

Topische Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Ein häufig unterschätzter Therapiebaustein

Die Colitis ulcerosa ist eine weltweit stark zunehmende chronisch-entzündliche Darmerkrankung mit einer kontinuierlichen Entzündung der Kolonmukosa unterschiedlichen Ausmaßes. Am häufigsten manifestiert sie sich als Proktosigmoiditis oder linksseitige Kolitis. Da eine topische Therapie bis zur linken Kolonflexur effektiv sein kann, sind bis zu 75% der Patienten mit einer topischen Therapie im gesamten befallenen Bereich behandelbar. Aber auch bei einer Pankolitis kann eine topische Therapie zusätzlich zur systemischen Therapie zur Symptomenkontrolle beitragen, weil das klinische Bild der wässrigen und blutigen Durchfälle vor allem auf die Entzündung im distalen Kolon zurückzuführen ist.

Durch Ihr Befallsmuster ist die mukosale Entzündung der Colitis ulcerosa ideal mit topischen Therapien zu behandeln. Etwa 50–60% der Colitis-ulcerosa-Patienten zeigen eine Proktosigmoiditis, 20–30% eine linksseitige Kolitis und nur etwa 20–25% eine Pankolitis. Die stärkste Entzündung findet sich bei der *unbehandelten* Kolitis immer im Rektum. Da eine topische Therapie je nach Applikationsform und Zubereitung bis zur linken Kolonflexur (und teils darüber hinaus) effektiv sein kann, können also bis zu 75% der Patienten mit Colitis ulcerosa im gesam-

ten befallenen Bereich mit einer topischen Therapie behandelt werden.

Eine Proktitis kann mit Suppositorien behandelt werden (■ Abb. 1a). Im Falle der Proktosigmoiditis und der linksseitigen Kolitis eignen sich Schaumpräparationen und Einläufe (Klysmen) besser, da sie sich besser nach proximal verteilen. Die Verteilung der topischen Therapieformen wurde mittels Szintigraphie untersucht und zeigt insbesondere im Stadium der stärkeren Entzündung auch eine Verteilung über die linke Kolonflexur hinaus [1, 3]. Während sich Schaumpräparationen besser und kontinuierlicher im Rektum und Sigma verteilen, können flüssige Formulierungen wie Einläufe sich mehr nach proximal verteilen [2]. Selbst wenn sich aber bei einer Pankolitis durch topische Therapien im proximalen Kolon keine Remission erreichen lässt, wird häufig eine komplette *klinische* Remission schon durch die Remission im distalen Kolon bewirkt.

Etablierte topische Therapien enthalten neben 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) auch Steroide wie Hydrokortison oder Budesonid. Die genannten Substanzen können für die Induktion einer Remission angewandt werden. Für die Remissionserhaltung eignen sich 5-ASA-Präparationen.

Remissionsinduktion

Bei milder oder mäßiger Ausprägung einer Colitis ulcerosa sollte 5-ASA als Therapie der ersten Wahl zur Remissionsinduktion verwendet werden (■ Abb. 1).

Proctitis ulcerosa

Die Therapie der ersten Wahl bei Proctitis ulcerosa sind 5-ASA-Suppositorien (■ Abb. 1; [29]). Bei der Verabreichung von Suppositorien wird die Rektumschleimhaut besser durch die Wirksubstanz benetzt als durch Einlauf (Klysmen) oder Schaumpräparate. Im Rahmen klinischer Studien zur Erreichung einer Remission bei Proctitis ulcerosa erwiesen sich jedoch alle topischen 5-ASA-Präparationen gleich effektiv. Suppositorien mit 1000 mg 5-ASA einmal täglich sind wirksam und können als am besten praktikable topische Therapie empfohlen werden [6, 8, 19, 29]. Bei etwa 2 Dritteln der Patienten mit Proctitis ulcerosa wird eine Remission durch die topische Therapie mit Suppositorien erreicht [17]. Eine Dosis von mehr als 1 g 5-ASA täglich als Suppositorium scheint nicht sinnvoll zu sein.

