

Bewährte Behandlungsmöglichkeiten

Entzündliche Darmkrankheiten (Teil 1)

Für chronisch entzündliche Darmkrankheiten wurde in den letzten Jahren eine Reihe von evidenzbasierten Leitlinien entwickelt, die allgemein akzeptiert sind und die Standard-Therapie festlegen. Eine Stufentherapie («step-up») wird im Allgemeinen für richtig gehalten, während bei Patienten mit hohem Komplikationsrisiko auch eine aggressivere «top-down» Therapie anerkannt ist. Für ein sinnvolles Abwägen der Behandlungsmöglichkeiten und entsprechend optimales Behandlungsergebnis ist es wichtig, die in Studien getesteten, bewährten Therapeutika richtig einzusetzen und gleichzeitig die neuen Behandlungsmöglichkeiten zu kennen. In diesem ersten Teil werden die bewährten Basistherapien der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn behandelt sowie ein Überblick über die konventionelle Immunsuppression gegeben.

Zu den bewährten Behandlungsmöglichkeiten bei Colitis ulcerosa zählen als Basis der Therapie 5-Aminosalicylsäure Präparate, im nächsten Schritt topische oder systemische Steroide, Immunsuppressiva und inzwischen wohl auch anti-TNF-Antikörper. Beim Morbus Crohn haben sich topische Steroide, systemische Steroide, Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat und ebenfalls TNF-Hemmer bewährt. Als neue Behandlungsoptionen sind anti-Integrine wie Vedolizumab und anti-Interleukin 12/23 Antikörper wie Ustekinumab zur therapeutischen Palette hinzugekommen. Neue orale Medikamente sind in der Entwicklung, wobei die Entwicklung für die Janus Kinase (JAK) Inhibitoren bei Colitis ulcerosa, namentlich Tofacitinib, am meisten fortgeschritten ist. Diese neuen Präparate müssen in den Therapie-Algorithmus eingearbeitet werden. Diese innovativen Therapien bei chronischen entzündlichen Darmerkrankungen sollten möglichst bald Anwendung in der Praxis finden, da sie das Leben von Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten verbessern können (Abb. 1). Bei allen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sollte man allerdings die Chirurgie nicht vergessen. Sie stellt bei aktiver Erkrankung immer eine Option dar und sollte nicht als ultima ratio aufgefasst werden.



