

# Wirksamkeit von darmlöslichem Lecithin (Phosphatidylcholin) zur Behandlung der Colitis ulcerosa

## Eine Metaanalyse

Von W. Stremmel, H. Vural, O. Evliyaoglu und R. Weiskirchen

### DAS KONZEPT

Stuhl enthält 100 Milliarden Bakterien pro Gramm (g) und der Mensch produziert am Tag im Mittel 250 g. Der Darmschleim schützt gegen eine bakterielle Invasion aus dem Kolon mit nachfolgender Entzündung [1]. Verantwortlich ist der Phosphatidylcholin(PC)-Schutzfilm im Schleim [2]. Er dient als wasserabweisende Barriere, um Bakterien im wässrigen Milieu des Darminnen von der Darmsurface abzuhalten [3].

Wie in **Abb. 1** dargestellt stammt das, im Schleim befindliche, PC aus dem Blut und wird im Dünndarm in den Schleim sezerniert. Im Blut ist PC an Lipoproteine gebunden, von welchen es in Bruchstücken gelöst und durch Lücken zwischen den Gefäßwänden in den Raum zwischen den Darmepithelzellen abgegeben wird [4, 5]. Aufgrund seiner komplexen chemischen Struktur kann PC nicht in die Darmzellen aufgenommen werden. Mit seiner positiv geladenen

Kopfgruppe akkumuliert es an den negativ geladenen Strukturproteinen, die an der äußeren Seite die Schleimhautzellen miteinander fest vertäuen, den sogenannten Tight Junctions [4, 5, 6, 7].

Von dort wird das angereicherte PC wie von einem Staubsauger auf die lumi-

nale Seite gezogen, um hier von dem in den Darmzellen verankerten Schleimprotein, Muzin 3, gebunden zu werden. Steckdose für den Staubsauger ist das Transportprotein CFTR („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“), welches durch die Sekretion von

### ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Phosphatidylcholin ist ein essenzieller Bestandteil des Darmschleims und dient als Schutzschild gegen das Eindringen von Bakterien aus dem Stuhl. Im Darmschleim von Patienten mit Colitis ulcerosa ist Phosphatidylcholin um 70% vermindert, welches den Darm anfällig gegenüber bakteriell ausgelösten Entzündungen macht. Lokale Applikation durch Gabe von darmlöslichem Phosphatidylcholin könnte diesen Mangel ausgleichen.

**Methode:** Es wurde eine zusammenfassende Analyse der drei bisher veröffentlichten klinischen Studien mit 160 eingeschlossenen Colitis-ulcerosa-Patienten durchgeführt.

**Ergebnisse und Schlussfolgerung:** Die Metaanalyse zeigte, dass mit Phospha-

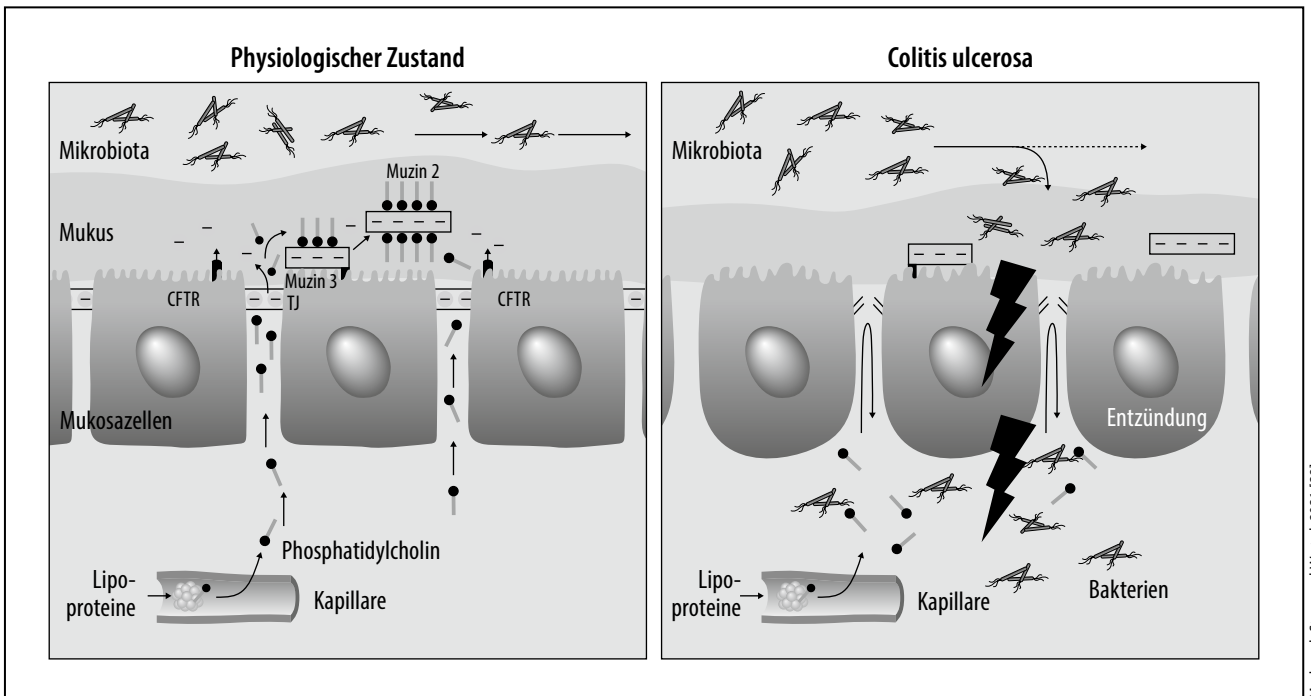
tidylcholin angereichertes und mit Eudragit S-100 mikroverkapseltes Lecithin die Remissionsrate sowie das klinische und endoskopische Bild deutlich verbessert. Auch in Bezug auf Histologie und Lebensqualität war eine Besserung festzustellen. Gegenüber Placebo waren alle Parameter signifikant überlegen. Die erreichte Remission blieb unter darmlöslichem Lecithin deutlich länger erhalten als unter Placebo. Das Nebenwirkungsprofil war identisch zur Placebogruppe, was für die Patienten besonders wichtig ist. Phosphatidylcholin ist damit komplementärmedizinisch als Schutz für den Darm anzusehen.