Die topische 5-ASA-Therapie ist für die Remissionsinduktion effektiver als

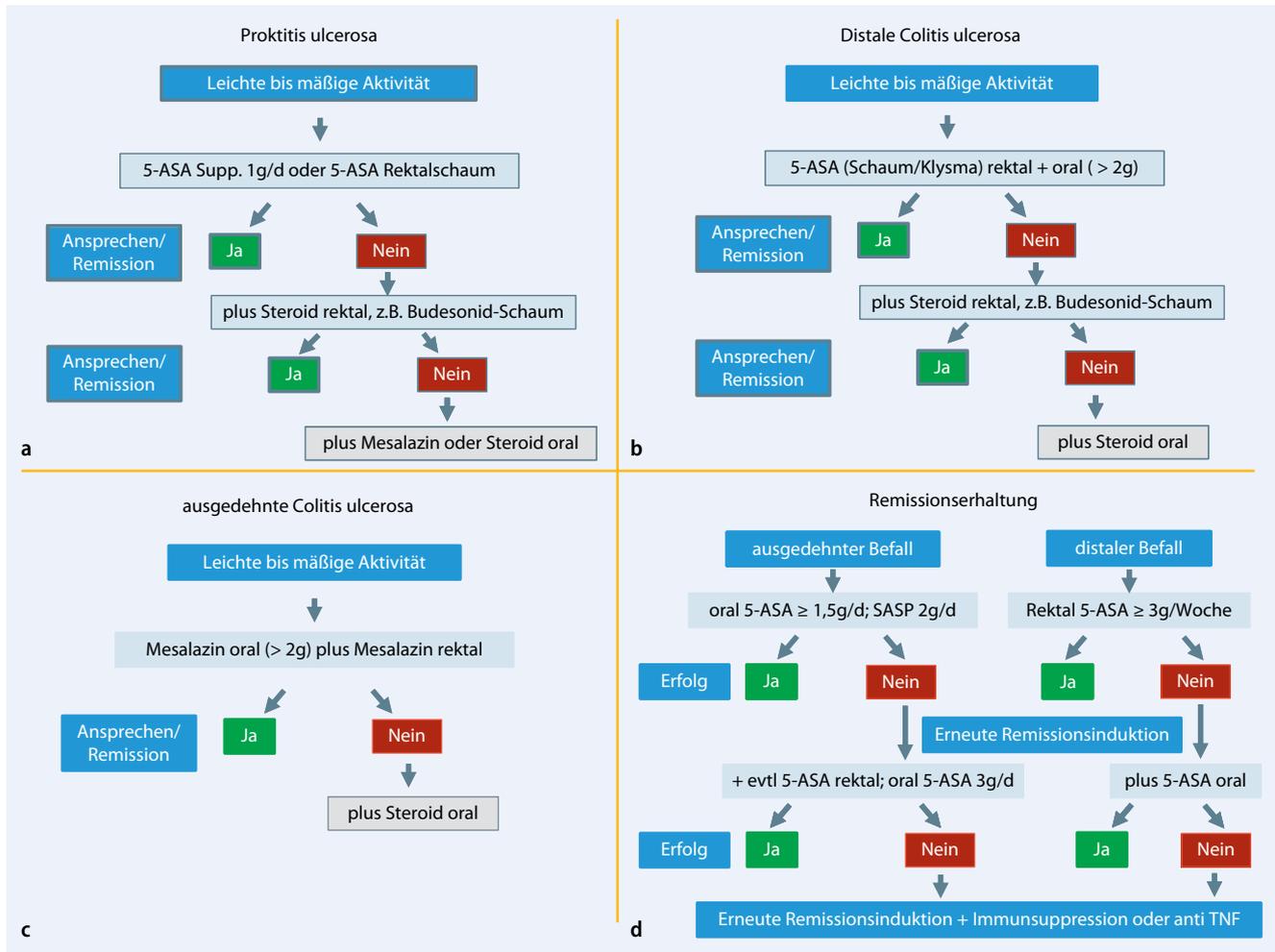


Abb. 1 ▲ Übersicht über die Möglichkeiten einer topischen Therapie in verschiedenen klinischen Situationen bei Patienten mit Colitis ulcerosa. **a** Proctitis ulcerosa, **b** distale Colitis ulcerosa, **c** ausgedehnte Colitis ulcerosa, **d** Remissionserhaltung

