

## Definitionen

### Akuter Schub

#### Aussage

Der akute Schub einer Colitis ulcerosa ist durch die typischen klinischen Beschwerden, d.h. blutige Diarrhö und ggf. Tenesmen charakterisiert. Bezüglich der sonstigen Diagnostik wird auf den Abschnitt „Klinische Diagnostik“ verwiesen (C).

#### Erläuterung

Verbindliche Definitionen des akuten Schubs einer Colitis ulcerosa liegen bislang nicht vor. Typische Symptome und die klinische Diagnostik sind in dem Abschnitt „Klinische Diagnostik“ beschrieben.

#### Aussage

Die Definition eines akuten Schubs hängt von Zeitdauer und Intensität der Beschwerden ab. Bei geringen Beschwerden kann es notwendig sein, länger als 7 Tage zu warten, um banale Befindensänderungen von einem Krankheitsschub abzugrenzen (C).

#### Erläuterung

Es besteht allgemeiner Konsens, dass eine kurze passagere Entzündung nicht ausreicht, einen akuten Schub einer Colitis ulcerosa zu diagnostizieren. Eine international verbindliche Definition zu Beschwerdedauer und -intensität fehlt. In Studien an Patienten im aktiven Erkrankungsschub sollte die jeweils verwendete Definition klar beschrieben werden.

### Remission

#### Aussage

Die Remission einer Colitis ulcerosa wird anhand der klinischen Parameter (d.h. Verschwinden der initialen Krankheitssymptome) definiert (C).

#### Empfehlung

Hinweise zur Remissionsbeurteilung liefern Laborwerte (Hämoglobin, Leukozyten, BSG und/oder CRP). Eine Endoskopie (ggf. plus Biopsie/Histologie) ist bei klinischer Besserung zur Remissionsbeurteilung nicht erforderlich (C).

#### Erläuterung

Aufgrund fehlender Kenntnisse zur Ätiologie muss die Definition einer Remission der Erkrankung auf der Basis der klinischen Symptome erfolgen, die für die Definition des akuten Schubs verwendet werden.

### Therapieversagen

#### Aussage

Eine allgemeine Definition von Therapieversagen durch Festlegung einer maximalen Behandlungsdauer ist nicht möglich (C).

#### Empfehlung

Abhängig vom Schweregrad des Schubs sollte die Therapie jedoch spätestens nach 8 Wochen zu einer Remission führen (C). Verschlechtert sich unter der Schubtherapie die klinische Situation, wird abhängig von der Ausgangssituation und vom Ausmaß der Verschlechterung nach 7 bis 14 Tagen ein Versagen der Therapie festgestellt (C).

#### affiliation

<sup>1</sup> Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Halle  
<sup>2</sup> Medizinische Hochschule Hannover, Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover

#### correspondence

Prof. Dr. W. Fleig · Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik u. Poliklinik für Innere Medizin I ·  
Ernst-Grube-Str. 40 · 06120 Halle · Tel.: ++49/345/5572661 · Fax: ++49/345/5572253 ·  
E-mail: wolfgang.fleig@medizin.uni-halle.de

#### bibliography

Z Gastroenterol 2004; 42: 997 – 1001 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2004-813518  
ISSN 0044-2771

**Erläuterung**

Angesichts der Variabilität des Schweregrades eines akuten Schubs und des Verlaufs unter der Therapie ist eine zeitliche Definition von Therapieversagen nicht sinnvoll. Die Wirksamkeit einer Behandlung muss in einem zeitlichen Rahmen beurteilt werden, der bei einer Verschlechterung umso enger zu stecken ist, je ausgeprägter sich die klinische Symptomatik entwickelt [1, 2].

**Therapie****Diagnostische Maßnahmen prätherapeutisch und zur Beurteilung des Therapieerfolgs****Empfehlung**

Vor Einleitung einer Standardtherapie sollte die Diagnose basierend auf den Empfehlungen des Abschnitts „Klinische Diagnostik“ gesichert sein.

Eine infektiöse Colitis sollte zumindest im Rahmen der Primärdiagnostik bestmöglich ausgeschlossen werden (C).

**Erläuterung**

Die Empfehlung, dass die Therapie nicht vor der Durchführung einer adäquaten Diagnostik begonnen werden sollte, ist zwar banal, sie wird in der täglichen Praxis jedoch nicht selten missachtet. Insbesondere sollte unbedingt im Rahmen der Primärdiagnostik eine Koloskopie mit Biopsie durchgeführt werden, um die Ausdehnung und den endoskopischen Schweregrad der Entzündung zu bestimmen.