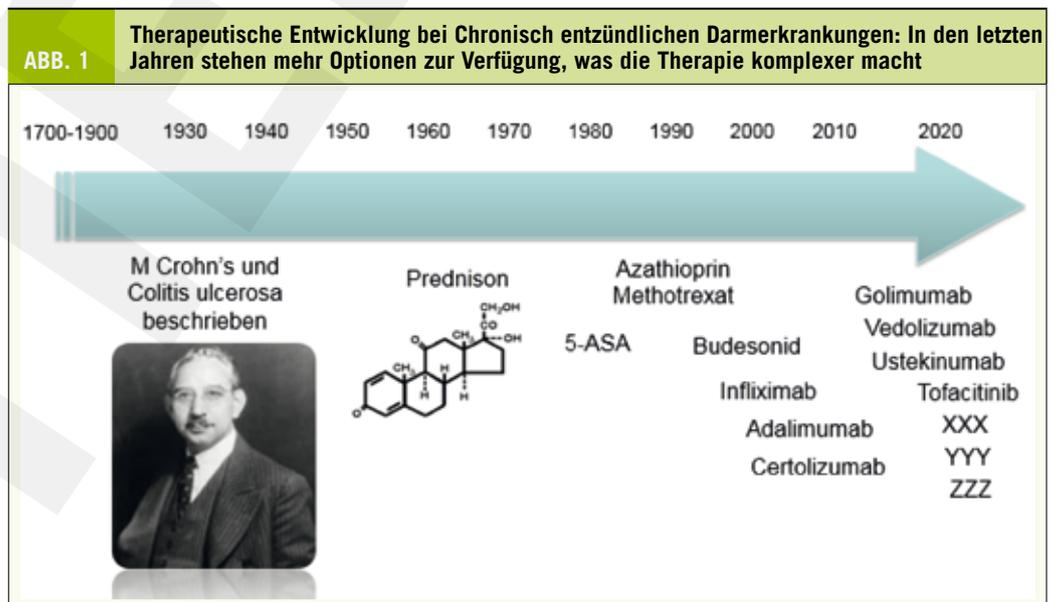
PD Dr. med. Luc Biedermann
Zürich



Prof. Dr. med. Dr. phil.
Gerhard Rogler
Zürich

Die etablierte Basistherapie chronischer Darmentzündungen: Colitis ulcerosa

Bei milder oder mässiger Ausprägung einer Colitis ulcerosa (CU, typischer Endoskopischer Befund in Abb. 2a) sollten Präparate mit 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) als Therapie der ersten Wahl zur Remissionsinduktion verwendet werden (6). Es kommen lokale (=rektale: besonders bei der linksseitigen-Colitis oder Proctosigmoiditis ulcerosa, aber durchaus auch bei Pancolitis sinnvoll) oder orale (obligat bei der Pancolitis ulcerosa; zusätzlich bei moderaten bis schweren Formen der linksseitigen-Colitis und Proktitis) 5-ASA Präparationen zum Einsatz (6). Auch die oralen Präparate wirken



nicht eigentlich systemisch, sondern durch eine lokale Freisetzung des Wirkstoffes im Dün- und Dickdarm, und sind somit eine orale Form einer topischen Therapie. Durch die Beschränkung der Entzündung auf die Mukosaschicht, die dem Darmlumen zugewandt ist, und auf das Colon kann die CU sehr gut mit einer Rektaltherapie behandelt werden. Dies umso mehr, als etwa 50–60% der Patienten mit CU eine Proktosigmoiditis, etwa 20–30% eine linksseitige Kolitis und nur etwa 20–25% der Patienten eine Pankolitis zeigen (5). Beim grössten Teil der Patienten wird also als Einlauf oder Rektalschaum appliziertes 5-ASA die gesamte entzündete Mukosa erreichen. Da eine lokale 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 CU so behandelt werden. Ein Grossteil der Symptome, insbesondere der Stuhldrang (fecal urgency) und die sehr hochfrequente blutige Diarrhoe, wird bei der Colitis ulcerosa im wesentlich durch den Grad der Entzündung im linken Kolon und Rektum determiniert. Daher ist die zusätzliche Anwendung einer rektalen Therapie auch bei der Pancolitis ulcerosa in den meisten Fällen sinnvoll. Eine Proctitis ulcerosa sollte mit Suppositorien behandelt werden (6). Diese erreichen im Rektum eine höhere Wirkstoffkonzentration als Schäume oder Klysmen (31). Suppositorien mit 1000mg 5-ASA einmal täglich sind wirksam und können als am besten praktikable Lokal-Therapie empfohlen werden (4,6,11,12,19). Bei etwa 2/3 der Patienten mit Proctitis ulcerosa wird eine Remission durch die Therapie mit Suppositorien erreicht (17). Eine Dosis von mehr als 1g 5-ASA täglich als Suppositorium scheint nicht sinnvoll zu sein. Die topische 5-ASA Therapie ist für die Remissionsinduktion effektiver als die topische Verabreichung von Steroiden (18). Daher werden topische Steroide als second line Therapie bei Patienten eingesetzt, die eine topische 5-ASA Therapie nicht tolerieren oder eine Unverträglichkeit zeigen bzw. gegebenenfalls bei schwereren Symptomen auch von Beginn in Kombination mit 5-ASA.

Für Patienten mit Proktosigmoiditis oder linksseitiger Kolitis eignen sich 5-ASA Schaumpräparationen und Einläufe (Klysmen) besser. Die initiale Dosis sollte mindestens 2 g 5-ASA/Tag betragen (24). 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, Volumina über 60 ml sind mit einer schlechteren Patientenadhärenz verbunden. Bei Symptompersistenz trotz adäquater lokaler 5-ASA Monotherapie sollte die topische Therapie bei der linksseitigen Colitis ulcerosa analog zur Proctitis ulcerosa mit einer topischen Steroidtherapie kombiniert werden (Budesonid-Schäume oder Klysmen und Hydrocortison-Schaum) (20). Falls durch die Kombination dieser topischen Präparate keine Remission erreicht werden kann, sollte orales 5-ASA zur Lokal-Therapie (24) hinzugefügt werden. Die Kombination von oraler und rektaler Therapie erhöht die Chance auf Erreichen einer Remission. Sie erreicht eine signifikante Symptombesserung in 88% der Patienten, die alleinige Gabe

