

Topische Therapie bei Colitis ulcerosa

Mesalazin ist die Standardtherapie bei leichter bis mässiger Erkrankungsaktivität

Die rektale topische Therapie ist Bestandteil einer leitliniengerechten Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa.

VOLKER GROSS

Die Colitis ulcerosa ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Dickdarmschleimhaut. Das Kolon ist in der Regel kontinuierlich von distal nach proximal befallen. Entsprechend der Ausdehnung der Entzündung unterscheidet man zwischen Patienten mit Proktitis (Befall auf das Rektum beschränkt), linksseitiger oder distaler Kolitis (Befall bis zur linken Flexur) oder ausgedehnter Kolitis (Befall über die linke Flexur hinaus). Histopathologisch liegt eine diffuse transmukosale chronische Entzündung in Kombination mit einer Störung der Kryptenarchitektur vor.

Die Prävalenz der Colitis ulcerosa wird auf 100 bis 200 Fälle pro 100 000 Einwohner geschätzt. Hauptmanifestationsalter ist das junge Erwachsenenalter; es gibt jedoch einen zweiten Erkrankungsgipfel im höheren Erwachsenenalter. Das Erkrankungsrisiko wird durch genetische Faktoren und Umweltfaktoren beeinflusst. Es wurden verschiedene Suszeptibilitätsgene identifiziert, ein dominantes Suszeptibilitätsgen wurde bisher jedoch nicht entdeckt. Ein hoher Hygienestan-

dard in der Kindheit erhöht das Erkrankungsrisiko. Rauchen sowie eine durchgeführte Appendektomie erniedrigen das Erkrankungsrisiko.

Symptome und Diagnostik

Leitsymptom der Colitis ulcerosa ist die typischerweise blutige Diarrhö. Zusätzlich können Bauchschmerzen und bei schwerer Erkrankung Fieber und Gewichtsverlust auftreten. Ferner können extraintestinale Manifestationen bestehen. Am häufigsten sind Gelenke, Haut, Augen sowie Leber und Gallenwege betroffen.

Wesentlicher Bestandteil der Diagnostik der Colitis ulcerosa ist die Ileokoloskopie mit Biopsie-Entnahme; es gibt jedoch keinen einzelnen Untersuchungsbefund, der als diagnostischer Goldstandard gilt. Die Diagnose setzt sich vielmehr aus klinischen Befunden, Laborbefunden, endoskopischen einschliesslich histopathologischen Befunden und Sonografiebefunden zusammen, eventuell ergänzt durch radiologische Befunde. Insbesondere bei Erstmanifestation einer blutigen Diarrhö sind andere Ursachen, zum Beispiel infektiöse Erkrankungen, auszuschliessen.

Therapieprinzipien

Die Therapie bei Colitis ulcerosa orientiert sich an der Ausdehnung und der Schwere der Entzündung. Bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa wird eine Therapie zur Remissionsinduktion durchgeführt. Nach erfolgreicher Behandlung des Entzündungsschubs besteht die Indikation zu einer remissionserhaltenden Therapie. Die Therapieprinzipien wurden in Leitlinien zusammengefasst, zum Beispiel in der Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation (1) oder in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (2). Die Wahl der Medikamente orientiert sich an der Schwere sowie der Ausdehnung der Entzündung.

Medikamente entsprechend der Krankheitsaktivität

Bei leicht bis mässig aktiver Colitis ulcerosa sind 5-Aminosalicylsäure (5-ASA, Mesalazin) enthaltende beziehungsweise freisetzende Präparate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin, Balsalazid) die Medikamente der ersten Wahl. 5-ASA weist ein breites Spektrum an antiinflammatorischen Eigenschaften auf, da es viele Schlüsselfaktoren der Entzündungskaskade sowie freie toxische Sauerstoffradikale hemmt. Während der Absorption im Darm wird 5-ASA bereits teilweise durch die in der Schleimhaut lokalisierte N-Acetyltransferase 1 in den inaktiven Metaboliten N-Ac-5-ASA umgewandelt. Während der ersten Leberpassage wird 5-ASA weiter acetyliert. Die