die topische Verabreichung von Steroiden [18]. Dennoch werden topische Steroide als Second-Line-Therapie bei Patienten eingesetzt, die eine topischen 5-ASA-Therapie nicht tolerieren oder eine Unverträglichkeit zeigen (▣ **Abb. 1a**). Eine echte Unverträglichkeit für topische 5-ASA-Präparationen ist allerdings selten. Auch eine Unverträglichkeit der oralen Präparationen ist nicht immer auf die Wirksubstanz selbst zurückzuführen, sondern kann auch mit Begleitstoffen wie z. B. Eudragit® für die galenische Formulierung zusammenhängen.

Selbst bei einer Unverträglichkeit der oralen Präparation kann daher eine topische Anwendung versucht werden. Bei Vorliegen einer Symptomenpersistenz trotz adäquater topischer Monotherapie mit 5-ASA sollten topische Steroide und topisches 5-ASA kombiniert werden

(▣ **Abb. 1a**). Bei Ineffizienz dieser Maßnahme sollte eine Kombination mit einer oralen Therapie erfolgen (▣ **Abb. 1a**; [23]). 5-ASA-Suppositorien zu 1000 mg sind gleich gut wie 3 Suppositorien täglich à 500 mg.

Linksseitige Colitis ulcerosa

Die linksseitige Kolitis sollte primär mit Schaumpräparaten oder Klysmen (Einläufen) behandelt werden (▣ **Abb. 1b**). Die initiale Dosis sollte mindestens 2 g 5-ASA/Tag betragen [26]. Einläufe sind in Dosierungen von 2 und 4 g 5-ASA erhältlich, Schaumpräparate auch in einer Dosierung von 1 g pro Applikation. Das Volumen liegt hier zwischen 30 ml bei Schaumpräparationen und 100 ml bei einzelnen 4-g-Einläufen.

Die Akzeptanz der topischen Therapie durch die Patienten hängt vom Volumen ab, wie entsprechende Studien belegen konnten. Volumina über 60 ml sind mit einer schlechteren Patientenadhärenz verbunden. Daher sollte bei der topischen Therapie immer auch das Volumen der verabreichten Substanz bedacht werden. Je ausgeprägter die Kolitis ist und je entzündeter die Schleimhaut, desto mehr Missempfinden und Stuhldrang löst ein höheres Volumen aus. In dieser Situation folgt sehr schnell nach Applikation wieder eine rektale Entleerung der Substanz, was die Einwirkzeiten zu stark verkürzt, um eine Wirkung erzielen zu können.

» Bei ungenügender Wirkung wird topisches 5-ASA mit oralem 5-ASA ergänzt, nicht ersetzt

Bei Symptomenpersistenz trotz adäquater topischer 5-ASA-Monotherapie sollte die topische Therapie bei der linksseitigen Colitis ulcerosa analog zur Proctitis ulcerosa mit einer topischen Steroidtherapie kombiniert werden (Budesonidschäume oder Klysmen und Hydrokortisonschaum, **Abb. 1b**; [23]). Falls durch die Kombination dieser topischen Präparate keine Remission erreicht werden kann, sollte orales 5-ASA zur topischen Therapie [26] *hinzugefügt* werden. Die Kombination von oraler und topischer Therapie erhöht die Chance auf Erreichen einer Remission. Die Kombination von oraler und topischer 5-ASA-Therapie erreicht eine signifikante Symptombesserung bei 88% der Patienten, die alleinige Gabe von 4 g 5-ASA rektal bei nur 54% der Betroffenen. Die alleinige Gabe von 2,4 g oralem 5-ASA [26] ist deutlich weniger effektiv und kann die Zielkriterien nur etwa bei 30–40% der Patienten erreichen [21].

