



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-054 Etrasimod

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Etrasimod

Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Patientenindividuell: Operation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Escherichia coli:

- ausgenommen vom Verordnungsausschluss nach AM-RL; Anlage III; Nr. 22: Escherichia coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin
- E. coli Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®) gem. Anlage I d. AM-RL (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)), Ziffer 16: „E. coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)
- Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019)
- Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022)
- Ozanimod (Beschluss vom 16.06.2022)
- Upadacitinib (Beschluss vom 16.02.2023)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Etrasimod

Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	<p>Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">- Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 17.11.2017) <p>Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V:</p> <p>Heilmittel-Richtlinie/2.Teil Heilmittelkatalog: 4 Sonstige Erkrankungen: vorrangige Heilmittel: Bindegewebsmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Etrasimod	<p><u>geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> „indicated for the treatment of patients 16 years of age and older with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or an advanced treatment.”</p> <p>Inoffizielle Übersetzung: „indiziert zur Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle oder fortgeschrittene Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“</p>
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 Biosimilar z.B. REMICADE®	<p>[...] <u>Colitis ulcerosa</u> Remicade [oder Remsima®; Inflectra®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u> Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. [Stand FI: September 2019]</p>
Adalimumab L04AB04 Biosimilar z.B. Amgevita®	<p>[...] <u>Colitis ulcerosa</u> AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.</p> <p>[Stand FI: Januar 2023]</p>
<p>Golimumab L04AB04 Simponi®</p>	<p>[...] <u>Colitis ulcerosa (CU)</u> Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.</p> <p>„Therapieansprechen:“ Den verfügbaren Daten zufolge wird ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d. h. nach 4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.</p> <p>[Stand FI: Feb 19]</p>
Integrininhibitor	
<p>Vedolizumab L04AA33 ENTYVIO®</p>	<p>Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</p> <p>„Therapieansprechen:“ Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.</p> <p>[Stand FI: Feb 19]</p>
JAK-Inhibitor	
<p>Tofacitinib L04AA29 Xeliaz®</p>	<p>Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>[Stand FI: Januar 2020]</p>
<p>Filgotinib L04AA45 Jyseleca®</p>	<p>Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	[Stand FI: Nov. 2021]
Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®	[...] <u>Colitis ulcerosa</u> RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
Interleukin-Inhibitor	
Ustekinumab L04AC05. Stelara®	STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. [Stand FI: Februar 2020]
Weitere	
Ozanimod L04AA38 Zeposia®	Zeposia ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: Nov. 2021]
5- Aminosalicylsäuren	
Mesalazin A07EC02 generisch z.B. Asacol Tab.	Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 zur: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa. • Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs. [Stand FI: Jan 19]
Sulfasalazin A07EC01 Colo-Pleon® Tabl.	Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa [...] [Stand FI: März 16]
Olsalazin A07EC03 Dipentum® Tabl.	Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa. Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. [...] [Stand FI: Sept 14]
Immunsuppressiva	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Azathioprin L04AX01 generisch z.B. Azathioprin- ratiopharm®</p>	<p>Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt: [...] – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) [Stand FI: Juni 18]</p>
<p>Kortikosteroide</p>	
<p>Budesonid A07EA06 Generisch z.B. Budenofalk® Rektalschaum</p>	<p>(topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist. [Stand FI: Mai 17]</p>
<p>Budesonid A07EA09 Generisch z.B. Cortiment® Retardtabl.</p>	<p>(systemisch) Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis masig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht. [Stand FI: Feb 18]</p>
<p>Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum</p>	<p>(topisch) Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis. [Stand FI: Dez 17]</p>
<p>Prednison H02A B07 generisch z.B. Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten</p>	<p>Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatology:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Prednisolon H02AB06 generisch z.B. Prednisolon acis Tab.</p>	<p>Prednisolon acis ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatology:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)</p>
<p>Methylprednisolon H02AB04 generisch z.B. Methylprednisolon JENAPHARM®</p>	<p>Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa,</p>
<p>Betamethason A07EA04 generisch z.B. Betnesol Rektal- Instillation</p>	<p>(topisch) Linksseitige Colitis ulcerosa im unteren Darmbereich</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-054 (Etrasimod)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. April 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	9
3.3 Leitlinien.....	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	51
Referenzen	53

Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-aminosalicylic acid
6-MP	6-mercaptopurine
ASUC	Acute severe ulcerative colitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CD	Crohn's disease
CI	Konfidenzintervall
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of recommendations, assessment, development and evaluation
HR	Hazard Ratio
IFX	Infliximab
IPAA	Ileal pouch anal anastomosis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Janus kinase
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MS-IBD	Moderate to severe inflammatory bowel disease
MTX	Methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PRESS	Peer Review of Electronic Search Strategies
RCT	Randomized controlled trial/s
RoB	Risk of bias
RR	Relatives Risiko
(S)AE	(Serious) adverse event/s
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic Review
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UC	ulcerative colitis
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Indikation laut Anwendungsgebiet: “indicated for the treatment of patients 16 years of age and older with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or an advanced treatment.”

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Colitis ulcerosa* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 18.11.2020 durchgeführt, die folgenden am 10.11.2021 und 28.03.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2275 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Davies SC et al., 2020 [3].

Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis.

Fragestellung

The primary objective was to assess the efficacy and safety of oral JAK inhibitors for the maintenance of remission in participants with quiescent UC.

Methodik

Population:

- Participants of all ages with quiescent UC, as defined by a combination of clinical, endoscopic, radiographic or histological criteria, were considered for inclusion.

Intervention:

- JAK inhibitor

Komparator:

- placebo or an active comparator

Endpunkte:

- the proportion of participants who failed to maintain clinical remission (as defined by the included studies).
- proportion of participants who failed to maintain clinical response (as defined by the included studies)
- the proportion of participants who failed to maintain endoscopic remission (as defined by the included studies)
- the proportion of participants who failed to maintain endoscopic response (as defined by the included studies)
- disease-specific quality of life, adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), and withdrawal due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the following databases from inception to 20 September 2019: MEDLINE, Embase, CENTRAL, and the Cochrane IBD Group Specialized Register, WHO trials registry and clinicaltrials.gov. References and conference abstracts were searched to identify additional studies.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

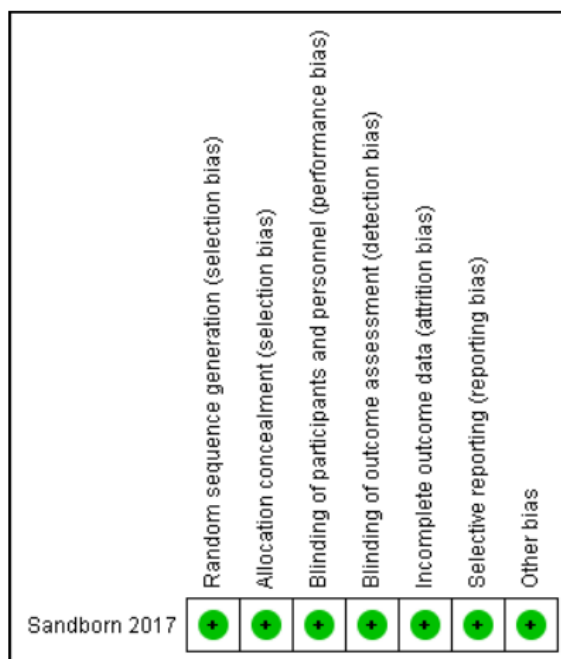
- 1 study

Charakteristika der Population:

- Sandborn 2017 included three phase 3, randomized, doubleblind, placebo-controlled trials of tofacitinib in the treatment of adults with moderate-to-severe ulcerative colitis (UC) (N = 593 participants). Participants were required to have an overall Mayo score of 6 to 12, with a rectal bleeding sub-score of 1 to 3 and an endoscopic sub-score of 2 or 3. OCTAVE 1 and OCTAVE 2 randomly assigned patients with active UC to receive induction therapy with 10 mg twice daily of tofacitinib or placebo for eight weeks. Patients who responded to treatment then had the opportunity to take part in the OCTAVE SUSTAIN trial where they were randomly assigned to receive maintenance therapy of tofacitinib (5 mg or 10 mg twice daily) or placebo for 52 weeks.

Qualität der Studien:

Figure 2. 'Risk of bias' summary: review authors' judgements about each 'Risk of bias' item for each included study.