Merksätze

- ❖ Die leicht bis mässig aktive Proctitis ulcerosa sollte primär mit Mesalazinsuppositorien (1 g/Tag) behandelt werden. Mesalazinrektalschaum stellt eine Alternative dar.
- ❖ Die leicht bis mässig aktive distale Colitis ulcerosa sollte primär mit rektalem Mesalazin plus oralem Mesalazin (> 2 g/Tag) behandelt werden. Rektales Steroid/Budesonid ist bei mangelndem Ansprechen auf topisches Mesalazin oder bei Unverträglichkeit von topischem Mesalazin indiziert.
- ❖ Die leicht bis mässig aktive ausgedehnte Colitis ulcerosa sollte primär mit oralem Mesalazin (> 2 g/Tag) plus rektalem Mesalazin behandelt werden.
- ❖ Für die Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa wird Mesalazin in Abhängigkeit von der Erkrankungslokalisation oral und/oder rektal eingesetzt.



Abbildung 1: Verteilungsmuster der Colitis ulcerosa sowie Verteilung des Wirkstoffs aus Mesalazinsuppositorien und Mesalazinklysmen beziehungsweise -rektalschaum.

Metabolite werden renal ausgeschieden. Nicht absorbierte 5-ASA sowie N-Ac-5-ASA, die in das Darmlumen zurücksezerniert werden, werden über den Stuhl ausgeschieden. 5-ASA wirkt somit topisch vom Darmlumen her. Die Wirksamkeit der Substanz ist daher mit der lokalen Konzentration im Darm assoziiert. Mesalazin steht in verschiedenen oralen und rektalen Darreichungsformen zur Verfügung (3).

Bei nicht ausreichender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit von Mesalazin kommen Glukokortikoide zum Einsatz. Verfügbar sind zahlreiche systemisch wirkende orale Glukokortikoid-Präparate sowie rektale Präparate. Die rektalen Präparate enthalten entweder konventionelle Glukokortikoide (Hydrocortison, Betamethason) oder Budesonid. Budesonid wird rasch in der Leber metabolisiert und inaktiviert (First-pass-Effekt 90%), sodass es im Wesentlichen nur topisch wirkt. Im Vergleich zu systemisch wirkenden Glukokortikoiden führt Budesonid daher zu einer signifikanten Reduktion steroidassoziierter Nebenwirkungen (4).

Bei stark aktiver Colitis ulcerosa kommen primär systemisch wirkende Glukokortikoide, oral oder intravenös appliziert, zum Einsatz.

Bei steroidrefraktärem oder steroidabhängigem Verlauf werden Immunsuppressiva (Azathiopurin, 6-Mercaptopurin, Infliximab, Cyclosporin A, Tacrolimus) eingesetzt.

Medikamente der ersten Wahl zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa sind 5-Aminosalicylsäure (5-ASA, Mesalazin) enthaltende beziehungsweise freisetzende Präparate, die oral und/oder rektal eingesetzt werden können. Bei Versagen einer remissionserhaltenden Therapie mit Mesalazin stellen Thiopurine (Azathiopurin, 6-Mercaptopurin) die erste Therapiealternative dar. Bei Versagen von Thiopurin können andere Immunsuppressiva (Infliximab, Cyclosporin A, Tacrolimus) zum Einsatz kommen. Die Proktokolektomie stellt eine wichtige Therapiealternative beim medikamentösen Versagen dar.

Präparate für die rektale topische Therapie

Die Symptome von Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, insbesondere Stuhldrang und Diarrhö, werden stark vom Enddarmbefall beeinflusst. Mesalazin ist die Standardtherapie bei leichter bis mässiger Erkrankungsaktivität. Da Mesalazin aufgrund seiner Pharmakokinetik eine topisch wirksame Substanz ist und durch die rektale Applikation hohe Konzentrationen im Enddarmbereich erzielt werden, stellt rektal appliziertes Mesalazin einen wichtigen Bestandteil der Behandlung dar. Zur Auswahl stehen Mesalazinsuppositorien, Mesalazinklysmen sowie Mesalazinrektalschaum.