Bezüglich der empfohlenen Labor- und Stuhldiagnostik wird auf den Abschnitt „Klinische Diagnostik“ verwiesen.

**Empfehlung**

Auch bei Rezidiven wird die Indikation zur Therapie anhand der Klinik gestellt (C).

Das Ausmaß der Labordiagnostik wird vom Schweregrad des Schubs und der Wahl der Therapie bestimmt. Als Mindestanforderung sollten Hämoglobin, Leukozyten sowie ein allgemeiner Entzündungsparameter (Thrombozyten, BSG oder CRP) bestimmt werden (B). Darüber hinausgehende diagnostische Empfehlungen sind dem Abschnitt „Klinische Diagnostik“ zu entnehmen.

Kontrollendoskopien ohne therapeutische oder prognostische Konsequenzen (Änderung der Ausdehnung und/oder Diagnose) sind beim akuten Schub nicht indiziert. Änderungen des Befallsmusters können auch durch Ultraschall nachgewiesen werden (B).

**Erläuterung**

Obwohl im Gegensatz zum M. Crohn für die Colitis ulcerosa Studien zum Stellenwert einer routinemäßigen Kontrollendoskopie fehlen, muss der klinische Grundsatz betont werden, dass invasive Verfahren nur bei zu erwartenden therapeutischen oder prognostischen Konsequenzen gerechtfertigt sind. Solche Konsequenzen sind wahrscheinlich, wenn man eine Ausdehnung des Befalls vermutet oder gar die Diagnose infrage stellt. Geht es

ausschließlich um die Ausdehnungsdiagnostik, so wird der häufig aussagekräftige Ultraschall viel zu wenig genutzt [3, 4].

**Empfehlung**

Der Therapieerfolg wird anhand der Besserung der Symptome beurteilt (C).

**Erläuterung**

Es ist selbstverständlich, dass der Erfolg einer Therapie nur anhand der Kriterien beurteilt werden kann, die zur Definition des akuten Krankheitsschubs benutzt werden. Koloskopische Kontrollen sind bei nach klinischen Kriterien eingetretener Remission überflüssig.

**Empfehlung**

Kontrolluntersuchungen im Verlauf sollten erfolgen, wobei detaillierte Angaben zum Zeitpunkt nicht möglich sind (C). Die Zeitspanne bis zur ersten Überprüfung des Therapieerfolgs (Telefonkontakt, ambulante Konsultation) sollte umso kürzer sein, je höher die initiale Krankheitsaktivität ist (C).

**Erläuterung**

Bei einem unkomplizierten Schub ist unter einer Standardtherapie die Mehrzahl der Patienten bereits nach vier Wochen in Remission. Neben der initialen Krankheitsaktivität werden auch patientenspezifische Faktoren, insbesondere seine Kenntnis der Erkrankung, Zuverlässigkeit und seine Fähigkeit zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes die Terminierung der ersten Kontrolluntersuchung bestimmen.

**Medikamentöse Behandlung****Distale Colitis****Empfehlung**

Der Schub leichter bis mittlerer Aktivität bei distaler Colitis ulcerosa soll bevorzugt topisch mit Aminosalizylaten therapiert werden: bei Proktitis mit Zäpfchen, bei Proktosigmoiditis mit Klysmen oder mit Schäumen (A). Bei Ausdehnung bis zur linken Flexur erscheint eine Kombination mit einem oralen Aminosalizylat sinnvoll (A). Bei topischer Anwendung sind Aminosalizylate Steroiden überlegen (A). Die minimale, aber auch ausreichende lokale Dosis zur Erzielung einer Remission beträgt 1 g 5-ASA pro Tag. Höhere Dosen bis 4 g/Tag sind nicht wirksamer (A). Bei Kindern muss die Dosis individuell angepasst werden (C).