**Schlüsselwörter:** Colitis ulcerosa, Phosphatidylcholin, darmlösliches Lecithin, Darmschleim, Mikrobiota

Eingereicht am 22.10.2021 – Revision akzeptiert am 16.12.2021

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Stremmel: Medical Center Baden-Baden; Prof. Dr. Hüseyin Vural, Prof. Dr. Osman Evliyaoglu, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Ralf Weiskirchen: Institut für Molekulare Pathobiochemie, Experimentelle Gentherapie und Klinische Chemie, RWTH Universitätsklinikum Aachen

This article is part of a supplement not sponsored by the industry.



Mod. nach Stremmel W et al., 2021 [28]

Abb. 1: Hypothese zur Physiologie und Pathophysiologie des Phosphatidylcholin(PC)-Transports an der Kolonmukosa. Dargestellt ist der Transport von PC aus systemischen Quellen in das Schleimkompartiment des Mukosaepithels über die Tight-Junction-Barriere. Er wird durch negative apikale Ladung und das Transportprotein CFTR („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“) angetrieben. Das apikal transportierte PC wird zunächst an das membranverankerte Muzin 3 gebunden, von wo aus es an das sekretorische Muzin 2 weitergegeben wird, um sich entlang der Darmwand zum Rektum zu bewegen. Bei Colitis ulcerosa ist der PC-Transport über die Tight-Junction-Barriere gestört. Im Darmlumen vorhandene Bakterien können zwischen den Mukosazellen in die Submukosa wandern, weil das schützende PC fehlt. Dies führt zu Entzündungen und in der Folge zur Kolitis.

Bikarbonat und Chlorid in den Schleim eine negative Ladung erzeugt. Vom Muzin 3 wird PC auf das aus den Becherzellen in den Schleim sezernierte Muzin 2 übertragen. Es sieht nun wie ein fettiges Spinnennetz aus, welches die Bakterien im Darmlumen daran hindert, in den Schleim einzudringen. Zwischen diesen wasserabweisenden Strängen befindet sich eine elektrolytreiche Flüssigkeit, die die Passage und Aufnahme von Nährstoffen aus dem Darmlumen in die Darmzellen ermöglicht. Die Motilität des Darms, unterstützt durch die bewegliche Bürstensaummembran der Mukosazellen, schiebt den Schleim vom Dünndarm zum Dickdarm, bis er zusammen mit dem Stuhl aus dem Enddarm ausgeschieden wird. Während dieser Passage wird das PC im Schleim von den Bakterien des Dickdarms, der Mikrobiota, mithilfe von Ekto-Phospholipa-

sen aufgebrochen und zur Energiegewinnung konsumiert. Deshalb ist im Enddarm die geringste Konzentration von PC im Schleim zu finden. Dort besteht also die größte Gefahr einer bakteriellen Invasion [7, 8, 9, 10].

Bei Colitis ulcerosa ist der Transport von PC über die Tight-Junction-Barriere gestört, sodass es zu einem Mangel an PC im Schleim bis auf nur 30% des Normalwertes kommt [5, 8, 9]. Dies reicht wahrscheinlich noch aus, um unter Normalbedingungen den Schutz aufrechtzuerhalten. Durch bislang noch wenig definierte Umstände kann dieser Schwellenwert jedoch weiter unterschritten werden. Naheliegender wäre beispielsweise eine höhere bakterielle Ekto-Phospholipaseaktivität der Mikrobiota, welche die PC-Konzentration im Schleim kritisch reduziert [10]. Auch kann eine verminderte PC-Sekretionsleistung in-

folge mangelnder Durchblutung und damit einhergehende Sauerstoffunterversorgung des Gewebes hervorgerufen werden. Eine solche kann durch nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAID) wie Aspirin und Ibuprofen induziert werden. Es folgt eine bakterielle Invasion, eine Entzündung der Schleimhaut wird ausgelöst. Die Kolitis beginnt immer im Rektum und reicht bis zu proximalen Anteilen des Kolons (Proktosigmoiditis, Linksseitenkolitis bis Pankolitis) entsprechend dem Mangel an PC im Schleim.

Als symptomatische Therapie könnte die topische Applikation von PC an die Kolonmukosa über den luminalen Weg erwogen werden. Dabei wird angenommen, dass das im Darm angebotene PC die leeren Bindungsstellen auf dem sekretorischen Muzin 2 einnimmt und durch deren Auffüllung eine hydropho-

be Barriere wiederherstellt. Tatsächlich konnte in Studien mit einem genetischen Mausmodell der Colitis ulcerosa gezeigt werden, dass durch eine Applikations-sonde im Ileum und Gabe eines Überschusses von PC der Mangel im Schleim kompensiert wurde [5]. Zusätzlich sättigt dieses luminal PC die Ekto-Phospholipasen der Mikrobiota, welches dem zerstörerischen Verzehr des schwerer zu erreichenden Schleim-PC entgegenwirkt [10]. Schließlich wird dem PC auch eine antientzündliche Aktivität zugeschrieben [11]. Jetzt musste gezeigt werden, dass die luminal Gabe von PC auch hilfreich ist, um die menschliche aktive Colitis ulcerosa zu bessern. Oral gegebenes konventionelles PC wird komplett resorbiert und ist deshalb für den Schleim im Kolon nicht verfügbar. Da der Transport von PC in den Schleim bei Colitis ulcerosa genetisch bedingt defekt ist, ist die luminal Gabe also der einzige Weg, um den Mangel auszugleichen. Deshalb musste PC so verkapselt werden, dass eine verzögerte Freisetzung im unteren Dünndarm erreicht werden kann.

Eine solche PC-Formulierung wurde in mehreren klinischen Studien getestet. Zwei unterschiedliche verzögert freigesetzte PC-Präparationen wurden untersucht. Als erstes wurde ein mit 30% PC angereichertes Lecithin verkapselt mit Eudragit S-100 untersucht [12, 13, 14, 15]. Diese Präparation erlaubt eine intestinale Freisetzung oberhalb eines pH-Wertes von 7,0, wie es im unteren

Dünndarm der Fall ist. Als zweites wurde ein über 94% PC enthaltendes Lecithin geprüft mit einem magensaftresistenten Überzug mittels Eudragit L30-D-55, welcher bei einem pH-Wert von 5,5 bereits im Duodenum disintegrieren kann [16, 17, 18].