Die Patientenakzeptanz erweist sich jedoch als ein Problem für die rektale Therapie. Insbesondere bei aktiver Erkrankung kann die Anwendung rektaler Präparate zu Beschwerden führen. Die rektale Therapie wird daher in der Akutphase der Entzündung schlechter akzeptiert als die orale Therapie. Suppositorien werden erfahrungsgemäss besser toleriert als Klysmen, eignen sich jedoch nur zur Behandlung der Proktitis. Klysmen eignen sich zur Behandlung der distalen Kolitis, verursachen jedoch häufiger Beschwerden und können manchmal schlecht gehalten werden. Zur Verbesserung der Verträglichkeit wurden daher Rektalschaumpräparate als Alternative entwickelt.

Mesalazinrektalschaum hat ein ähnliches Verteilungsmuster im Kolon wie Mesalazinklysmen, weist jedoch eine längere und bessere Persistenz im Sigma auf (5). *Abbildung 1* gibt eine schematische Übersicht über das Verteilungsmuster der Colitis ulcerosa sowie die Ausbreitung des Wirkstoffs aus Mesalazinsuppositorien und Mesalazinklysmen beziehungsweise -rektalschaum.

Vergleichende klinische Studien zwischen Mesalazinklysmen und verschiedenen Mesalazinschaumpräparaten ergaben eine vergleichbare klinische Wirksamkeit (6–8). Auch verschiedene Mesalazinrektalschaumpräparate erwiesen sich bezüglich ihrer Wirksamkeit als gleichwertig. In einer randomisierten kontrollierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit eines niedrigvolumigen Mesalazin Rektalschaums (2 × 1 g/30 ml) im Vergleich zu einem höhervolumigen Rektalschaum (2 × 1 g/60 ml) bei 330 Patienten mit leicht bis mässig aktiver Proctosigmoiditis ulcerosa erreichten nach sechs Wochen in beiden Gruppen 77 Prozent der Patienten eine

Tabelle 1:
Volumen und Verträglichkeit eines Mesalazinrektalschaums

	Patienten mit Beschwerden		
	30 ml Schaum	60 ml Schaum	
Probleme beim Halten	17%	31%	p = 0,036
mässig	12%	21%	
schwer	5%	10%	
Beschwerden bei Anwendung	4%	15%	p = 0,01
mässig	4%	9%	
schwer	–	6%	
Schmerzen bei Anwendung	3%	11%	p = 0,03
mässig	2%	8%	
schwer	1%	3%	

Verträglichkeit eines niedrigvolumigen Mesalazinrektalschaums (2 × 1 g/30 ml) im Vergleich zu einem höhervolumigen Rektalschaum (2 × 1 g/60 ml) bei 330 Patienten mit leicht bis mässig aktiver Proctosigmoiditis ulcerosa; nach (7).

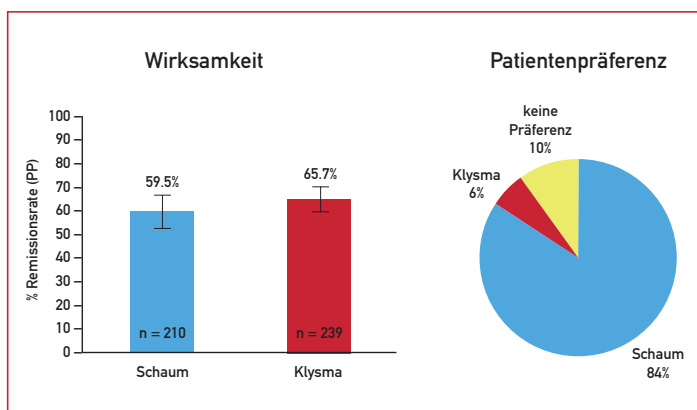


Abbildung 2: Budesonidrektalschaum (2 mg) vs. Budesonidklysmen (2 mg) bei 541 Patienten mit leicht bis mässig aktiver Proktitis und Proctosigmoiditis ulcerosa (nach [9]). Randomisierte doppelblinde Doppel-Dummy-Studie. Die Abbildung zeigt links die Remissionsrate nach 6 Wochen in der gemäss Protokoll behandelten Gruppen, rechts die Patientenpräferenz.