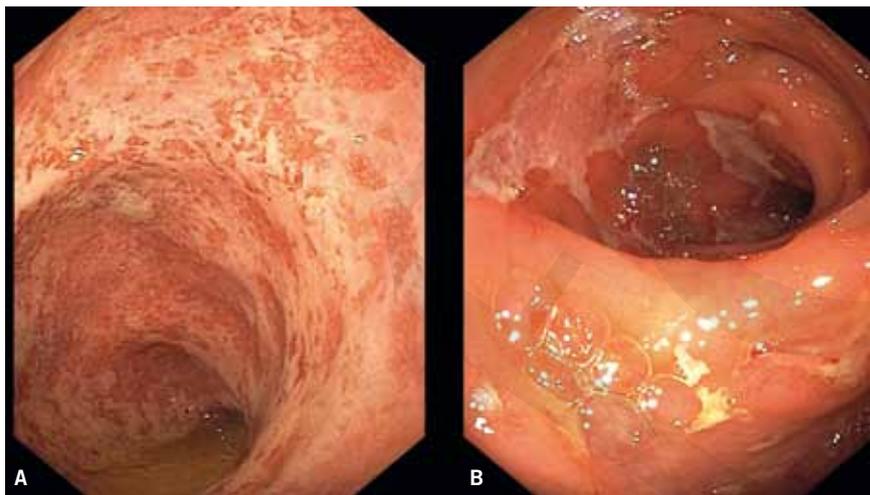


Abb. 2: Typischer endoskopischer Aspekt im Colon bei einer jungen Patientin mit Colitis ulcerosa (a) sowie einem jungen Patienten mit M. Crohn (b)

von 4 g 5-ASA rektal in nur 54% der Betroffenen. Die alleinige Gabe von 2,4 g oralem 5-ASA (24) ist deutlich weniger effektiv und kann die Zielkriterien nur etwa bei 30–40% erreichen (6). Bei Vorliegen einer ausgedehnteren Kolitis oder Pankolitis ist die Behandlungsstrategie zunächst ähnlich der bei linksseitiger Kolitis: Sie besteht in einer Kombinationsbehandlung mit oralem und rektalem 5-ASA (6). Insbesondere für die Entzündung im Rektum ist die Kombinationstherapie günstig und wirkt sich somit auf die Hauptsymptome Blutung und Stuhldrang aus. Wenn die Kombination von oralem und rektalem 5-ASA bei Pankolitis nicht ausreichend ist, sollten topische (Budesonid) oder systemische Steroide eingesetzt werden. Bleibt die Therapie mit 5-ASA wirkungslos oder ist die Wirkung unzureichend, wird bei der CU auf topische (Hydrocortison-Schaum oder Budesonid) bzw. systemische Glukokortikoide (z.B. Prednison) zurückgegriffen bzw. neu auch auf perorales Budesonid MMX (siehe Teil 2).

Die etablierte Basistherapie chronischer Darmentzündungen: Morbus Crohn

Der Einsatz von 5-ASA Präparaten beim Morbus Crohn (MC, typischer endoskopischer Befund in Abb. 2b) ist umstritten. Da die Evidenz aus klinischen Studien dünn ist, empfehlen die meisten Leitlinien (wie z.B. die ECCO Behandlungs-Leitlinie) den Einsatz von 5-ASA beim MC nicht mehr (13). Epidemiologische Studien weisen jedoch nach, dass nach wie vor ein grösserer Anteil von MC Patienten mit 5ASA (erfolgreich?) behandelt wird (21,22).