**DAS VORGEHEN**

Mit der ersten Formulierung wurden drei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) (zwei randomisierte Wirksamkeitsstudien [12, 13] und eine randomisierte Dosisfindungsstudie [14]) und eine Remissionserhaltungstudie [15] durchgeführt. Mit der zweiten Formulierung konnte in einer Phase-IIB-Dosisfindungsstudie gezeigt werden, dass erst eine Gabe von 3,2 g PC täglich die Krankheitsaktivität, gemessen mit dem „simple colitis activity score“, bessern konnte [16]. Eine Phase-III-multizentrische RCT zur Testung der Wirksamkeit dieser magensaftresistenten Formulierung zeigte jedoch keinen Erfolg [17, 18].

Obwohl die erste Formulierung klinische Erfolge gezeigt hatte, war die Patientenzahl in jeder der drei Studien klein, welches die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse in Frage stellte. Deshalb führten wir hier eine Metaanalyse der drei Studien mit einer Gesamtzahl von 160 Patienten durch, um die Wirksamkeit des mit 30% PC angereicherten Lecithins mit Freisetzung im unteren Dünndarm zu bestätigen. Die Metaanalyse ist eine statistische Methode, um Ergebnisse verschiedener

Studien zur gleichen Fragestellung zu bewerten. Analyse Kriterien waren hier die Erzielung einer Remission, Besserung des klinischen und endoskopischen Verlaufs, die Histologie und die Lebensqualität. Zusätzlich wurden die in den Studien beobachteten Nebenwirkungen zusammengestellt [12, 13, 14, 15]. Die anhand der gemessenen Parameter zugrunde gelegten Bewertungsmaßstäbe wurden in den Studien beschrieben und hier übernommen [12, 13, 14, 15].

**Die einzelnen Studien**

Alle für diese Metaanalyse zugrunde gelegten Studien erfolgten zwischen 2000 und 2009 in der Abteilung für Gastroenterologie der Universitätsklinik in Heidelberg. Die Studienteilnehmer waren mindestens 18 Jahre alt, hatten eine langanhaltende Colitis ulcerosa (über zwei Jahre) mit einem chronisch-aktiven Verlauf (vier Monate und mehr) und einen klinischen Aktivitätsindex (CAI) von mindestens 4.

Steroide und Immunsuppressiva waren in der steroidrefraktären Studie erlaubt mit der Vorgabe, diese zu reduzieren. Eine Standardtherapie mit Aminosalicylaten oder E. coli Nissle durfte weiter fortgeführt werden, aber mit konstanter Dosis für mindestens vier Wochen vor Eintritt in die Studien. Die Patienten wurden mit verzögert freigesetztem PC oder nicht unterscheidbarem Placebo für drei Monate behandelt. Die Studienmedikation enthielt eine mit

Tab. 1: Charakterisierung der eingeschlossenen 160 Patienten

Behandlungsgruppe	Phosphatidylcholin-Gruppe (n = 90)	Placebogruppe (n = 70)
Männer/Frauen, n/n	53/37	40/30
Durchschnittsalter (IQR), Jahre	37 (24–58)	37 (25–52)
Durchschnittlicher klinischer Aktivitätsindex (IQR)	9,0 (6,1–12,3)	8,4 (6,0–11,7)
Durchschnittlicher endoskopischer Aktivitätsindex (IQR)	7,2 (6,3–8,0)	6,8 (6,1–7,8)
Durchschnittlicher histologischer Index (IQR)	3,0 (2,2–3,6)	3,1 (2,0–3,5)
Durchschnittlicher IBDQ-Punktestand (IQR)	116 (88–127)	121 (93–141)
<i>IQR, Interquartile Range (Interquartilsabstand); IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Fragebogen zu entzündlichen Darmerkrankungen)</i>		

30% PC angereicherte Lecithin-Präparation, die immer mit der gleichen Menge Eudragit S-100 verkapselt wurde.

Verschiedene Dosen des PC wurden mit definierten Mengen inerter Zellulose gemischt. Tägliche PC-Dosen von 0 g (n = 60), 0,5 g (n = 10), 1 g (n = 10), 2 g (n = 60), 3 g (n = 10) oder 4 g (n = 10) wurden in den Studien verwendet [12, 13, 14, 15]. Bewertungsparameter waren CAI [19] mit Definition einer klinischen Remission als CAI ≤ 3 [20, 21], endoskopischer Aktivitätsindex (EAI) [22], histologischer Index [23] und Lebensqualität-Bewertungsmaßstab nach dem Fragebogen Entzündliche Darmerkrankungen – Deutsche Version (IBDQ-D) [24, 25]:

- Der CAI umfasst einen Bereich von 0–31 Punkten. Er beinhaltet die Summe aus Stuhlfrequenz (0–3), Blut im

Stuhl (0–4), generellem Wohlbefinden (0–3), abdominalen Schmerzen (0–3), Anämie (0–4), erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit (0–2), Fieber (0–3) und extraintestinaler Manifestation (0–9 Bewertungspunkte).

- Der EAI umspannt 0–12 Punkte und setzt sich zusammen aus mukosaler Granularität (0–2), mukosaler Verletzbarkeit (0–4), reduzierter Gefäßzeichnung (0–2) und mukosaler Oberflächenbeschaffenheit/Geschwürbildung (0–4 Bewertungspunkte).
- Das histologische Erscheinungsbild in einer Biopsie war in einem Bewertungsmaßstab von 1–4 eingeordnet: 0 = keine Veränderungen, 1 = milde inaktive Entzündung, 2 = milde Entzündung, 3 = moderat aktive Entzündung, 4 = stark aktive Entzündung.