Ausgedehnte Kolitis, Pankolitis

Eine topische Therapie ist auch bei ausgedehnter Kolitis oder Pankolitis sinnvoll. Bei Vorliegen einer ausgedehnteren Kolitis oder Pankolitis ist die Behandlungsstrategie zunächst ähnlich der bei linksseitiger Kolitis: Sie besteht in einer Kombinationsbehandlung mit oralem und topischem 5-ASA (**Abb. 1c**; [21]). Insbesondere für die Entzündung im Rektum ist die Kombinationstherapie günstig und wirkt sich somit auf die Hauptsymptome Blutung und Stuhldrang aus. Allerdings muss einschränkend bemerkt werden, dass Patienten mit ausgeprägter Durchfallsymptomatik eine topische Therapie schlecht tolerieren.

» Eine topische Therapie ist auch bei ausgedehnter Kolitis oder Pankolitis sinnvoll

Wenn die Kombination von oralem und topischem 5-ASA bei Pankolitis nicht ausreichend ist, sollten systemische Steroide eingesetzt werden (**Abb. 1c**). Sicherlich sollte bei der ausgedehnten Kolitis der Einsatz von systemischen Steroiden früher erfolgen als bei der linksseitigen Kolitis [29]. Eine schwere Verlaufsform der Colitis ulcerosa sollte primär mit intravenöser Steroidgabe behandelt werden.

Bei schweren Verlaufsformen einer Colitis ulcerosa wird eine topische Therapie wenig Erfolg haben. Sie kann jedoch begonnen werden, sobald sich die Symptome bessern und die Durchfallfrequenz abnimmt.

Wenn ein Patient eine rektale Applikation als Schaum oder Klyisma für mehr als 20 min tolerieren kann, ohne sie wieder entleeren zu müssen, lohnt sich deren Anwendung [29]. In einigen Übersichtsarbeiten wird jedoch bei der schweren Kolitis eine topische Therapie nicht empfohlen, da sie zu einer Symptomenaggravie-

Hier steht eine Anzeige.

rung (Bauchkrämpfe, Stuhldrang, Durchfälle) beitragen kann. Dies muss individuell bedacht und an die jeweilige Situation angepasst werden.

Remissionserhaltung

Für die Proktitis und linksseitige Colitis [17, 29] sind topische 5-ASA-Präparationen effektiv und vermutlich sogar effektiver als eine orale 5-ASA-Gabe [29]. Gemäß Studien zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa [29] muss bei den meisten Patienten die topische Therapie nicht täglich angewandt werden (▣ **Abb. 1d**). Es scheint nicht wesentlich zu sein, ob die topische Therapie 7 Tage pro Monat [5] (über den Monat verteilt oder zum Monatsanfang) oder 2- bis 3-mal pro Woche [20] verabreicht wird. Eine Anwendung an jedem 3. Tag scheint ausreichend zu sein (▣ **Abb. 1d**). Zudem konnte keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung für topisches 5-ASA zur Remissionserhaltung nachgewiesen werden [29]. Die Daten sprechen dafür, dass 1 g topisches 5-ASA pro Applikation für die Remissionserhaltung ausreichend ist [11]. In der klinischen Praxis ist es jedoch schwierig, die minimale Dosierung, die zur Remissionserhaltung notwendig wäre, herauszufinden, da dies letztlich nur unter dem Risiko eines erneuten Schubes möglich ist. Hier ist auf die Patientenwünsche und -präferenzen einzugehen, um eine möglichst hohe Adhärenz zu erreichen.

Mukosaheilung?