Studienergebnisse:

- One RCT (593 participants) including patients with moderately to severely active UC met the inclusion criteria. Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive maintenance therapy with tofacitinib at 5 mg twice daily, 10 mg twice daily or placebo for 52 weeks. The primary endpoint was remission at 52 weeks and the secondary endpoints included mucosal healing at 52 weeks, sustained remission at 24 and 52 weeks and glucocorticosteroid-free remission. This study was rated as low risk of bias. The study reported on most of the prespecified primary and secondary outcomes for this review including clinical remission, clinical response, endoscopic remission, AEs, SAEs and withdrawal due to AEs. However, the included study did not report on endoscopic response or disease-specific quality of life.
- Sixty-three per cent (247/395) of tofacitinib participants failed to maintain clinical remission at 52 weeks compared to 89% (176/198) of placebo participants (RR 0.70, 95% CI 0.64 to 0.77; high-certainty evidence). Forty-three per cent (171/395) of tofacitinib participants failed to maintain clinical response at 52 weeks compared to 80% (158/198) of placebo participants (RR 0.54, 95% CI 0.48 to 0.62; high-certainty evidence). Eighty-four per cent (333/395) of tofacitinib participants failed to maintain endoscopic

remission at 52 weeks compared to 96% (190/198) of placebo participants (RR 0.88, 95% CI 0.83 to 0.92; high-certainty evidence).

- AEs were reported in 76% (299/394) of tofacitinib participants compared with 75% (149/198) of placebo participants (RR 1.01, 95% CI 0.92 to 1.11; high-certainty evidence). Commonly reported AEs included worsening UC, nasopharyngitis, arthralgia (joint pain) and headache. SAEs were reported in 5% (21/394) of tofacitinib participants compared with 7% (13/198) of placebo participants (RR 0.81, 95% CI 0.42 to 1.59; low-certainty evidence). SAEs included non-melanoma skin cancers, cardiovascular events, cancer other than non-melanoma skin cancer, Bowen's disease, skin papilloma and uterine leiomyoma (a tumour in the uterus). There was a higher proportion of participants who withdrew due to an AE in the placebo group compared to the tofacitinib group. Nine per cent (37/394) of participants taking tofacitinib withdrew due to an AE compared to 19% (37/198) of participants taking placebo (RR 0.50, 95% CI 0.33 to 0.77; moderate-certainty evidence). The most common reason for withdrawal due to an AE was worsening UC. The included study did not report on endoscopic response or on mean disease-specific quality of life scores.

Summary of findings for the main comparison. Tofacitinib compared to placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis

Tofacitinib compared to placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis						
Patient or population: participants with quiescent ulcerative colitis						
Setting: outpatient						
Intervention: tofacitinib (5 mg/10 mg)						
Comparison: placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Tofacitinib				
Failure to maintain clinical remission (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.70 (0.64 to 0.77)	593 (1 study)	■■■■ HIGH	Clinical remission was defined as a total Mayo score of ≤2, with no sub score ≥1 and a rectal bleeding sub score of 0
Follow-up: 52 weeks	889 per 1,000	622 per 1,000 (569 to 684)				
Failure to maintain clinical response (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.54 (0.47 to 0.62)	593 (1 study)	■■■■ HIGH	Clinical response was defined as a decrease from induction-trial baseline in the total Mayo score of at least 3 points and at least 30%, with an accompanying decrease in the rectal bleeding sub score or 0 or 1
Follow-up: 52 weeks	798 per 1,000	431 per 1,000 (375 to 495)				
Failure to maintain endoscopic remission (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.88 (0.83 to 0.92)	593 (1 study)	■■■■ HIGH	Endoscopic remission was defined as a Mayo endoscopic sub score of 0
Follow-up: 52 weeks	960 per 1,000	844 per 1,000 (796 to 883)				
Adverse events (5 mg/10 mg)	Study population		RR 1.01 (0.92 to 1.11)	592 (1 study)	■■■■ HIGH	Adverse events include worsening of ulcerative colitis, nasopharyngitis, arthralgia and headache
Follow-up: 52 weeks	753 per 1,000	760 per 1,000 (692 to 835)				
Serious adverse events (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.81 (0.42 to 1.59)	592 (1 study)	■■■■ LOW ¹	Serious adverse events include cancer, intestinal perforation and cardiovascular events
Follow-up: 52 weeks	66 per 1,000	53 per 1,000 (28 to 104)				
Withdrawals due to adverse events (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.50 (0.33 to 0.77)	592 (1 study)	■■■■ MODERATE ²	Adverse events leading to withdrawal include worsening of ulcerative colitis
Follow-up: 52 weeks	187 per 1,000	93 per 1,000 (62 to 144)				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹ Downgraded two levels due to very serious imprecision (34 events)