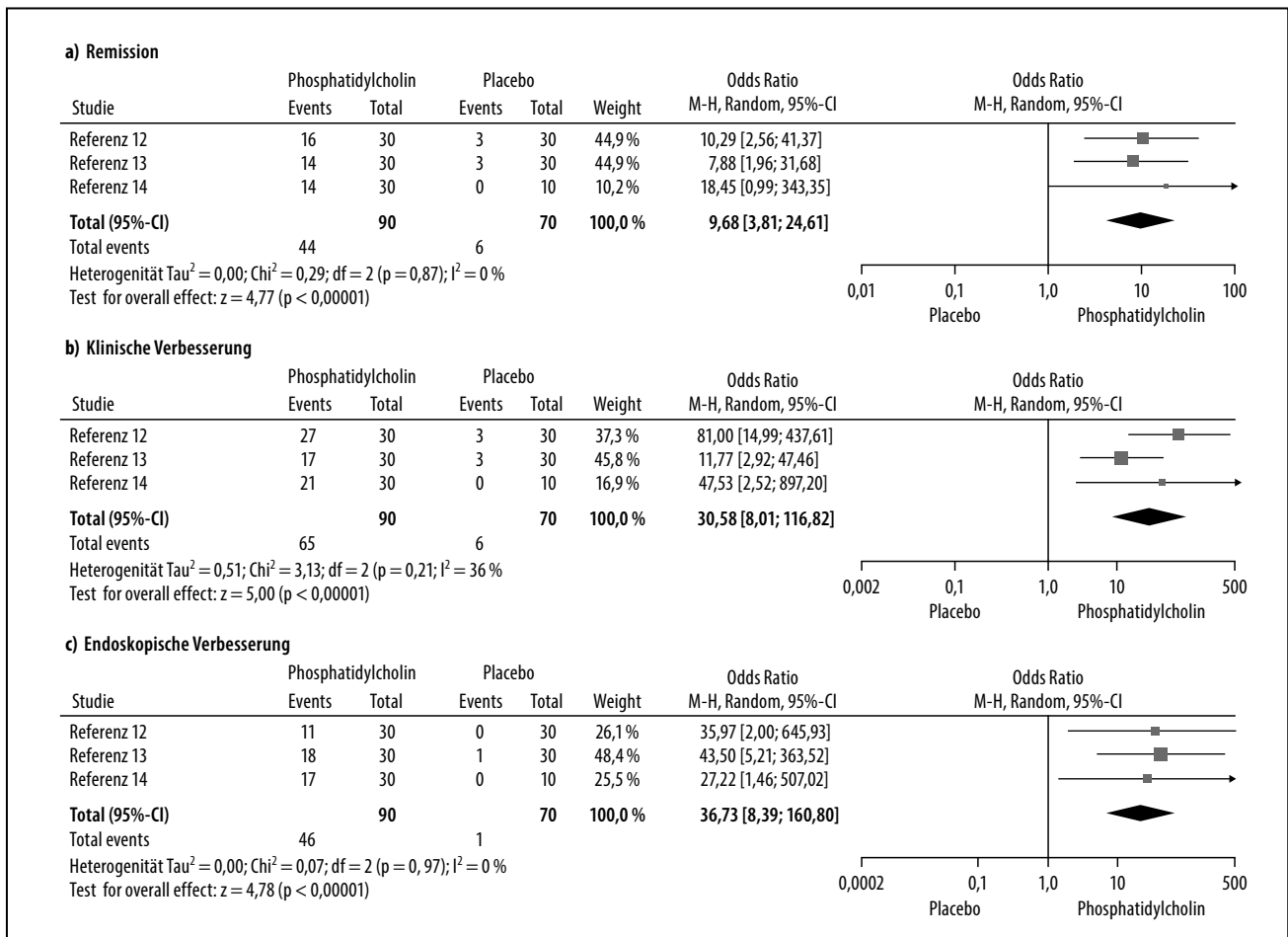
Der hier zu Grunde gelegte Bewertungsmaßstab war der mediane Wert der rektalen/sigmoidalen Biopsien.

- Therapieansprechen war definiert als ≥ 50% Verbesserung des CAI-, EAI- und IBDQ-D-Bewertungsmaßstabes und ≥ 25% Verbesserung des histologischen Bewertungsmaßstabes.

Das Auftreten von Nebenwirkungen und schweren Komplikationen wurde durch offene Befragungen und schriftliche Erhebungsfragebögen erfasst.

**Statistik**

Zur statistischen Auswertung der Daten der Metaanalyse wurde die RevMan 5.3 Software (The Nordic Cochrane Center, Kopenhagen, Dänemark) verwendet. Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzin-