**Erläuterung**

Die topische Anwendung von Aminosalizylaten hat sich in zahlreichen Studien als wirksame Therapie der distalen Colitis ulcerosa erwiesen. Bei Proktitis ulcerosa zeigten sich 3 × 400 mg Mesalazin täglich als Zäpfchen der oralen Gabe von 3 × 800 mg überlegen [5]. Zäpfchen in einer Dosis von 2 × 1 g waren gleich wirksam wie Einläufe mit einer Dosis von 2 × 2 g täglich, die Patienten fanden jedoch die Behandlung mit Zäpfchen hochsignifikant einfacher [6]. Bei distaler Colitis ulcerosa haben Vergleichsstudien zwischen Mesalazin und Kortikosteroiden als Einlauf mindestens einen Trend zugunsten des Salizylats, meist jedoch eine Überlegenheit des Aminosalizylats ergeben [7, 8], die auch in einer Metaanalyse klar bestätigt wurde [9]. Mesalazinschaum stellt eine alternative Darreichungsform zu Klysmen dar. Bei bis zur linken Flexur ausgedehnter Colitis war in einer Studie die

Kombination von oraler und topischer Mesalazingabe der alleinigen transrektalen oder oralen Verabreichung überlegen [10].

Als tägliche Dosis scheint bei topischer Applikation 1 g Mesalazin ausreichend zu sein, höhere Dosen sind nicht besser wirksam. Die Ergebnisse von Campieri u. Mitarb. mit Dosen von 1 g, 2 g und 4 g wurden von Hanauer bestätigt [11, 12].

Die Daten zur Kombination von topischem EGF (epidermal growth factor) mit oralen Aminosalizylaten sind zu vorläufig, um daraus Empfehlungen ableiten zu können [13].

#### **Empfehlung**

Kontrollierte Studien zur Therapie der leicht bis mittelgradig aktiven, distalen Colitis ulcerosa mit Nichtansprechen auf kombinierte (oral und rektal) Aminosalizylate existieren nicht.

Auf der Basis von Primärtherapiestudien sollten zusätzlich Steroide als Klysma oder Schaum verabreicht werden (B). Dabei ist Budesonid (2 mg täglich) nebenwirkungsarm und in mehreren Studien mit systemisch wirksamen Steroiden wirkungsgleich (B). Die empfohlene Behandlungsdauer liegt bei mindestens 4 Wochen (B). Bei Versagen der topischen Therapie sollten systemisch wirksame Steroide oral verabreicht werden (B).

#### **Erläuterung**

Prospektive, randomisierte Therapiestudien an Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen distalen Colitis und Nichtansprechen auf kombinierte Aminosalizylate wurden noch nicht durchgeführt. Obwohl in den Vergleichsstudien zwischen topischen Aminosalizylaten und Steroiden die Aminosalizylate eher günstiger abschnitten [14], erscheint bei Versagen der Aminosalizylate ein Therapieversuch mit der zusätzlichen Gabe eines topischen Steroids sinnvoll. In zahlreichen Studien an nicht vorbehandelten Patienten konnte dabei für Budesonid eine systemisch wirksamen Steroiden vergleichbare Wirkung festgestellt werden, während die Nebenwirkungsrate geringer ausfiel [15–17]. In einer primärtherapeutischen Vergleichsstudie zwischen Einläufen von Beclomethasondipropionat (3 mg), 5-ASA-Einläufen (2 g) und der Kombination der beiden war die Kombination günstiger als die jeweilige Monotherapie [18]. Es ist zu vermuten, dass dies auf Budesonid als derzeit einziges kommerziell verfügbares topisch wirksames Steroid übertragen werden kann. Nachdem eine mehrwöchige Therapie mit topischen Aminosalizylaten ineffektiv war, sollten die topischen Steroide für mindestens 4 Wochen verabreicht werden [19]. Bei unzureichender Wirkung ist ein Umsetzen auf die orale Gabe systemischer Steroide sinnvoll [20], obwohl auch für diese spezielle Situation keine kontrollierten Studien vorliegen und damit nur eine indirekte Evidenz vorliegt.

Einläufe mit kurzkettigen Fettsäuren (Butyrat oder Mischung aus Acetat, Propionat und Butyrat) erwiesen sich sowohl in der Primärtherapie [21] als auch bei aminosalizylatresistenten Patienten mit Proktosigmoiditis als wirksam [22, 23]. Vergleichsstudien mit Aminosalizylaten fehlen. Derzeit sind keine zugelassenen Präparate verfügbar.

#### **Empfehlung**

Die Primärbehandlung des schweren Schubs einer distalen Colitis sollte mit oralen systemisch wirksamen Steroiden in Kom-

bination mit lokaler Anwendung von Mesalazin erfolgen (B). In verschiedenen Studien angewandte Dosen zwischen 40 und 60 mg täglich scheinen keine auffallenden Wirkunterschiede aufzuweisen (A).