² Downgraded one level due to serious imprecision (74 events)

Fazit der Autoren

High-certainty evidence suggests that tofacitinib is superior to placebo for maintenance of clinical and endoscopic remission at 52 weeks in participants with moderate-to-severe UC in remission. The optimal dose of tofacitinib for maintenance therapy is unknown. High-certainty evidence suggests that there is no increased risk of AEs with tofacitinib compared to placebo. However, we are uncertain about the effect of tofacitinib on SAEs due to the low number of events. Further studies are required to look at the long-term effectiveness and safety of using tofacitinib and other oral JAK inhibitors as maintenance therapy in participants with moderate-to-severe UC in remission.

3.2 Systematische Reviews

Attaubi M et al., 2023 [1].

Comparative onset of effect of biologics and smallmolecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

We aimed to assess the comparative onset of efficacy of biological therapies and small molecules for this patient population.

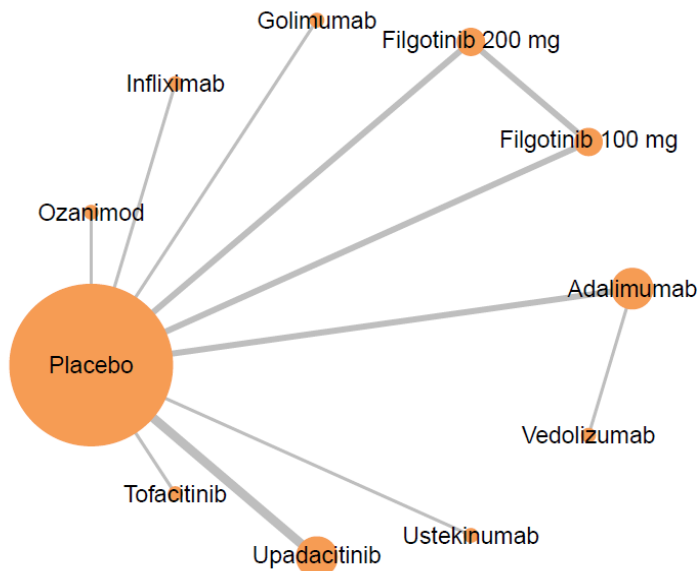
Methodik

Population:

- Patients with moderate-to-severe ulcerative colitis

Intervention/Komparator:

- biological therapies and small molecules and placebo



Endpunkte:

- co-primary outcomes were the overall clinical response and clinical remission of biological therapies or small molecules for UC at week 2 after treatment initiation, compared with placebo or each other
- Secondary outcomes included clinical response, clinical remission, biochemical response, biochemical remission, and endoscopic remission at weeks 2 and 6.

Recherche/Suchzeitraum:

- inception to 24 August 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 studies comprising 11,074 patients

Charakteristika der Population/Studien:

- patients with moderate-to-severe UC

Qualität der Studien:

- Low risk of bias: N=21 studies; Some concerns: N=3 studies; high risk of bias: N=1 study

Studienergebnisse:

Key findings

- Upadacitinib ranked highest for induction of clinical response and clinical remission at week 2 and was significantly superior to all agents but tofacitinib, which ranked second highest.
- Although the rankings remained consistent, no differences between upadacitinib and biological therapies were demonstrated in the sensitivity analyses of partial Mayo clinic score response or resolution of rectal bleeding at week 2.
- Tumor necrosisfactor- α (TNF) inhibitors were significantly superior to vedolizumab and ustekinumab for patient-reported outcome-2 (PRO-2) remission at week 2 in bio-naïve patients.
- Filgotinib 100 mg, ustekinumab, and ozanimod ranked lowest across all endpoints.