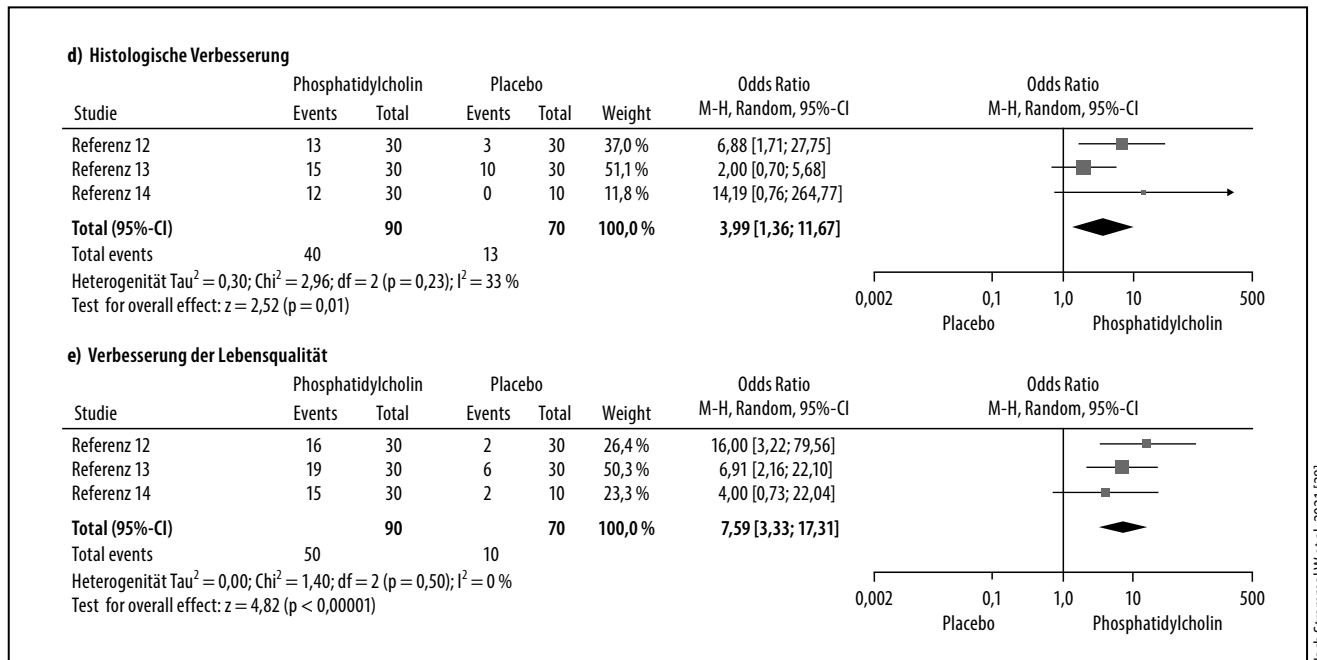


Abb. 2: Aktivitätsparameter bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Die Daten sind den in Tab. 2 aufgeführten Studien entnommen; die Zahlen zum Quellennachweis beziehen sich auf die zugrunde liegende Originalarbeit [28]; in der Dosisfindungsstudie von 2010 [14] wurde die 0,5-g-Dosis als Placebo gewertet, da bei dieser subtherapeutischen Dosierung keine klinische oder endoskopische Veränderung registriert wurde; die 1,3- und 4-g-Gruppen wurden als Phosphatidylcholin-Behandlungsgruppen angesehen und gemeinsam evaluiert. CI, Konfidenzintervall; Anmerkung zur Statistik: „Events“ sind in diesem Fall die Anzahl der Patienten, die dieser Gruppe zugeordnet wurden; „Weight“ ist in der Statistik definiert als ein Koeffizient, der einer Zahl in einer Gesamtberechnung zugewiesen wird; „Odds Ratio“ ist eine statistische Messzahl, die etwas über die Stärke eines Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen wie z.B. Remission und Behandlung aussagt; der „Test for overall effect“ ist der p-Wert aus dem z-Test, der Aussagen darüber macht, ob die gepoolte Schätzung des Effekts statistisch signifikant ist.

tervall (CI) wurden kalkuliert für Remission, klinische, endoskopische, histologische und Lebensqualitäts-Besserung. Unterschiede waren statistisch auffällig, wenn der p-Wert  $< 0,05$  lag.

Bei der Bewertung der Heterogenität sind im Wesentlichen zwei statistische Werte zu berücksichtigen: p-Wert und  $I^2$ . Ersterer ist die Wahrscheinlichkeit für die Nullhypothese, dass keine Heterogenität zwischen den Studien besteht. Letzteres bezieht sich auf das Ausmaß der Heterogenität. Je größer der p-Wert und je kleiner der  $I^2$ -Wert, desto geringer ist die Heterogenität.

## ERGEBNISSE

Die analysierten Patientenpopulationen waren zum Zeitpunkt des Beginns der Studien vergleichbar in Bezug auf Geschlecht, Alter, Krankheitsaktivität und

Lebensqualität (Tab. 1). Das Ergebnis der analysierten klinischen Studien ist in Abb. 2 und Tab. 2 wiedergegeben. Die Abbildung zeigt die Wirkung auf Krankheitsaktivitätsparameter und die Tabelle die Anzahl der Patienten, die auf die Therapie ansprachen.

Die drei RCT zeigten eine höhere Anzahl von Patienten, die mit PC eine klinische Remission erreichten im Vergleich zur Placebogruppe (OR = 9,68; 95% CI: 3,81–24,61;  $I^2 = 0\%$ ;  $z = 4,77$ ;  $p < 0,00001$ ; Abb. 2a). In der Dosisfindungsstudie war die Gruppe mit 0,5 g PC a priori als nicht therapeutische Dosis festgelegt worden und diente deshalb als Kontrolle. Alle anderen Dosisarme (1,0–4,0 g PC) waren tatsächlich deutlich der 0,5-g-Gruppe überlegen. Deshalb wurde dieser subtherapeutische Dosisarm der Placebogruppe der anderen Studien im Rahmen die-

ser Metaanalyse zugerechnet. Die übrigen Dosisgruppen, einschließlich der 1-g-PC-Population, wurden alle als PC-behandelte Patienten gewertet und zeigten therapeutisches Ansprechen. Weiterhin waren die klinische Aktivität, das endoskopische Erscheinungsbild, die Histologie und die Lebensqualität in der PC-Gruppe deutlich besser als in der Placebogruppe (Abb. 2b–2e).

In Bezug auf die klinische Aktivität fanden sich folgende Parameter: OR = 30,58; 95% CI: 8,01–116,82;  $I^2 = 36\%$ ;  $z = 5,00$ ,  $p < 0,00001$ . In Bezug auf das endoskopische Erscheinungsbild fanden sich folgende Parameter: OR = 36,73; 95% CI: 8,39–160,8;  $I^2 = 0\%$ ;  $z = 4,78$ ;  $p < 0,00001$ . Die histologische Krankheitsaktivität fiel unter PC mit OR = 3,99; 95% CI: 1,36–11,67;  $I^2 = 33\%$ ;  $z = 2,52$ ;  $p = 0,01$  und die Lebensqualität

Tab. 2: Drei RCT mit intestinal verzögert freigesetztem Phosphatidylcholin (PC) bei Patienten mit Colitis ulcerosa (C.U.) zur Erzielung und Aufrechterhaltung einer Remission