Während bei milder bis moderater Aktivität ein Versuch mit peroralem Budesonid (9mg einmal täglich) unternommen werden kann, ist bei einem wirklich aktiven MC bzw. im Erkrankungs-schub zunächst ein Therapieversuch mit systemischen Glukokortikoiden (z.B. Prednison) gerechtfertigt. Nicht jeder Patient mit MC muss bei der Erstmanifestation sofort mit einer Immunsuppression oder einem Biologikum behandelt werden. Ein Ansprechen auf Glukokortikoide findet sich bei MC Patienten in weit über 70% der Betroffenen zumindest initial. Ein signifikanter Anteil der Patienten ist jedoch primär Steroidrefraktär oder erweist sich nach Ausschleichen des Steroids als «Steroid-abhängig», d.h. beim Versuch, die Steroide schrittweise wieder abzusetzen tritt typischerweise bei 10–20 mg wieder eine entzündliche Aktivität auf, so dass ein komplettes Absetzen nicht möglich ist. Findet sich kein Ansprechen auf

Steroide («steroidrefraktärer» Verlauf), sollte vor allem beim MC zunächst die Frage einer Operationsindikation geprüft werden. Epidemiologische Daten zeigen, dass etwa die Hälfte der Patienten nach einer Operation über Jahre in Remission ohne Entzündungsschübe sind. In diesem Zusammenhang konnte eine aktuelle randomisierte aber nicht verblindete niederländische (bisher nur in Abstract-Form publizierte) Studie nachweisen, dass bei Patienten mit umschriebenem M. Crohn im terminalen Ileum die primäre Ileozökalresektion nicht nur bezüglich Effektivität gegenüber Infliximab mindestens gleichwertig ist, sondern dass sich die operative Intervention tendenziell günstig hinsichtlich der Lebensqualität für den Patienten auswirkt bei signifikant tieferen Kosten (Abb. 3).

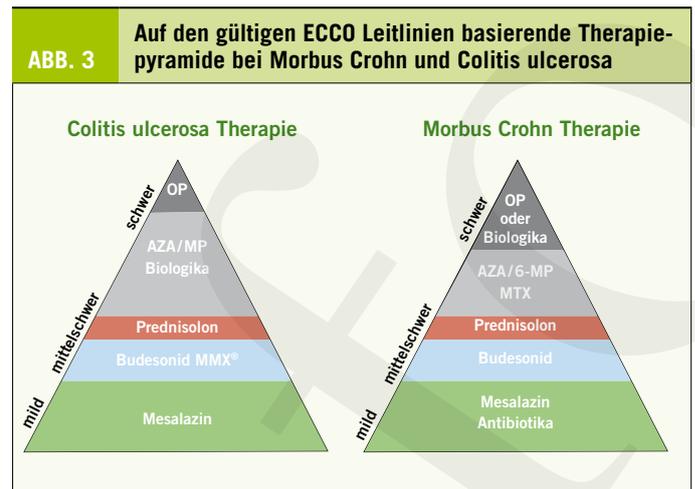
Immunsuppression: Was, wann, warum und wie?

Nicht jeder Patient mit chronischer Darmentzündung muss eine Immunsuppression erhalten. Wenn bei CU (und ev. sogar beim MC) mit 5-ASA oder bei CU und MC mit zeitlich befristeten Steroiden eine langdauernde Remission erreicht werden kann, ist eine sofortige Immunsuppression mit Thiopurinen oder Methotrexat nicht sinnvoll. Zwei Studien in Spanien und Frankreich haben gezeigt, dass die «frühe» Immunsuppression mit Azathioprin nach Diagnosestellung für alle Patienten keine bzw. kaum (eine der Studien zeigte allerdings nur als post hoc Analyse eine Verminderung von mittelschweren bis schweren Rückfällen) Vorteile zeigt. Nur bei perianalem Entzündungsbefall bei MC, Erkrankungsbeginn in jungen Jahren und anderen prognostisch ungünstigen Faktoren (wie z.B. Rauchen bei MC) sollte frühzeitig eine Immunsuppression begonnen werden.

Die am häufigsten angewandten Immunsuppressiva Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin (6-MP) in der Therapie der «steroidabhängigen» chronisch entzündlichen Darmerkrankung sind inzwischen fest etabliert. Beide Substanzen wirken auf bestimmte Lymphozyten, sogenannte aktivierte T-Zellen. Die erfolgreiche Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin wird auch an einer Reduktion der Gesamtlymphozytenzahl im Differentialblutbild deutlich. Auf Grund eines nur verzögerten Wirkeintritts über 6–12 Wochen können diese Substanzen aber nicht zur Remissionsinduktion ange-raten werden (wenngleich sie wegen eben dieser Verzögerung sinnvollerweise direkt in Kombination mit der remissions-induzierenden Substanz begonnen werden können). Wichtig ist, dass Azathioprin und 6-Mercaptopurin neben des trägen Wirkeintritts auch nicht sehr effektiv für das Erreichen einer Remission sind. D.h., sie können sinnvoll zur Remissionserhaltung eingesetzt werden, wenn diese zunächst mit 5-ASA oder Steroiden induziert werden kann. Bei komplett «steroidrefraktären» Verläufen ist ihr Einsatz wenig sinnvoll. Es sollten hier Biologika angewandt werden (ggf. in Kombination mit einer Immunsuppression).