Tabelle 2:
Metaanalyse von 33 Studien zur rektalen Therapie bei distaler Colitis ulcerosa

	Symptome	Endoskopie	Histologie
	Besserung (%) / Remission (%)		
konventionelle Steroide	77/45	66/34	52/30
Budesonid	77/46	69/31	54/23
Mesalazin	82/53	73/53	66/33
Plazebo	34/9	38/17	-

nach (15)

Remission. Bezüglich der Verträglichkeit wies der niedrigvolumige Rektalschaum jedoch Vorteile auf, da er zu weniger mässig schweren und schweren Problemen beim Halten, zu weniger Beschwerden bei der Anwendung sowie zu weniger Schmerzen führte (7) (Tabelle 1). Etwa drei Viertel der Patienten dieser Studie, die bereits früher mit Klysmen behandelt worden waren, bevorzugten ein Rektalschaumpräparat anstelle eines Klysmas.

Bei der rektalen Steroidtherapie der distalen Colitis ulcerosa erwies sich Budesonidrektalschaum bei 541 Patienten mit leicht bis mässig aktiver Proctosigmoiditis als vergleichbar wirksam wie Budesonideinläufe (9). Die Patienten bevorzugten jedoch aufgrund der besseren Verträglichkeit das Schaumpräparat (Abbildung 2). Insbesondere konnten den Rektalschaum 89 Prozent der Patienten, das Klyisma jedoch nur 61 Prozent problemlos halten. Der Vergleich von Budesonidrektalschaum mit Hydrocortisonrektalschaum ergab am Ende der Behandlung dieselbe Wirksamkeit bezüglich der klinischen Remissionsraten (53 versus 52%), die Stuhlfrequenz nahm mit Budesonidrektalschaum jedoch rascher ab als mit Hydrocortisonrektalschaum, und die klinische Remission wurde mit Budesonidrektalschaum rascher erreicht als mit Hydrocortisonrektalschaum (median 7 Tage vs. 9 Tage) (10).

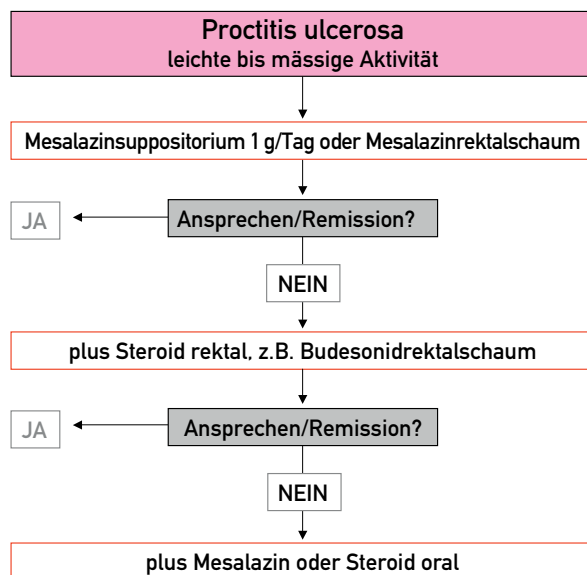


Abbildung 3: Therapiealgorithmus zur Behandlung der leicht bis mässig aktiven Proctitis ulcerosa

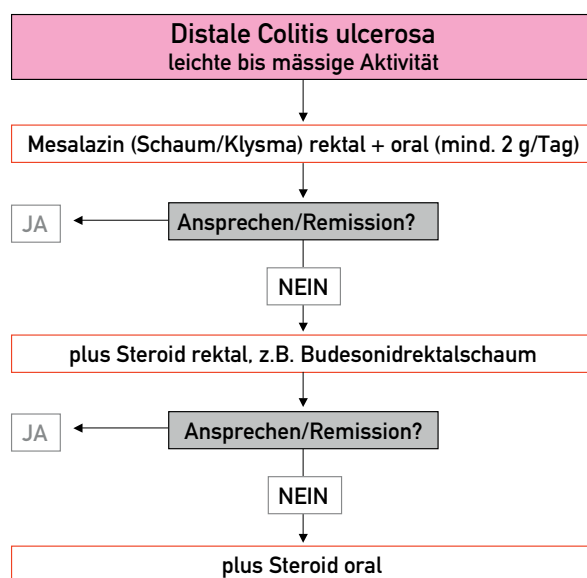


Abbildung 4: Therapiealgorithmus zur Behandlung der leicht bis mässig aktiven distalen Colitis ulcerosa

