 6 frente a 9 mg en la prevención de la recidiva con la formulación de la liberación dependiente de pH<sup>21</sup>. Se incluyó a 157 pacientes y no se observaron diferencias significativas en la eficacia ni en los efectos adversos. Las tasas de recidiva al año (24% para 6 mg, 19% para 9 mg) son sorprendentemente bajas, quizás porque los pacientes incluidos tenían un curso evolutivo relativamente indolente, ya que no llevaban otros tratamientos concomitantes.

La budesonida también se ha valorado en la prevención de la recurrencia posquirúrgica en 2 ensayos clínicos controlados frente a placebo, en los que se ha utilizado la dosis de 6 mg/día<sup>22,23</sup>. En un análisis post hoc se indicó la posibilidad de una eficacia mayor en los pacientes en los que la indicación de la resección es la refractariedad al tratamiento y que son intervenidos en una situación de ac-

**TABLA III. Ensayos clínicos que comparan budesonida 3 y 6 mg/día con placebo en la prevención de la recidiva en la enfermedad de Crohn**

Estudio	Método	Pacientes	Intervenciones	Objetivo	Observaciones
Löfberg et al <sup>16</sup> , 1996	Aleatorizado, doble ciego, 3 grupos paralelos, 12 meses, n = 90	CDAI < 150. Localización ileal o ileocecal. Sin medicación concomitante	Budesonida 3 mg frente a budesonida 6 mg frente a placebo	CDAI > 150 con un incremento de 60 puntos respecto a la puntuación de entrada	Valoración cortisol. Test estimulación ACTH. Financiado por Astra Draco
Greenberg et al <sup>17</sup> , 1996	Aleatorizado, doble ciego, dosis-respuesta 12 meses, n = 105	CDAI < 150. Localización ileal o ileocecal. Sin medicación concomitante	Budesonida 3 mg frente a budesonida 6 mg frente a placebo	CDAI > 150 con un incremento de 60 puntos respecto a la puntuación de entrada	Valoración cortisol. Financiado por Astra Draco
Ferguson et al <sup>18</sup> , 1998	Aleatorizado, doble ciego, 3 grupos paralelos, 12 meses, n = 75	CDAI < 150. Localización ileal o ileocecal. Sin medicación concomitante	Budesonida 3 mg frente a budesonida 6 mg frente a placebo	CDAI > 150 con un incremento de 60 puntos respecto a la puntuación de entrada	Valoración cortisol. Test estimulación ACTH. Financiado por Astra Draco
Gross et al <sup>19</sup> , 1998	Aleatorizado, doble ciego, 2 grupos paralelos, 12 meses, n = 179	En remisión tras el estudio previo. Pueden recibir a la entrada 5-10 mg de prednisona	Budesonida 3 mg frente a placebo	CDAI > 150	Financiado por Falk Pharma

ACTH: hormona adrenocorticotropa; CDAI: *Crohn's disease activity index*.

tividad inflamatoria<sup>23</sup>. Esta observación se ha confirmado en el metaanálisis de ambos estudios<sup>24</sup>.

### Budesonida en la colitis ulcerosa

Los estudios en los que se ha evaluado la budesonida en la colitis ulcerosa han sido escasos. En el estudio que valoró el sistema de liberación en colon<sup>5</sup> se compararon 10 mg/día de budesonida con 40 mg/día de prednisolona administrados durante 9 semanas. La eficacia fue similar para ambos fármacos y el tratamiento con budesonida no producía ninguna alteración en los valores plasmáticos de cortisol. En el estudio endoscópico e histológico realizado, se indicaban ventajas para la prednisolona en la mejoría de lesiones en colon sigmoide, quizás por una liberación insuficiente de la budesonida de este nivel.