#### **Erläuterung**

Die Empfehlung zur Kombinationstherapie basiert auf der ersten randomisierten Therapiestudie zur aktiven Colitis ulcerosa von Truelove und Witts [20] und der Analogie zur Beclomethasondipropionat-Mesalazin-Kombination bei aktiver distaler Colitis [18]. Bezüglich der empfohlenen Dosierung wurden Dosierungen zwischen 40 und 60 mg verwendet, wobei sich in der Primärtherapie kein Unterschied zwischen 40 und 60 mg Prednisolon pro Tag zeigte [24, 25].

Orales Budesonid scheint nach einer neueren Studie auch bei linksseitiger Colitis ein wirksames Medikament zu sein [19] und könnte daher im Einzelfall das systemisch wirksame Steroid ersetzen. Bezüglich dieser Studie ist jedoch kritisch anzumerken, dass mit 10 mg Budesonid eine systemisch wirksame Dosis eingesetzt wurde, auch wenn sich keine Suppression von morgendlichen Cortisolspiegeln zeigte. Außerdem dürfte die lokale Budesonidverfügbarkeit hauptsächlich im Ileozökalbereich und rechten Hemikolon liegen, so dass bisher Budesonid als Alternative zu systemisch wirksamen Steroiden nicht allgemein empfohlen werden kann.

#### **Empfehlung**

Bei schwerer therapierefraktärer distaler Colitis ulcerosa sollten systemische Steroide mit Dosissteigerung eingesetzt werden (B). Diese können oral oder intravenös in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten verabreicht werden (B).

#### **Erläuterung**

Auch für diese spezielle klinische Situation liegen keine direkten Vergleichsstudien vor. Ebenso fehlen Vergleiche zwischen oraler und intravenöser Steroidgabe. Da bei Colitis ulcerosa die Resorption von Steroiden im Dünndarm nicht beeinträchtigt sein dürfte, gibt es keinen pharmakokinetischen Grund, die intravenöse Zufuhr zu bevorzugen. Das Fehlen einer nennenswerten Dosis-Wirkungs-Beziehung von Prednison/Prednisolon beruht auf einer prospektiven randomisierten Studie von Baron et al., die 20, 40 und 60 mg miteinander verglichen, wobei 40 und 60 mg gleich wirksam waren [24]. Aus Studien beim Morbus Crohn lässt sich indirekt ableiten, dass eine Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht evtl. die effektivste Dosis sein könnte [26].

#### **Ausgedehnte Colitis**

##### **Empfehlung**

Zur Primärbehandlung des Schubs leichter bis mittlerer Aktivität bei ausgedehnter Colitis ulcerosa werden orale Aminosalizylate eingesetzt (A). Die Dosis zur Erzielung einer Remission liegt zwischen 3 und 4,8 g 5-ASA pro Tag (A).

##### **Erläuterung**

Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit von oral verabreichten Aminosalizylaten in der Therapie der ausgedehnten Colitis ulcerosa leichter bis mittlerer Aktivität [27–32]. Dabei werden aufgrund unterschiedlicher Galenik verschiedenen Mesalazinpräparaten und den 5-ASA-Konjugaten Sulfasalazin, Balsalazid

und Olsalazid unterschiedliche Wirkprofile zugeschrieben, die sich allerdings nicht reproduzierbar in harte klinische Fakten ummünzen lassen [33–37]. Insofern kann bei Anwendung von Äquivalenzdosen derzeit davon ausgegangen werden, dass zwischen den verschiedenen Aminosalizylaten bei akuter Colitis ulcerosa kein relevanter Wirksamkeitsunterschied besteht.

#### *Empfehlung*

Kontrollierte Studien zur Therapie der ausgedehnten Colitis ulcerosa mit Nichtansprechen auf Aminosalizylate existieren nicht. Auf der Basis von Primärtherapiestudien sollen systemische Steroide oral verabreicht werden (siehe Empfehlungen zur Therapie des schweren Schubs einer ausgedehnten Colitis, hier keine Kombination zur Therapie mit Mesalazin) (B). Signifikante Wirkunterschiede zwischen 40 und 60 mg Prednisolonäquivalent täglich scheinen nicht zu bestehen (B). Die Dosisreduktion erfolgt nach klinischer Symptomatik.