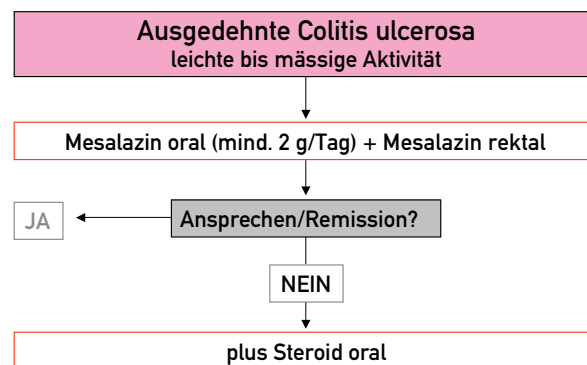


Abbildung 5: Therapiealgorithmus zur Behandlung der leicht bis mässig aktiven ausgedehnten Colitis ulcerosa

Tabelle 3:

Beclomethasondipropionat-(BDP-) vs. Mesalazin-(5-ASA-) Klysma vs. Kombination bei distaler Colitis ulcerosa

	BDP n = 30	5-ASA n = 21	BDP + 5-ASA n = 19
klinisch besser	70%	76%	100%
endoskopisch besser	75%	71%	100%
endoskopisch Remission	30%	10%	37%

Multizentrische randomisierte doppelblinde Studie mit Beclomethasondipropionat (3 mg/100 ml Klysma) vs. Mesalazin (2 g/100 ml Klysma) vs. Kombination Beclomethasondipropionat/Mesalazin (3 mg und 2 g/100 ml Klysma); nach (16).

Tabelle 4:

Orales plus rektales Mesalazin bei ausgedehnter, leicht bis mässig aktiver Colitis ulcerosa

	Plazeboklysma (95%-KI)	Mesalazinklysma (95%-KI)	
Verbesserung nach 4 Wochen	62% (46-75%)	89% (78-96%)	p = 0.0008
Verbesserung nach 8 Wochen	68% (53-81%)	86% (75-94%)	p = 0.026
Remission nach 4 Wochen	34% (21-49%)	44% (31-58%)	p = 0.31
Remission nach 8 Wochen	43% (28-58%)	64% (50-76%)	p = 0.03

127 Patienten mit leichter bis mässig aktiver Colitis ulcerosa proximal der linken Flexur. Therapie mit 2 x 2 g Mesalazin oral plus 1 g Mesalazinklysma vs. Plazeboklysma; nach (14).

Tabelle 5:

Langfristige intermittierende Remissionserhaltung mit 5-ASA bei Colitis ulcerosa

	5-ASA oral	5-ASA oral + rektal
Remissionsrate nach 3 Jahren	29%	59% (p = 0.001)

42 Patienten mit Colitis ulcerosa mit Schub in den letzten drei Monaten und Remission seit mindestens einem Monat. Befall von Rektum (n = 19), Sigma (n = 15), linkes Kolon (n = 5), Pankolitis (n = 3). 5-ASA oral (1,6 g/Tag) oder oral (1,6 g/Tag) plus rektal (2 g/50 ml 2 x/Woche); nach (18).

Leitliniengerechte rektale topische Therapie

Im Folgenden sollen für definierte klinische Situationen Empfehlungen zum Einsatz der rektalen Therapie auf der Basis der Leitlinien (1, 2) gegeben werden.

Aktive Colitis ulcerosa

Proktitis: Mesalazinsuppositorien (1 g/Tag) sind die bevorzugte Initialbehandlung der leicht bis mässig aktiven Proctitis ulcerosa. Mesalazinrektalschaum stellt eine wirksame Therapiealternative dar. Eine Metaanalyse von 11 Studien ergab für rektales Mesalazin eine mediane Remissionsrate von 67 Prozent im Vergleich zu einer Remissionsrate für Plazebo von 7 bis 11 Prozent (11). Die oben zitierte Studie zur

Behandlung der aktiven Proctosigmoiditis ulcerosa mit niedrigvolumigem Mesalazinschaum ergab für die Subgruppe der Patienten mit Proktitis eine Remissionsrate von 78 Prozent (7). Eine Erhöhung der rektalen Mesalazindosis auf > 1 g/Tag bringt keinen zusätzlichen Nutzen (12). Topische Steroide sollten für die Patienten vorbehalten bleiben, die Mesalazin nicht vertragen oder auf Mesalazin nicht ausreichend ansprechen. Bei Versagen der rektalen topischen Therapie sollte eine additive Behandlung mit oralem Mesalazin oder alternativ mit oralen Steroiden erfolgen. *Abbildung 3* stellt einen Therapiealgorithmus zur Behandlung der leicht bis mässig aktiven Proctitis ulcerosa dar.