Induktion einer Remission (n=160 Patienten)							
Phase	PC (g)	Remission	Klinische Verbesserung	Endoskopische Verbesserung	Histologische Verbesserung	Verbesserung der Lebensqualität	Kohorte
IIA	0	3/30	3/30	0/30	3/30	2/30	aktive C.U. (Wirksamkeitsprüfung) n = 60 [12]
	2	16/30	27/30	11/30	13/30	16/30	
IIA	0	3/30	3/30	1/30	10/30	5/30	Steroid-refraktäre C.U. (Wirksamkeitsprüfung) n = 60 [13]
	2	12/30	15/30	21/30	15/30	13/30	
IIB	0,5	0/10	0/10	0/0	0/10	1/10	aktive C.U. (Dosisfindungsstudie) n = 40 [14]
	1,0	3/10	7/10	5/10	3/10	4/10	
	3,0	5/10	7/10	6/10	4/10	6/10	
	4,0	6/10	7/10	6/10	5/10	6/10	
	0,5*	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	
	1-4*	14/30	21/30	17/30	12/30	16/30	
Remissionserhaltung (n=80 Patienten) [15]							
	8 Wochen Nachverfolgung	26 Monate Nachverfolgung					
Kein PC	20/40	2/20					
PC	30/40	10/30					

*Die Daten zeigen die Anzahl der Patienten, die in der aufgezeigten Kategorie ansprechen, im Vergleich zur Gesamtpatientenzahl. Die Analyse wurde mit intestinal verzögert freigesetztem PC (30 % PC enthaltendes Lecithin verkapselt mit Eudragit S-100 im Mengenverhältnis 1:1) durchgeführt. Die täglich gegebene PC-Menge ist angegeben.*

*\* Die Dosisfindungsstudie enthielt eine wirkungslose 0,5-g-PC-Gruppe, welche als Placebo gewertet wurde. Dagegen sind die 1,0-, 2,0- und 3,0-g-PC-Gruppen vereint und als PC-behandeltes Kollektiv evaluiert worden. RCT = randomisierte kontrollierte Studie*

stieg unter PC mit OR= 7,59; 95% CI: 3,33–17,31; I<sup>2</sup>= 0%, z= 4,82; p< 0,00001.

Das Nebenwirkungsprofil aller drei RCT ist in **Tab. 3** zusammengefasst. Die meisten Ereignisse waren harmlos und standen nicht in Zusammenhang mit der PC-Gabe. Keine der Nebenwirkungen führte bei einem Patienten zu einem Abbruch der Studie. Am häufigsten wurde über Blähungen berichtet, die im selben Ausmaß in der PC- sowie in der Placebogruppe auftraten. Diese sind wahrscheinlich durch die Zumischung von Eudragit S-100 bedingt, welches beiden Patientengruppen gleichermaßen gegeben wurde.

Die Wirksamkeit des verzögert im Darm freigesetzten PC wurde nicht nur in den drei RCT gezeigt [12, 13, 14], sondern auch in der Remissionserhaltungsstudie [15] (**Tab. 2**). Die Patienten, die in diese Beobachtungsstudie aufgenommen wurden, kamen vorher durch eine Behandlung mit verzögert freigesetztem PC in Remission. Entweder hatten sie an einer der drei RCT teilgenommen oder waren im Rahmen eines individuellen Heilversuchs mit Darmlecithin behandelt worden. Der Verlauf der Kolitis wurde dann über einen Zeitraum von 26 Monaten beobachtet. Die PC-Gruppe zeigte einen deutlich besseren Verlauf als die Patienten ohne PC.

## DISKUSSION

Diese Metaanalyse bestätigt, dass eine 30% PC enthaltende Lecithin-Präparation in einer Formulierung mit Freisetzung im unteren Dünndarm die Entzündungsaktivität bei Colitis ulcerosa kontrollieren kann. Dies betrifft den klinischen und endoskopischen Aspekt, die Histologie und die Lebensqualität, ohne dass Nebenwirkungen beobachtet wurden. Das mittlere Zeitintervall bis zur klinischen Besserung war fünf Wochen [12, 13, 14].

Die Besserung der Colitis ulcerosa war eindeutig der Zufügung des PC zuzuschreiben, da alle übrigen Therapien konstant geblieben waren. Die beobach-

Tab. 3: Nebenwirkungsprofil der drei RCT mit intestinal verzögert freigesetztem Phosphatidylcholin bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa

Nebenwirkung	Phosphatidylcholin (n = 90)			Placebo (n = 70)		
	Häufigkeit der Nebenwirkung	Bezug zur Medikation		Häufigkeit der Nebenwirkung	Bezug zur Medikation	
		nein	ja		nein	ja
Unterleibsschmerzen	7	7		5	5	
Allergische Reaktionen	1		1			
Stuhlinkontinenz	1	1		3	2	1
Blähungen	40	8	32	29	5	24
Herzrhythmusstörungen	1	1				
Durchblutungsstörungen				1	1	
Husten	1		1			
Krämpfe	1		1			
Schmerzen bei der Defäkation	2	2		2	2	
Dermatologische Erkrankungen	14	9	5	22	12	10
Diarrhö/Gastroenteritis	4	3	1	8	7	1
Schwierigkeiten beim Urinieren				1	1	
Dysphagie	1	1		1		1
Ödeme	5	4	1	2	2	
Müdigkeit	7	6	1	6	6	
Fieber	1	1		1	1	
Zahnfleischbluten				1	1	
Mundgeruch	1	1		2	2	
Kopfschmerzen	2		2	1	1	
Hörstörung	1	1		1	1	
Hitzewallungen	3	1	2	2	1	1
Hyperhidrose	3		3	4	2	2
Erhöhtes Gewicht oder gesteigerter Appetit	4	2	2	2	1	1
Libidoverlust				1	1	
Verminderte Leistungsfähigkeit				4	3	1
Gewichtsverlust oder Appetitlosigkeit	4	2	2	8	7	1
Stimmungsschwankungen	3	3				
Muskelschmerzen	2	1	1	2	2	
Übelkeit/Schwindel	6	5	1	3	1	2
Nervosität	1	1		2	2	
Andere Schmerzen	1	1				
Herzklopfen	1	1		2	1	1
Parästhesien	1	1		2	1	1

Tab. 3: Nebenwirkungsprofil der drei RCT mit intestinal verzögert freigesetztem Phosphatidylcholin bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa (Fortsetzung)

Nebenwirkung	Phosphatidylcholin (n = 90)			Placebo (n = 70)		
	Häufigkeit der Nebenwirkung	Bezug zur Medikation		Häufigkeit der Nebenwirkung	Bezug zur Medikation	
		nein	ja		nein	ja
Juckreiz	3	3		3	3	
Sodbrennen				1	1	
Rektaler Ausfluss	7	7		6	4	2
Schlafstörungen	2	1	1	4	4	
Infektanfälligkeit				1		1
Vorübergehende Unpässlichkeit	1		1	3	2	1

tete Verbesserung des Krankheitsbildes reflektiert die Wiederherstellung einer schützenden Schleimschicht durch Auffüllung leerer PC-Bindungsstellen am Muzin 2 [12].