#### *Erläuterung*

Diese Empfehlung lehnt sich an die Ausführungen zur analogen Frage bei distaler Colitis an (siehe dort).

#### *Empfehlung*

Der schwere Schub einer ausgedehnten Colitis ulcerosa sollte primär mit systemischen Steroiden behandelt werden (A). Ob die Steroide oral oder intravenös verabreicht werden, muss in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten entschieden werden (C). Meist wird von Beginn an mit oralen Aminosalizylaten kombiniert, obwohl Daten aus kontrollierten Studien fehlen (D).

#### *Erläuterung*

Analog zur Situation der schweren distalen Colitis wird auf der Basis der frühen, aber auch neuerer Studien [20, 38, 39] die initiale Therapie mit systemischen Steroiden empfohlen. Ob die Kombination mit einem oralen Aminosalizylat die Remissionsrate tatsächlich verbessert oder das Erreichen der Remission beschleunigt, muss angesichts fehlender Studien offen bleiben. Dieser Punkt wurde insgesamt sehr kontrovers diskutiert, was sich in der Konsensusstärke und dem Grad der Empfehlung widerspiegelt.

#### *Empfehlung*

Liegen harte Kontraindikationen gegen Steroide (z. B. Steroidpsychose) vor, kann primär Cyclosporin in einer Dosis von 4 mg/kg KG/Tag i. v. gegeben werden (A).

#### *Erläuterung*

In einer kürzlich veröffentlichten, sehr kleinen Studie wurde als Primärtherapie des schweren Schubs der Colitis ulcerosa i. v. Cyclosporin (4 mg/kg KG/Tag) als ähnlich wirksam und bezüglich der Remissionsrate nach einem Jahr unter Azathioprin effektiver als 40 mg Methylprednisolon beschrieben [39]. Daraus kann keine Empfehlung zur Primärbehandlung des schweren Schubs mit Cyclosporin direkt abgeleitet werden. Jedoch kann Cyclosporin i. v. primär in einer Dosis von 4 mg/kg KG/Tag bei harten Kontraindikationen gegen Steroide gegeben werden.

#### *Empfehlung*

Die Reservetherapie bei schwerer ausgedehnter Colitis ulcerosa und unzureichendem Ansprechen auf die Primärtherapie stellen die systemischen Steroide i. v. dar (falls noch nicht intravenös verabreicht) (C). Ist die intravenöse Behandlung mit Prednisolon wirkungslos, nimmt das Krankheitsbild einen chronisch aktiven, steroidresistenten oder fulminanten Verlauf und sollte nach den hierfür entwickelten Therapieprinzipien behandelt werden (siehe dort).

#### *Erläuterung*

Studien zum Wechsel von einer oralen Steroidgabe auf eine intravenöse liegen nicht vor, werden aber allgemein für sinnvoll angesehen. Eine i. v. Therapiedauer von 10 Tagen sollte ausreichend sein: In einer kontrollierten Vergleichsstudie zwischen Hydrocortison und ACTH i. v. war durch eine Verlängerung der Behandlung mit dem alternativen Therapiekonzept keine Erhöhung der Remissionsrate zu erreichen [40]. Ist innerhalb eines Zeitraums von 10 Tagen keine Besserung zu beobachten, muss auf Alternativen für die Therapie der steroidresistenten bzw. fulminanten Colitis ulcerosa gewechselt werden.

Heparin erwies sich nach mehreren Fallserien mit positiven Ergebnissen in einer randomisierten Studie als unwirksam [41–43]. Antikörper gegen TNF- $\alpha$  haben sich in bisherigen Studien als nicht eindeutig wirksam erwiesen, wobei eine Reihe von positiven Fallserien und eine negative randomisierte Studie vorliegen [44, 45]. Die Datenlage zum Einsatz der Leukozytenapherese ist zwar in Japan positiv [46], aber noch unzureichend, um Empfehlungen für die Anwendung außerhalb von Studien auszusprechen.