Distale (linksseitige) Colitis ulcerosa: Die leicht bis mässig aktive distale Colitis ulcerosa sollte initial mit rektalem Mesalazin plus oralem Mesalazin in einer Dosis von mindestens 2 g/Tag behandelt werden. Diese Empfehlung basiert auf einer Vergleichsstudie, in der die orale Mesalazintherapie mit der rektalen Mesalazintherapie und der oral/rektalen Kombinationstherapie verglichen wurde (13). Nach sechs Wochen Therapie mit 2,4 g oralem Mesalazin hatten 33 Prozent der Patienten kein Blut mehr im Stuhl, mit 4 g rektalem Mesalazin 54 Prozent und mit der Kombinationstherapie 88 Prozent. Ferner sprechen die Daten einer Studie zur oral/rektalen Kombinationstherapie der ausgedehnten Colitis ulcerosa für die Kombinationstherapie (14). Rektales Mesalazin ist als Einzelsubstanz wirksamer als ein rektales konventionelles Steroid oder Budesonid. Dies zeigt die Metaanalyse von 33 Studien (15) (*Tabelle 2*). Die Kombination von rektalem Mesalazin mit einem rektalen Steroid (Beclomethasondipropionat) erwies sich in einer Studie bei Patienten mit distaler Colitis ulcerosa jedoch als wirksamer als jede der Einzelsubstanzen allein (16) (*Tabelle 3*). Bei Versagen dieser Massnahmen ist eine systemisch wirksame Glukokortikoidtherapie indiziert. Diese ist ebenfalls bei primär hoher Krankheitsaktivität indiziert. *Abbildung 4* stellt einen Therapiealgorithmus zur Behandlung der leicht bis mässig aktiven distalen Colitis ulcerosa dar.

Ausgedehnte Colitis ulcerosa: Die ausgedehnte Colitis ulcerosa mit leichter bis mässiger Erkrankungsaktivität sollte initial entsprechend den Leitlinien mit oralem Mesalazin in einer Dosis von > 2 g/Tag in Kombination mit rektalem Mesalazin behandelt werden. Orales Mesalazin ist allein wirksam, die Kombination mit rektalem Mesalazin erwies sich in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie jedoch als vorteilhaft (14) (*Tabelle 4*). Falls die leicht bis mässig aktive Colitis ulcerosa innerhalb von zwei Wochen nicht auf die Mesalazintherapie anspricht, stellt dies eine Indikation für eine systemische Behandlung mit Glukokortikoiden dar. Die hoch aktive ausgedehnte Colitis ulcerosa sollte primär mit systemisch wirksamen Glukokortikoiden behandelt werden. *Abbildung 5* stellt einen Therapiealgorithmus zur Behandlung der leicht bis mässig aktiven ausgedehnten Colitis ulcerosa dar.

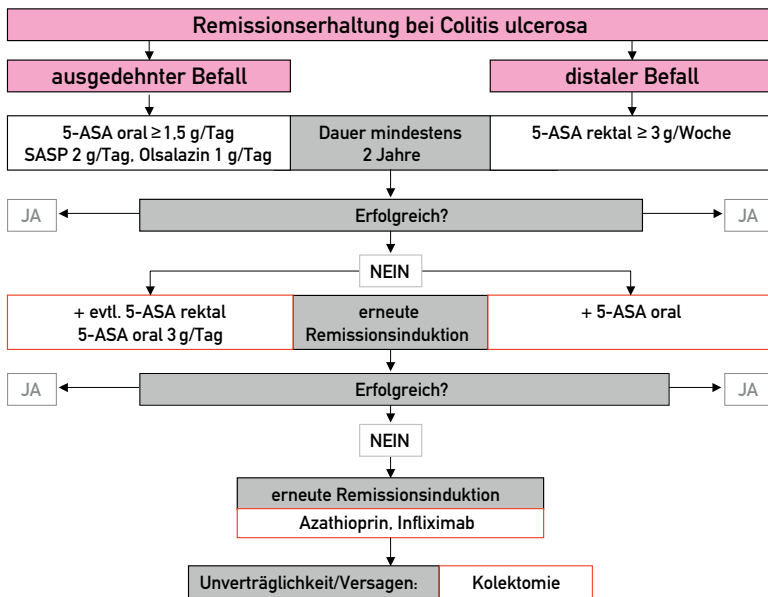


Abbildung 6: Therapiealgorithmus zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa

Remissionserhaltung

Für alle Patienten mit Colitis ulcerosa wird eine remissionserhaltende Therapie über die Dauer von mindestens zwei Jahren empfohlen. Mesalazin kann zur Remissionserhaltung in Abhängigkeit von der Erkrankungslokalisation oral und/oder rektal eingesetzt werden. Die Erhaltungstherapie mit rektalem Mesalazin stellt für Patienten mit Proktitis und linksseitiger Kolitis eine wirksame Massnahme dar. Für die rektale Therapie wird eine Wochensummendosis von 3 g Mesalazin als minimal wirksame Dosis empfohlen. Die Substanzmenge kann individuell dosiert werden, in einigen Fällen können auch höhere Dosen eingesetzt werden. Bei Versagen der Primärbehandlung (alleinige orale oder alleinige rektale Remissionserhaltung mit Mesalazin) kann eine Dosiserhöhung von Mesalazin oder eine oral/rektale Kombinationstherapie sinnvoll sein. Studien belegen die Überlegenheit der oral rektalen Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen oralen Therapie (17, 18) (Tabelle 5). *Abbildung 6* stellt einen Therapiealgorithmus zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa dar. ❖

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Volker Gross
 Medizinische Klinik II, Klinikum St. Marien
 Mariahilfbergweg 7
 D-92224 Amberg
 E-Mail: gross.volker@klinikum-amberg.de
 Tel. 0049-9621-38 12 79, Fax 0049-9621-38 16 15

Interessenkonflikte: Vortragshonorare von Abbott GmbH, Eisai GmbH und Falk Foundation sowie Beratertätigkeit für Dr. Falk GmbH.

Literatur:

1. Travis SPL, Stange EF et al.: for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 24–62.
2. Hoffmann JC, Zeitl M et al.: Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zusammen mit dem Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 979–983.
3. Fernandez-Becker NQ, Moss AC: Improving delivery of aminosalicylates in ulcerative colitis. *Drugs* 2008; 68: 1089–1103.
4. Gross V: Oral pH-modified release budesonide for treatment of inflammatory bowel disease, collagenous and lymphocytic colitis. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1257–1265.
5. Palumbo R, Lecchi A et al.: Open, single-dose, cross-over, scintigraphic study on the spread of samarium (153Sm) labelled mesalazine foam in the colon vs mesalazine enema in healthy volunteers and patients with ulcerative colitis. *Falk Symposium 101: V International Symposium on Inflammatory Bowel Disease*. September 22–24, 1997, Abstract 135b.
6. Malchow H, Gertz B: A new mesalazine foam enema (Claversal Foam) compared with a standard liquid enema in patients with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 415–423.
7. Eliakim R, Tulassay Z et al.: On behalf of the International Salofalk Foam Study Group: Clinical trial: Randomized-controlled clinical study comparing the efficacy and safety of a low-volume versus a high-volume mesalazine foam in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1237–1249.
8. Cortot A, Matz D et al.: Mesalamine foam versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3106–3114.
9. Gross V, Bar-Meir S et al.: International Budesonide Foam Study Group: Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 303–312.
10. Bar-Meir S, Fidler HH et al.: International Budesonide Study Group: Budesonide foam versus hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 2003; 929–936.
11. Marshall JK, Irvine EJ: Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293–300.
12. Gionchetti P, Rissolo F et al.: Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1053–1057.
13. Safdi M, DeMicco M et al.: A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867–1871.
14. Marteau P, Probert CS et al.: Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960–965.
15. Marshall JK, Irvine EJ: Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775–781.
16. Mulder CJJ, Fockens P et al.: Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 g/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549–553.
17. d'Albasio G, Pacini F et al.: Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1143–1147.
18. Piodi LP, Ulivieri FM et al.: Long-term intermittent treatment with low-dose 5-aminosalicylic acid enemas is efficacious for remission maintenance in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 154–157.