Los otros 2 estudios prospectivos han utilizado la budesonida de liberación dependiente de pH (liberación a pH > 6,4)<sup>25,26</sup>. Presentan el inconveniente de que han incluido a un número escaso de pacientes. En uno de los estudios se valoró la posibilidad de retirar los corticoides en situaciones de corticodependencia<sup>25</sup> y ello se logró en el 78% de los pacientes tratados con budesonida. En el otro estudio<sup>26</sup>, los pacientes recibieron durante 8 semanas una dosis única del fármaco (9 mg/día) o la misma dosis fraccionada en 3 tomas con el objeto de valorar qué posología podría presentar ventajas clínicas. La biodisponibilidad fue mayor para el primer grupo y la eficacia también, aunque los resultados eran muy preliminares, ya que el estudio sólo incluía a 15 pacientes.

### BECLOMETASONA

La beclometasona se comercializa en forma de enemas y tabletas. En su formulación para la administración oral, se

libera a un pH < 6, es decir, a lo largo del íleon distal y del colon. La formulación utilizada transporta el dipropionato de beclometasona mediante una cubierta de Eudragit L® gastrorresistente y un núcleo interno de metilcelulosa. El dipropionato de beclometasona es un profármaco cuyo principio activo (17-monopropionato de beclometasona) se libera gracias a las esterasas intestinales.

Hay 3 estudios publicados en los que se ha valorado la eficacia del fármaco en el tratamiento de la colitis ulcerosa, todos realizados en Italia<sup>27-29</sup>. En el primero de ellos<sup>27</sup>, no hubo diferencias entre 5 y 10 mg de budesonida y hubo una discreta ventaja en ambas ramas al compararlo con 1,6 g de mesalazina, especialmente en la mejoría endoscópica e histológica; el estudio no era doble ciego. Los mismos autores comparan la dosis de 5 mg/día frente a placebo en el único ensayo clínico controlado y doble ciego publicado, la rama tratada con beclometasona presentó una mejoría significativa en el índice de actividad clínico utilizado sin signos clínicos de alteración del eje hipotálamo-hipofisario<sup>28</sup>. Aunque hubo diferencias a favor del fármaco en cuanto a la remisión endoscópica (el 31 frente al 16%), no fueron estadísticamente significativas. En el último estudio, que no era doble ciego, las ventajas no llegaron a ser significativas en las formas extensas<sup>29</sup>. Hasta el momento no se han realizado estudios que valoren la eficacia del fármaco en la enfermedad de Crohn.

### FLUTICASONA

La fluticasona es un corticoide que se ensayó hace unos años en la colitis ulcerosa<sup>30,31</sup>. No está comercializado y los resultados de los 2 estudios que lo valoraron no fueron demasiado alentadores. En uno de ellos, se compararon 20 mg de fluticasona durante 4 semanas frente a pla-

cebo<sup>30</sup>, y en el otro también se compararon 20 mg del fármaco frente a 40 mg de prednisolona<sup>31</sup>. No hubo diferencias significativas frente a placebo en cuanto a mejoría clínica, endoscópica o histológica, y sí las hubo, a favor de prednisolona, en los mismos aspectos. Es cierto que el perfil de seguridad fue mejor con fluticasona, en cuanto a los valores de cortisol plasmático se refiere, pero probablemente la dosis utilizada podría ser demasiado baja para que se alcanzaran concentraciones terapéuticas en el colon.

En resumen, en la enfermedad de Crohn, la budesonida es discretamente inferior a la prednisolona en la inducción de la remisión, aunque sus efectos adversos son significativamente inferiores, con lo que es un fármaco adecuado para el tratamiento de los brotes leves o leves-moderados y en la localización ileal o ileocecal, y como tal se ha introducido en algunos algoritmos terapéuticos<sup>32</sup>. A las dosis valoradas, no parece eficaz como tratamiento de mantenimiento. Hacen falta más estudios que posicionen a la beclometasona en el tratamiento de la colitis ulcerosa, ya que no se ha comparado con los corticoides clásicos y hay escasa evidencia sobre sus ventajas en los salicilatos. La experiencia con fluticasona es aún menor y el fármaco no está comercializado.