#### **Literatur**

- Hyde GM, Jewell DP. Review article: the management of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 419–424 (III)
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905–910 (III)
- Wijers OB, Tio TL, Tytgat GN. Ultrasonography and endosonography in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1992; 24: 559–564 (III)
- Schwerk WBBK, Raith M. A prospective evaluation of high resolution sonography in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 172–182 (III)
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 93–97 (Ib)
- Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A et al. 5-Aminosalicic acid as enemas or suppositories in distal ulcerative colitis? *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 406–409 (Ib)
- Danish 5-ASA Group. Topical 5-aminosalicylic acid versus prednisolone in ulcerative proctosigmoiditis. A randomized, double-blind multicenter trial. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 598–602 (Ib)
- Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A et al. Efficacy of 5-aminosalicylic acid enemas versus hydrocortisone enemas in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 675–705 (Ib)
- Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293–300 (Ia)
- Safdi M, DeMicco M, Sninsky C et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867–1871 (Ib)

- 11 Hanauer SB. Dose-ranging study of mesalamine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 79–83 (Ib)
- 12 Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A et al. Optimum dosage of 5-aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32: 929–931 (Ib)
- 13 Sinha A, Nightingale J, West KP et al. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 350–357 (Ib)
- 14 Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775–781 (Ia)
- 15 Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E et al. A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 987–992 (Ib)
- 16 Danielsson A, Lofberg R, Persson T et al. A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 9–12 (Ib)
- 17 Lofberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E et al. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 623–629 (Ib)
- 18 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: 549–553 (Ib)
- 19 Lofberg R, Danielsson A, Suhr O et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1713–1718 (Ib)
- 20 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955: 1041–1048 (III)
- 21 Vernia P, Marcheggiano A, Caprilli R et al. Short-chain fatty acid topical treatment in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 309–313 (Ib)
- 22 Steinhart AH, Hiruki T, Brzezinski A et al. Treatment of left-sided ulcerative colitis with butyrate enemas: a controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 729–736 (IIa)
- 23 Vernia P, Annese V, Bresci G et al. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 244–248 (Ib)
- 24 Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962; 5302: 441–443 (IIb)
- 25 Margolin ML, Krumholz MP, Fochios SE et al. Clinical trials in ulcerative colitis: II. Historical review. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 227–243 (IV)
- 26 Landi B, Anh TN, Cortot A et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1992; 102: 1647–1653 (Ib)
- 27 Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625–1629 (Ib)
- 28 Hanauer S, Schwartz J, Robinson M et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1188–1197 (Ib)
- 29 Hanauer SB. Balsalazide led to greater remission rates and tolerance than mesalamine in acute ulcerative colitis. *Gut* 1999; 44: 455 (Ib)
- 30 Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F et al. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 350–355 (Ib)
- 31 Meyers S, Sachar DB, Present DH et al. Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging clinical trial. *Gastroenterology* 1987; 93: 1255–1262 (Ib)
- 32 Feurle GE, Theuer D, Velasco S et al. Olsalazine versus placebo in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: a randomised double blind trial. *Gut* 1989; 30: 1354–1361 (Ib)
- 33 Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Bmj* 1989; 298: 82–86 (III)
- 34 Kruis W, Brandes JW, Schreiber S et al. Olsalazine versus mesalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 707–715 (Ib)
- 35 Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD et al. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. The Abacus Investigator Group. *Gastroenterology* 1998; 114: 15–22 (Ib)
- 36 Levine D, Ruff D, Koval G et al. A multicenter double-blind dose-response trial of colazide and asacol for mild-moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: A1026 (Ib)
- 37 Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 540–549 (Ia)
- 38 Oshitani N, Kitano A, Matsumoto T et al. Corticosteroids for the management of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995; 30 (Suppl 8): 118–120 (IIb)
- 39 D'Haens G, Lemmens L, Geboes K et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323–1329 (Ib)
- 40 Meyers S, Lerer PK, Feuer EJ et al. Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 50–54 (III)
- 41 Folwaczny C, Wiebecke B, Loeschke K. Unfractionated heparin in the therapy of patients with highly active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1551–1555 (III)
- 42 Ang YS, Mahmud N, White B et al. Randomized comparison of unfractionated heparin with corticosteroids in severe active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1015–1022 (Ib)
- 43 Evans RC, Wong VS, Morris AI et al. Treatment of corticosteroid-resistant ulcerative colitis with heparin—a report of 16 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1037–1040 (III)
- 44 Evans RC, Clarke L, Heath P et al. Treatment of ulcerative colitis with an engineered human anti-TNF $\alpha$  antibody CDP571. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1031–1035 (III)
- 45 Probert CS, Hearing SD, Schreiber S et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998–1002 (Ib)
- 46 Sawada K, Muto T, Shimoyama T et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 307–321 (Ib)