Die anti-inflammatorische Wirkung des PC könnte zusätzlich durch die Sättigung der Ekto-Phospholipaseaktivität der Mikrobiota erklärt werden [10]. Das luminal angebotene PC ist für diese Bakterien leichter zugänglich als mühselig PC aus dem Schleim herauszubringen. PC-gesättigte Bakterien sind deshalb gegenüber dem Schleim nicht mehr aggressiv. Es wurde auch berichtet, dass PC eine ihm eigene antientzündliche Aktivität besitzt [11]. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen mit dem 30% PC enthaltenden Lecithin in einer intestinal freigesetzten Formulierung war das magensaftresistente, über 94% PC enthaltende Lecithin nicht wirksam [17, 18].

Voraussetzung für die Wirkung im Dickdarm ist die Anwesenheit von intaktem PC im Lumen des Kolons. Magensaftresistentes Lecithin wird schon bei einem pH-Wert von 5,5 im Duodenum langsam freigesetzt. In vivo bewirken die Phospholipasen der Bauchspeicheldrüse die hydrolytische Spaltung von PC, sodass es resorbierbar wird. Folglich schwindet die Bioverfügbarkeit des Lecithins für das Kolon. Deshalb liegt die minimal wirksame Dosis des

magensaftresistenten PC bei 3,2 g im Gegensatz zu 1 g bei darmlöslichem PC [14, 16]. Im weiteren Gegensatz zu der im Darm freigesetzten PC-Formulierung, könnte das magensaftresistente PC schon im oberen Gastrointestinaltrakt für die Mikrobiota (die Bakterien im Darm) zugänglich sein. Diese können aus PC Trimethylamin bilden. Nach Resorption kann es in der Leber zu Trimethylamin-N-Oxid umgebaut werden, welches als potenzieller Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung angesehen wird [26].

Spätere Untersuchungen zeigten, dass Mesalazin als Detergenz wirkt und verhindert, dass PC sich gut in die Oberfläche des Schleims integrieren kann. Da Mesalazin schlecht resorbierbar ist, bleibt es im Lumen und bildet mit dem verzögert freigesetzten PC einen Schaum (mizellare Lösung) mit hoher intermolekularer Affinität, welche das Auffüllen der leeren PC-Bindungsstellen auf dem Muzin 2 verhindert [27]. Deshalb sollte die gleichzeitige Einnahme von Mesalazin und Darmlecithin vermieden werden. Das 30% PC enthaltende Lecithin war wirksam in Bezug auf alle untersuchten Aktivitätsparameter der Colitis ulcerosa, welches in dieser Metaanalyse von drei RCT dokumentiert ist. Es war therapeutisch erfolgreich bei aktiver Colitis ulcerosa, sogar bei steroidrefraktä-

ren Verläufen, wobei in 80% der Fälle sogar das Absetzen der Steroide gelang [13]. Zusätzlich zu den Daten der Metaanalyse wiesen die Ergebnisse der Beobachtungsstudie zur Remissionserhaltung die Wirksamkeit von PC nach [15]. Ziel der Metaanalyse war es, die Aufmerksamkeit für die Wirksamkeit von intestinal freigesetztem PC als Schleimschutzfaktor zu erhöhen.

### Ausblick

Für die Zukunft ist zu empfehlen, die therapeutische Wirksamkeit im Rahmen großer multizentrischer Studien zu belegen. Intestinal freigesetztes PC kann aufgrund seiner Wirkung auf die Mikrobiota sogar bei Patienten mit anderen chronischen entzündlichen Darmerkrankungen erfolgreich sein.

### Fazit

Die Daten dieser und vorangegangener Studien zeigen, dass

- 1 PC ein essenzieller Bestandteil des Darmschleims ist,
- 2 PC als Schutzschild im Darm das Eindringen von Bakterien verhindert und
- 3 ein Mangel von Lecithin im Schleim zur Colitis ulcerosa führt, welche durch die Gabe von verzögert im Darm freigesetztem PC gebessert/vermieden werden kann.



**Title:**

Efficacy of enteric lecithin (phosphatidylcholine) in the treatment of ulcerative colitis: a meta-analysis

**Abstract:**

**Background:** Phosphatidylcholine is an essential component of the intestinal mucus and serves as a protective shield against the ingress of bacteria from the stool. In the intestinal mucus of patients with ulcerative colitis, phosphatidylcholine is reduced by 70%, which makes the intestine susceptible to bacterial inflammation. Local application by administering enteric phosphatidylcholine could compensate for this deficiency.

**Method:** A summary analysis of three clinical studies published until now with 160 included patients with ulcerative colitis was performed.

**Results and Conclusion:** The meta-analysis showed that lecithin enriched with phosphatidylcholine and microencapsulated with Eudragit S-100 significantly improved the remission rate as well as the clinical and endoscopic picture. There was also an improvement in histology and quality of life. All parameters were significantly superior to placebo. The remission achieved was maintained significantly longer with enteric lecithin than with placebo. The side effect profile was identical to the placebo group, which is particularly important for the patients. In complementary medicine, phosphatidylcholine can be seen as protection for the intestines.

**Keywords:**

Ulcerative colitis, phosphatidylcholine, enteric lecithin, intestinal mucus, microbiota

**Anmerkung**

Dieser Beitrag ist eine sinngemäße und ergänzte Übersetzung des englischen Originalartikels: Stremmel W et al. Delayed-release phosphatidylcholine is effective for treatment of ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Dis* 2021;39(5):508–515.

**Erklärung zur Ethik**

Dieses Forschungsprojekt wurde in Übereinkunft mit den Leitlinien für humane Studien durchgeführt und beinhaltet, dass die zugrunde liegenden vorangegangenen Studien nach den ethischen Kriterien der Welt-Mediziner-Vereinigung, festgelegt in der Deklaration von Helsinki, durchgeführt wurden.