Lässt sich mittels topischer Therapie eine Mukosaheilung erreichen? Die Mukosaheilung („mucosal healing“) gilt als wichtiges Therapieziel bei der Colitis ulcerosa. Sie geht nicht nur mit einer deutlich niedrigeren Rezidivrate und Kolektomie-rate einher, sondern reduziert auch das Risiko für kolorektale Karzinome. Eine Mukosaheilung kann bei etwa 50% der Patienten durch eine rektale 5-ASA-Therapie erreicht werden, ohne signifikante Unterschiede zwischen Schaum- und Einlaufpräparaten (Klysmen) [25]. Die Effektivität der Mukosaheilung durch topische 5-ASA-Therapie wurde kürzlich in einer Post-hoc-Analyse bereits publizierter Studien untermauert [27].

coloproctology 2014 · 36:353–358 DOI 10.1007/s00053-014-0468-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

P. Frei · G. Rogler

Topische Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Ein häufig unterschätzter Therapiebaustein

Zusammenfassung

Die Inzidenz und Prävalenz der Colitis ulcerosa nimmt sowohl in westlichen Ländern als auch in Entwicklungsländern zu. Grundstein der Behandlung ist die Anwendung von Aminosalicylaten (5-ASA). Alternativ können auch steroidhaltige topische Therapien eingesetzt werden. Häufig werden 5-ASA-Präparate nur peroral verabreicht, obschon insbesondere bei Proktitis und linksseitiger Colitis topische (oder rektale) 5-ASA-Präparate sogar effizienter sind als perorale/systemische. Dies gilt sowohl für die Remissionsinduktion wie auch für die remissionserhaltende Therapie. Zahlreiche Untersuchungen in Kohorten oder größeren Behandlungszentren zeigen, dass topische Therapien zu selten eingesetzt werden. Insbesondere bei der ausge dehnten Colitis sollten perorale und topische Therapien kombiniert Anwendung finden. In diesem Übersichtsartikel fassen wir die Evi-

denz der topischen Therapie bei der Colitis ulcerosa mit 5-ASA und Steroiden zusammen. Damit kann die Therapie optimiert und die Akzeptanz einer topischen Therapie bei den Patienten verbessert werden. Diese ist nach entsprechender Aufklärung höher als generell vermutet wird. Nur bei schweren Colitisverläufen hat eine topische Therapie keinen Stellenwert, da sie zum einen bei häufigen Darmentleerungen nicht ausreichend wirksam wäre und zum anderen von den Patienten schlecht toleriert wird. Die Evidenz für die Anwendung topischer Therapien bei Morbus Crohn ist unzureichend.

Schlüsselwörter

Colitis ulcerosa · Orale/systemische Therapie · Topische Therapie · 5-Aminosalicylsäure · Klysmen

Topical therapy of chronic inflammatory bowel disease. An often underestimated therapeutic element

Abstract

Ulcerative colitis is a disease with increasing incidence and prevalence in the western world and also in developing countries. The mainstay of therapy is 5 aminosalicylic acid (5-ASA). Frequently only oral therapy is used in patients with ulcerative colitis (UC); however, there is excellent evidence that topical (rectal) therapy is more effective than oral/systemic therapy especially in left sided colitis. In general, data from cohort studies and center-based investigations indicate that topical therapy is underused in patients with UC. A combination of oral and topical rectal therapy is usually preferable, especially in se-

vere colitis. This review aims to clarify the evidence for topical therapies containing 5-ASA and steroids for patients with ulcerative colitis for an optimization of therapy with satisfying compliance. Patient acceptance of topical therapies is much better after adequate information than generally expected. The evidence for topical therapies in Crohn's disease is weak.

Keywords

Colitis, ulcerative · Administration, oral/systemic · Topical therapy · 5 aminosalicylic acid · Enema

Adhärenz bei topischer Therapie

Die Therapieadhärenz bei topischer Therapie wird immer wieder bezweifelt. Eine Vielzahl von Studien konnte jedoch keinen Unterschied bezüglich der Nonadhärenz zwischen topischer und systemischer Therapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa nachweisen.

➤ Im Gegensatz zur weitverbreiteten Meinung ist die Adhärenz bei topischer Therapie gut.