#### Declaración de conflicto de intereses

La autora ha declarado haber participado en el último año de forma remunerada en reuniones, cursos de formación y otras actividades científicas o docentes patrocinadas por los siguientes laboratorios: Abbott, Almirall, Astra, Faes Farma y Schering Plough.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Rutgeerts PJ. Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15: 1515-25.
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:621-30.
- Campieri M. New steroids and new salicylates in inflammatory bowel disease: a critical appraisal. *Gut.* 2002;50 Suppl 3:III43-6.
- Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, Venturi A, Campieri M. Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;Suppl 4:13-9.
- Löfberg R, Danielsson A, Suhr O, Nilsson A, Schioler R, Nyberg A, et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1996;110:1713-8.
- Gross V. Oral pH-modified release budesonide for treatment of inflammatory bowel disease, collagenous and lymphocytic colitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:1257-65.
- Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994;331:842-5.
- Gross V, Andus T, Caesar I, Bischoff SC, Lochs H, Tromm A, et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:905-9.
- Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut.* 1997;41:209-14.
- Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, Abramovitch D, Sternberg A, Leichtmann G, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology.* 1998;115:835-40.
- Nos P, Hinojosa J, Gomollón F, Ponce J. Metaanálisis sobre la efectividad de la budesonida en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. *Med Clin (Barc).* 2001;116:47-53.
- D'Haens G, Verstraete A, Cheyens K, Aerden I, Bouillon R, Rutgeerts P. Bone turnover during short-term therapy with methylprednisolone or budesonide in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:419-24.
- Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WL, Tremaine T, Hofer T, Feagan BG. Systematic review: the effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1509-17.
- Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database System Rev.* 2005;4: CD000296.
- Escher JC; European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric IBD. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:47-54.
- Löfberg R, Rutgeerts P, Malchow H, Lamers C, Danielsson A, Olaison G, et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one-year study. *Gut.* 1996;39:82-6.
- Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, 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.
- Ferguson A, Campieri M, Doe W, Persson T, Nygard G. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease. Results of a 12-month study. Global Budesonide Study Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:175-83.
- Gross V, Andus T, Ecker KW, Raedler A, Loeschke K, Plauth M, et al. Low dose oral pH modified release budesonide for maintenance of steroid induced remission in Crohn's disease. The Budesonide Study Group. *Gut.* 1998;42:493-7.
- Sandborn WJ, Löfberg R, Feagan BG, Hanauer SB, Campieri M, Greenberg GR. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2005;100: 1780-7.
- De Jong DJ, Bac DJ, Tan G, de Boer SY, Grabowsky ILF, Jansen JBMJ. Maintenance treatment with budesonide 6 mg versus 9 mg once daily in patients with Crohn's disease in remission. *Neth J Med.* 2007;65:339-45.
- Ewe K, Böttger T, Buhr HJ, Ecker KW, Otto HF. 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.
- Hellers G, Cortot A, Jewell D, Leijonmarck CE, Löfberg R, Malchow H, et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology.* 1999;116:294-300.
- Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1419-28.
- Keller R, Stoll R, Foerster EC, Gutsche N, Domschke W. Oral budesonide therapy for steroid-dependent ulcerative colitis: a pilot trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11:1047-52.
- Kolkman JJ, Möllmann HW, Möllmann AC, Peña AS, Greinwald R, Tauschel HD. Evaluation of oral budesonide in the treatment of active distal ulcerative colitis. *Drugs Today (Barc).* 2004;40:589-601.
- Rizzello F, Gionchetti P, Galeazzi R, Novelli G, Valpiani D, D'Ariienzo A, et al. Oral beclomethasone dipropionate in patients with mild to moderate ulcerative colitis: a dose-finding study. *Adv Ther.* 2001;18:261-71.
- Rizzello F, Gionchetti P, D'Ariienzo A, Manguso F, Di Matteo G, Annese V, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the tre-

- atment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1109-16.
29. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, D'Arienzo A, D'Albasio G, Pitzalis M, et al. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of extensive and left-side active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1471-80.
30. Hawthorne AB, Record CO, Holdsworth CD, Giaffer MH, Burke DA, Keech ML, et al. Double blind trial of oral fluticasone propionate v prednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *Gut.* 1993;34:125-8.
31. Angus P, Snook JA, Reid M, Jewell DP. Oral fluticasone propionate in active distal ulcerative colitis. *Gut.* 1992;33:711-4.
32. Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:987-1003.