**Interessenkonflikt**

Prof. Wolfgang Stremmel ist Autor der drei randomisierten kontrollierten Studien, die in dieser Metaanalyse untersucht wurden, sowie der Beobachtungsstudie zur Remissionserhaltung. Prof. Hüseyin Vural, Prof. Osman Evliyaoglu und Prof. Ralf Weiskirchen erklären, dass kein Interessenkonflikt vorliegt. Die hier veröffentlichte Metaanalyse erhielt keine finanzielle Unterstützung.

**LITERATUR**

- Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol* 2016;16(10):639–649
- Butler BD, Lichtenberger LM, Hills BA. Distribution of surfactants in the canine gastrointestinal tract and their ability to lubricate. *Am J Physiol* 1983;244(6):G645–51
- Lichtenberger LM. The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus. *Annu Rev Physiol* 1995;57:565–583
- Stremmel W, Staffer S, Gan-Schreiber H, Wannhoff A, Bach M, Gauss A. Phosphatidylcholine passes through lateral tight junctions for paracellular transport to the apical side of the polarized intestinal tumor cell-line CaCo2. *Biochim Biophys Acta* 2016;1861(9 Pt A):1161–1169
- Stremmel W, Staffer S, Schneider MJ, et al. Genetic mouse models with intestinal-specific tight junction deletion resemble an ulcerative colitis phenotype. *J Crohns Colitis* 2017;11(10):1247–1257
- Stremmel W, Staffer S, Weiskirchen R. Phosphatidylcholine passes by paracellular transport to the apical side of the polarized biliary tumor cell line Mz-CHA-1. *Int J Mol Sci* 2019;20(16):4034
- Stremmel W, Lukasova M, Weiskirchen R. The neglected biliary mucus and its phosphatidylcholine content: a putative player in pathogenesis of primary cholangitis-a narrative review article. *Ann Transl Med* 2021;9(8):738
- Ehehalt R, Wagenblast J, Erben G, et al. Phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine in intestinal mucus of ulcerative colitis patients. A quantitative approach by nanoElectrospray-tandem mass spectrometry. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(8):737–742
- Braun A, Treede I, Gotthardt D, et al. Alterations of phospholipid concentration and species composition of the intestinal mucus barrier in ulcerative colitis: a clue to pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(11):1705–1720
- Stremmel W, Staffer S, Stuhmann N, et al. Phospholipase A2 of microbiota as pathogenetic determinant to induce inflammatory states in ulcerative colitis: Therapeutic implications of phospholipase A2 inhibitors. *Inflamm Intest Dis* 2018;2(3):180–187
- Anes E, Kühnel MP, Bos E, Moniz-Pereira J, Habermann A, Griffiths G. Selected lipids activate phagosome actin assembly and maturation resulting in killing of pathogenic mycobacteria. *Nat Cell Biol* 2003;5(9):793–802
- Stremmel W, Merle U, Zahn A, Autschbach F, Hinz U, Ehehalt R. Retarded release phosphatidylcholine benefits patients with chronic active ulcerative colitis. *Gut* 2005;54(7):966–971
- Stremmel W, Ehehalt R, Autschbach F, Karner M. Phosphatidylcholine for steroid-refractory chronic ulcerative colitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147(9):603–610
- Stremmel W, Braun A, Hanemann A, Ehehalt R, Autschbach F, Karner M. Delayed release phosphatidylcholine in chronic-active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, dose finding study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(5):e101–7
- Stremmel W, Hanemann A, Ehehalt R, Karner M, Braun A. Phosphatidylcholine (lecithin) and the mucus layer: Evidence of therapeutic efficacy in ulcerative colitis? *Dig Dis* 2010;28(3):490–496
- Karner M, Kocjan A, Stein J, et al. First multicenter study of modified release phosphatidylcholine “LT-02” in ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled trial in mesalazine-refractory courses. *Am J Gastroenterol* 2014;109(7):1041–1051
- Dignass A, Reinisch W, Horynski M, et al. Efficacy and safety of gastro-resistant phosphatidylcholine (LT-02) for induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis refractory to mesalazine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PCG-2). *United Europ Gastroenterology J* 2018;6(8S):A76
- Dignass A, Stremmel W, Bilianskyi L, et al. Efficacy and safety of gastro-resistant phosphatidylcholine (LT-02) for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis initially refractory to mesalazine: a randomised, double-blind, double-dummy placebo-controlled study (PCG-4). *United Europ Gastroenterology J* 2018;6(8S)
- D’Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132(2):763–786
- Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P, et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(2):251–256
- Kruis W, Schreiber S, Theuer D, et al. Low dose balsalazide (1.5 g twice daily) and mesalazine (0.5 g three times daily) maintained remission of ulcerative colitis but high dose balsalazide (3.0 g twice daily) was superior in preventing relapses. *Gut* 2001;49(6):783–789
- Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;298(6666):82–86
- Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J* 1956;1(4979):1315–1318
- Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96(3):804–810
- Häuser W, Dietz N, Grandt D, et al. Validation of the inflammatory bowel disease questionnaire IBDQ-D, German version, for patients with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 2004;42(2):131–139
- Stremmel W, Schmidt KV, Schuhmann V, et al. Blood trimethylamine-N-oxide originates from microbiota mediated breakdown of phosphatidylcholine and absorption from small intestine. *PLoS One* 2017;12(1):e0170742
- Stremmel W, Staffer S, Gehrke S. The detergent effect of mesalazine interferes with phosphatidylcholine binding to mucin 2. *Inflamm Intest Dis* 2019;3(3):107–115
- Stremmel W, Vural H, Evliyaoglu O, Weiskirchen R. Delayed release phosphatidylcholine is effective for treatment of ulcerative colitis: A meta-analysis. *Dig Dis* 2021;39(5):508–515

**Korrespondierender Autor:**

Prof. Dr. med. Dr. h. c.  
Wolfgang Stremmel

Medical Center Baden-Baden  
Beethovenstraße 2  
D-76530 Baden-Baden  
Tel.: +49 (0)7221 7022755  
wolfgangstremmel@aol.com