Immunsuppressiva (man sollte unserer Ansicht nach den allgegenwärtigen Ausdruck «Immunmodulatoren» vermeiden, da er bei eben klar vorhandener Suppression der Immunantwort einem Euphemismus gleichkommt) sollten auch zum Einsatz kommen, wenn Patienten häufiger als 2-mal pro Jahr einen akuten Schub ihrer IBD erleiden.

Azathioprin wird normalerweise in einer Dosierung von 2–2,5 mg/kg Körpergewicht und Tag und 6-MP in einer Dosierung von 1–1,5 mg/kg KG und Tag eingesetzt (13). Mit einem Wirkungseintritt durch das aktive Stoffwechselprodukt beider Substanzen, die 6-Thioguanin-Nucleotide (6-TGN), ist erst nach 6–12 Wochen



und mit einer maximalen Wirkung erst nach 12–24 Wochen zu rechnen. Bei schweren akuten Schüben der Darmentzündung kommt dieser Wirkeintritt zu spät und eine Anwendung von Azathioprin oder 6-MP ist nicht sinnvoll. Bei Patienten, die nach drei Monaten unter Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin keine stabile Remission erreicht haben, sollte diese Therapie beendet werden. Sowohl Azathioprin, als auch 6-MP sind im Gegensatz zu Steroiden, die keinesfalls länger als drei Monate gegeben werden sollten (!) für eine langfristige Therapie zur Remissionserhaltung geeignet. Auch noch nach vier Jahren besteht ein Effekt auf die Remissionserhaltung (15). Nebenwirkungen der Therapie sind häufig und bestehen vor allen aus Übelkeit, Erbrechen und epigastrischem Druckgefühl sowie «grippe-artigen» Symptomen. Bei Vorliegen dieser und anderer Nebenwirkungen ist ein Therapieversuch mit 6-MP gerechtfertigt. Da 6-MP ein Stoffwechselprodukt des Azathioprins ist und nur die Hälfte der Substanz dosiert wird (siehe oben, Dosierung) ist offensichtlich, dass 50% des Azathioprins zu Stoffwechselprodukten werden, die keine Wirkung besitzen, aber wohl Nebenwirkungen verursachen können. Daher wäre es an sich sinnvoll, alle Patienten mit 6-Mercaptopurin zu behandeln. 6-MP ist aber (in deutlich höherer Dosierung) nur zur Behandlung von Leukämien zugelassen. Bei 3% der Patienten tritt unter Azathioprin-Einnahme eine Hepatitis auf, ebenfalls bei etwa 3% eine Pankreatitis. Bei Hepatitis (im Sinne von erhöhten Leberwerten) kann ein Wechsel auf 6-MP versucht werden. Die Bestimmung der Transaminasen ist unter Therapie mit Azathioprin und 6-MP in regelmässigen Zeitintervallen sinnvoll, da die Hepatitis meist klinisch symptomlos ist. Demgegenüber würden wir von einer routinemässigen Bestimmung der Amylase und Lipase abraten, da sich hier einerseits der Patient mit typischen Symptomen präsentiert sowie andererseits Erhöhungen der Pankreasenzyme diskret über dem oberen Normwert keine unmittelbaren Konsequenzen erfordern. Auch eine noduläre Transformation der Leber oder veno-occlusive disease (VOD; teils auch als sinusoidal obstruction syndrome, SOS, bezeichnet) tritt sehr selten auf. Azathioprin und 6-MP werden über die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) abgebaut. Bei einer verminderten Aktivität der TPMT tritt unter Therapie mit Azathioprin häufig im Verlauf eine schwere Leukopenie auf (2). Die Mehrzahl der Leukopenien unter Azathioprin/6-MP-Therapie (etwa 80%) entsteht jedoch unabhängig vom TPMT-Genotyp (2). Daher ist eine regelmässige Blut-

bildkontrolle unter der Therapie unabhängig vom Phänotyp der TPMT-Aktivität notwendig.