Die Nonadhärenz kann allerdings bei Patienten mit Colitis ulcerosa bis zu 60% betragen [14]. Die Mehrheit der Patienten, die bei Colitis ulcerosa einen Rückfall oder Schub erlitten, unterbrechen die remissionserhaltende Therapie [14]. Die Therapieadhärenz ist grundsätzlich im Rahmen der remissionserhalten-

den Therapie deutlich schlechter als bei der Schubbehandlung [14, 28], was leicht verständlich ist. Allerdings scheinen die meisten Patienten mit mangelnder Therapieadhärenz schlicht zu vergessen, ihre Medikation einzunehmen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn eine mittägliche Dosis für die remissionserhaltende Therapie rezeptiert wird.

Gemäß Berichten bevorzugt die Mehrheit der Patienten (80%) die alleinige orale remissionserhaltende Therapie [22]. Die meisten Colitis-ulcerosa-Patienten wenden jedoch eine topische Therapie an [12, 13], wenn ihnen die Vorteile ausführlich erklärt werden [7, 13, 24]. Der am häufigsten genannte Hinderungsgrund, eine topische Therapie weiter anzuwenden, ist der durch diese Therapieform induzierte Stuhldrang. Eine spanische Studie konnte zeigen, dass 5-ASA-Suppositorien sehr gut toleriert werden und von den meisten Patienten auch für eine remissionserhaltende Therapie über 1 Jahr für gut anwendbar gehalten werden [3].

Für Klysmen wurde – wie bereits erwähnt – berichtet, dass das Ausmaß des Stuhldrangs mit dem applizierten Volumen korreliert. Dies erklärt auch, warum die meisten Patienten Schaumpräparationen mit weniger Volumen bevorzugen [4, 10]. Eine kürzlich publizierte Übersicht berichtete zu diesem Thema zwar widersprüchliche Ergebnisse [19], die tägliche Erfahrung untermauert jedoch die Bevorzugung der Schaumpräparate. Die Auslösung des Stuhldrangs durch die topische Therapie kann leicht durch die erniedrigte rektale Compliance erklärt werden, die bei einer entzündlich-aktiven Colitis ulcerosa vorliegt. In der Klinik hat es sich bewährt (auch wenn es hierfür keine Studienevidenz gibt), dass Patienten vor der topischen Therapie 2 mg Loperamid einnehmen und sich zunächst auf die linke Seite legen oder in Bauchlage begeben, da sich in Rückenlage das applizierte Volumen im Rektum sammelt und vermehrt Stuhldrang erzeugt.

Leider gibt es keine Studien, die exakt untersuchten, wie lange ein topisch angewandtes Medikament wie 5-ASA im Darm verbleiben sollte, um effektiv zu sein. Es darf jedoch angenommen werden, dass ein relevanter Anteil an der Mukosa haften bleibt [11], selbst wenn ein Teil

der topisch verabreichten Substanz wieder abgegeben wird. Daher sollten Patienten motiviert werden, eine topische Therapie anzuwenden, auch wenn relativ rasch wieder entleert werden muss.

Halten sich Ärzte an Behandlungsrichtlinien und Evidenz?

Für eine erfolgreiche topische Therapie bei Colitis ulcerosa ist nicht nur die Therapieadhärenz der Patienten eine unabdingbare Voraussetzung, sondern auch eine Adhärenz der behandelnden Ärzte an die publizierten Therapieleitlinien und die ihnen zugrunde liegende Evidenz. In mehreren Studien konnte eine mangelnde Berücksichtigung topischer Therapieverfahren in der Behandlung von Kolitispatienten nachgewiesen werden. Eine Befragung spanischer Gastroenterologen zeigte, dass nur 12–17% der Gastroenterologen eine topische Therapie als Therapie der Wahl für die distale Kolitis ansehen [9]. Nur 31% der Gastroenterologen verwenden eine Kombination von oraler und topischer 5-ASA-Therapie für die ausgehende milde bis mäßige Colitis ulcerosa. In einer Studie an einem großen Krankenhaus in den USA zeigte sich, dass 3 Viertel der Patienten keine suffiziente topische Therapie erhalten hatten. Zudem wurden zu viele Steroide bei Patienten eingesetzt, die mit 5-ASA unterversorgt waren. Trotz der vorhandenen Studienevidenz [18] glauben 31–47% der Gastroenterologen, dass perorale Steroide gleich wirksam sind wie die topische 5-ASA-Therapie [9]. Hier ist definitiv weitere Aufklärungsarbeit notwendig.

Welche topischen Therapiemöglichkeiten gibt es außer 5-ASA und Steroiden?

Neben der topischen Therapie mit 5-ASA und Steroiden konnten einige kleine Studien Hinweise auf die Effizienz weiterer topisch applizierter Substanzen liefern. Die vielversprechendste alternative topische Therapie ist die Anwendung von Tacrolimus. Lawrance [15] hat die innovativen Strategien zusammengefasst.

Bei steroidrefraktärer Kolitis ist Tacrolimus wirksam für die Remissionsinduktion und -erhaltung. Allerdings sind re-

lativ hohe Serumspiegel notwendig, um eine Remission zu erreichen. In Open-Label-Studien mit topischen Tacrolimuspräparationen (Suppositorien, Klysmen) konnte bei linksseitiger Kolitis mit einer Dosis von nur 1,8–4 mg, ohne hohe Serumspiegel und ohne Nebenwirkungen, eine Remission erzielt werden [16, 30]. Die Studienergebnisse sind vielversprechend, müssen jedoch mit standardisierten Präparationen in randomisierten kontrollierten Studien überprüft werden.

Fazit für die Praxis

- Bei leichter bis mäßiger Proktitis und linksseitiger Kolitis sind topische 5-ASA-Präparationen die Therapie der Wahl.
- Tipps zur Anwendung erhöhen die Patientenadhärenz und damit den Erfolg.
- Topische Therapien sollen bei ungenügender Wirksamkeit ergänzt, aber nicht ersetzt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. G. Rogler

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie,
UniversitätsSpital Zürich
Rämistr. 100, 8091 Zürich
Schweiz
gerhard.rogler@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich auf folgende Beziehungen hin: Beratungstätigkeiten für Abbott/Abbvie Schweiz und Abbott International, Boehringer, Falk Deutschland, MSD Schweiz und MSD International, Novartis, Roche, Schwarz Pharma, Shire International, UCB Schweiz und UCB International, Tillots International. Vortragshonorare von Abbott/Abbvie Schweiz und International, Essex/MSD Schweiz, FALK, MSD, Novartis, Phadia, Roche, Tillots, UCB und Vifor Schweiz. Forschungszuwendungen von Abbott, Ardeypharm, Essex/MSD, Falk, Flamentera, Novartis, Tillots, UCB, Zeller.

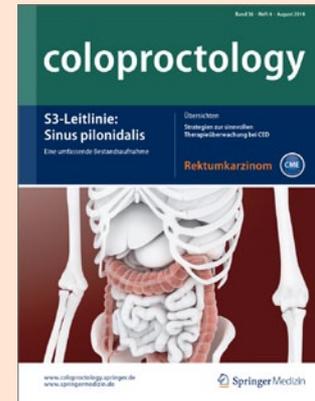
Literatur

1. Brunner M, Vogelsang H, Greinwald R et al (2005) Colonic spread and serum pharmacokinetics of budesonide foam in patients with mildly to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 22: 463–470
2. Campieri M, Corbelli C, Gionchetti P et al (1992) Spread and distribution of 5-ASA colonic foam and 5-ASA enema in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 37: 1890–1897