Methotrexat kann eine sinnvolle Alternative zur Immunsuppression mit Thiopurinen vor allem beim MC sein (13). Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist. Es wird initial in einer Dosis von 25 mg pro Woche parenteral empfohlen (8,13). Die Applikation sollte s.c. erfolgen. Trotz der relativ geringen Methotrexat-Dosis wird zu einer oralen Einnahme von 5 mg Folsäure angeraten, typischerweise 2–3 Tage nach MTX-Applikation. Mit Methotrexat kann insgesamt bei ca. 40% der Patienten eine Remission induziert werden (8). Ist eine Remission erreicht, kann die Dosierung auf 15 mg pro

Woche parenteral reduziert werden (1). Bei der Gabe von Methotrexat treten bei etwa 20% der behandelten Patienten deutliche Nebenwirkungen auf, die zum Therapieabbruch zwingen. Wie bei Azathioprin und 6-MP sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Durchfälle und Bauchschmerzen. Darüber hinaus finden sich erhöhte Transaminasen, zentral-nervöse Symptome und vermehrte Infektionen. Eine potentielle Nebenwirkung unter Langzeit-Therapie mit Methotrexat ist die Entwicklung einer Leberfibrose oder Leberzirrhose, deutlich seltener auch Lungenfibrose. Aufgrund der Teratogenität von Methotrexat sollte eine Schwangerschaft während und innerhalb sechs Monaten nach Beendigung der Methotrexat-Therapie sowohl beim Mann, wie auch bei der Frau, vermieden werden. Auch Stillen ist kontraindiziert.

Take-Home Message

- ◆ Ein Grossteil der Patienten mit Colitis ulcerosa kann mit den klassischen Basismedikamenten (5-Aminosalicylate) und kurzzeitigen Gaben von topisch oder auch systemisch wirksamen Steroiden wirksam behandelt werden
- ◆ Gerade aber die lokalen Anwendungsformen dieser Präparationen in Form von Suppositorien, Einläufen und Schäumen wird oft nicht konsequent genug angewendet
- ◆ Beim M. Crohn gibt es zwar keine vergleichbar effektive und günstige Basismedikation ohne Immunsuppression bzw. deutlich höhere Kosten – bei Patienten mit moderatem bis schweren Verlauf, welche eine dauerhafte Erhaltungstherapie benötigen, haben sich die verfügbaren etablierten Therapien (Thiopurine, Methotrexat und mittlerweile auch TNF-Hemmer) als effizient und sicher erwiesen

PD Dr. med. Luc Biedermann

Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich

gerhard.rogler@usz.ch

✚ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG (2003) Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003459
2. Colombel JF, Ferrari N, Debusere H et al. (2000) Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 118:1025-1030
3. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P et al. (2016) The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*
4. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento 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
5. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. (2012) Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 6:965-990
6. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. (2012) Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 6:991-1030
7. Dulai PS, Singh S, Jiang X et al. (2016) The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 111:1147-1155
8. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. (1995) Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 332:292-297
9. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 369:699-710
10. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. (2016) Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 375:1946-1960
11. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. (1997) Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 11:1053-1057
12. Gionchetti P, Venturi A, Rizzello F et al. (1997) Retrograde colonic spread of a new mesalazine rectal enema in patients with distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 11:679-684
13. Gomollon F, Dignass A, Annesse V et al. (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 11:3-25
14. Laharie D, Bourreille A, Branche J et al. (2012) Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 380:1909-1915
15. Lemann M, Mary JY, Colombel JF et al. (2005) A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 128:1812-1818
16. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. (2012) Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 107:1409-1422
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. 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
21. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al. (1994) Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 35:360-362
22. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al. (1995) Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 30:699-706
23. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L (2017) Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut* 66:199-209
24. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C et al. (1997) A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 92:1867-1871
25. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G et al. (2015) Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther* 41:409-418
26. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 369:711-721
27. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. (2012) Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 367:1519-1528
28. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J et al. (2012) Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 367:616-624
29. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P et al. (2014) Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 147:618-627 e613
30. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L et al. (2014) Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 63:433-441
31. van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J et al. (1996) Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 10:327-332