3. Casellas F, Vaquero E, Armengol JR et al (1999) Practicality of 5-aminosalicylic suppositories for long-term treatment of inactive distal ulcerative colitis. *HepatoGastroenterology* 46: 2343–2346
4. Cortot A, Maetz D, Degoutte E et al (2008) Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 103: 3106–3114
5. d'Albasio G, Trallori G, Ghetti A et al (1990) Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas for maintaining remission in ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 33: 394–397
6. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiesto FP et al (1990) 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 85: 1079–1082
7. Fernandez-Becker NQ, Moss AC (2008) Improving delivery of aminosalicylates in ulcerative colitis: effect on patient outcomes. *Drugs* 68: 1089–1103
8. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al (1997) Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 11: 1053–1057
9. Gisbert JP, Gomollon F, Hinojosa J et al (2010) Adherence of gastroenterologists to European Crohn's and Colitis Organisation consensus on ulcerative colitis: a real-life survey in Spain. *J Crohns Colitis* 4: 567–574
10. Gross V, Bar-Meir S, Lavy A et al (2006) Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 23: 303–312
11. Harris MS, Lichtenstein GR (2011) Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 33: 996–1009
12. Kane SV (2006) Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 23: 577–585
13. Kane SV, Brixner D, Rubin DT et al (2008) The challenge of compliance and persistence: focus on ulcerative colitis. *J Manag Care Pharm* 14: s2–s12, quiz s13–s15
14. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE et al (2001) Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 96: 2929–2933
15. Lawrance IC (2010) Novel topical therapies for distal colitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 1: 87–93
16. Lawrance IC, Copeland TS (2008) Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 28: 1214–1220
17. Marshall JK, Irvine EJ (1995) Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 9: 293–300
18. Marshall JK, Irvine EJ (1997) Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 40: 775–781
19. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH et al (2010) Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* CD004115
20. Marteau P, Crand J, Foucault M et al (1998) Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 42: 195–199
21. Marteau P, Probert CS, Lindgren S et al (2005) 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* 54: 960–965
22. Moody GA, Eaden JA, Helyes Z et al (1997) Oral or rectal administration of drugs in IBD? *Aliment Pharmacol Ther* 11: 999–1000
23. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW et al (1996) 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* 8: 549–553
24. Prantero C, Rizzi M (2009) 5-ASA in ulcerative colitis: improving treatment compliance. *World J Gastroenterol* 15: 4353–4355
25. Romkens TE, Kampschreur MT, Drenth JP et al (2012) High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 18: 2190–2198
26. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C et al (1997) A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 92: 1867–1871
27. Sandborn WJ, Hanauer S, Lichtenstein GR et al (2011) Early symptomatic response and mucosal healing with mesalazine rectal suspension therapy in active distal ulcerative colitis—additional results from two controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 34: 747–756
28. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A et al (2003) Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 98: 1535–1544
29. Travis SP, Stange EF, Lemann M et al (2008) European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis* 2: 24–62
30. Dieren JM van, Bodegraven AA van, Kuipers EJ et al (2009) Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflamm Bowel Dis* 15: 193–198

Möchten Sie einen Beitrag für *coloproctology* einreichen?

Wir freuen uns, dass Sie unsere Zeitschrift *coloproctology* mitgestalten möchten.



Für folgende Rubriken können Manuskripte eingereicht werden:

- Übersichten
- Originalien
- Kasuistiken

Um Ihnen bei der Manuskripterstellung behilflich zu sein, haben wir für unsere Autoren ausführliche Autorenleitfäden und Musterbeiträge für die verschiedenen Rubriken zusammengestellt. Diese und weitere Hinweise zur Manuskripterstellung finden Sie online unter dem Menüpunkt „Hinweise für Autoren“ unter www.coloproctology.springer.de

Bitte senden Sie Ihren fertigen Beitrag an:

Prof. Dr. Thorolf Hager
 Dobersgrund 87
 96317 Kronach
 E-Mail: th.hager@web.de

Sollten Sie noch Fragen zur Manuskriptgestaltung haben, wenden Sie sich bitte an die Redaktion:

Christiane Jurek
christiane.jurek@springer.com

Wir freuen uns auf Ihre Beiträge!

Ihre Redaktion von *coloproctology*