Clinical response within two weeks of treatment

- Clinical response within two weeks of treatment has only been reported in three studies on moderate-to-severe UC, which precluded statistical analysis.
- The post hoc analysis on the OCTAVE trials demonstrated separation of tofacitinib and placebo within three days in terms of achieving Mayo rectal bleeding Subscore = 0 (130/905 (14.4%) vs. 19/234 (8.2%), $p < 0.05$) and seven days in terms of achieving Mayo stool score = 0 (83/905 (9.2%) vs. 5/234 (2.3%), $p < 0.01$).¹¹ A post hoc analysis on the U-ACHIEVE trial demonstrated significantly higher clinical response at day 8 among patients treated with upadacitinib as compared to placebo in terms of Mayo stool score = 0 (21/53 (39.6%) vs. 6/43 (14.0%), $p = 0.01$) and Mayo rectal bleeding Subscore = 0 (33/53 (62.3%) vs. 9/43 (20.9%), $p < 0.01$).⁴³
- A post hoc analysis on the SELECTION trial demonstrated that filgotinib 200 mg induced significantly more often rectal bleeding subscore of 0 than placebo by day 6 in biologic-naïve patients (20.8% vs 12.4%, $p = 0.04$), and day 5 in biologic-experienced patients (17.2% vs 9.2%, $p = 0.02$).

Clinical response at week 2

- The first systematic assessment of clinical response in patients with moderate-to-severe UC across the majority of biological therapies and small molecules was found to be two weeks after treatment initiation with no sign of funnel asymmetry (Egger's $p = 0.37$).
- All agents were significantly superior to placebo for the induction of clinical response at week 2 in the direct, pair-wise metaanalysis
- No comparison between vedolizumab and placebo at week 2 was identified; however, data from the VARSITY trial indicated no difference between vedolizumab and

adalimumab (RR = 0.93 (95% CI 0.80–1.09) The overall heterogeneity was high (I² = 78%).

- When comparing the active medications, upadacitinib was significantly superior to all agents (high confidence) but tofacitinib (moderate confidence) in the overall analysis.
- Further, tofacitinib was significantly superior to filgotinib 100 mg and ozanimod. Accordingly, upadacitinib and tofacitinib ranked highest for this endpoint, while filgotinib 100 mg, ozanimod, and ustekinumab ranked lowest.

Clinical response at week 6

- In a direct, pair-wise meta-analysis, all agents apart from intravenous golimumab were significantly superior to placebo for the induction of clinical response at week 6 (Supplementary Fig. S8, I² = 76%) (Egger's p = 0.84). In network meta-analysis, upadacitinib, which ranked highest, was significantly superior to infliximab, adalimumab, and filgotinib 100 mg but not vedolizumab or filgotinib 200 mg

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this network meta-analysis, we found upadacitinib to be significantly superior to all agents but tofacitinib for the induction of clinical response and clinical remission two weeks after treatment initiation. In contrast, ustekinumab and ozanimod ranked lowest. Our findings help to establish the evidence regarding the onset of efficacy of advanced therapies.

Lu X et al., 2022 [9].

Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

The relative treatment effects of filgotinib and adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustekinumab and vedolizumab were estimated using a network meta-analysis (NMA).

Methodik

Population:

- Patient with moderately to severely active UC

Intervention:

- filgotinib

Komparator:

- key comparators: adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustekinumab and vedolizumab

Endpunkte:

- clinical response (MCS ≤ 2 points with no individual subscore of > 1), clinical remission (≥ 30% and ≥ 3-point decrease from baseline MCS and rectal bleeding subscore of 0–1, or ≥ 1-point decrease in baseline rectal bleeding subscore), and endoscopic mucosal healing (MCS endoscopic subscore of 0–1) during the induction or maintenance phases, as defined in the studies.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase and Cochrane Library; searched: inception–May 2019, updated November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Studies were assessed for heterogeneity

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seventeen trials (13 induction; 9 maintenance)

Charakteristika der Population/Studien:

- biologic-naïve or biologic-experienced

Qualität der Studien:

- A summary of potential bias including direction, magnitude and approach and details of the re-weighting calculations are outlined in Supplementary Material 2

Studienergebnisse:

Induction phase analyses

- MCS response/remission: biologic-experienced
 - The analysis network for MCS response/remission in biologic-experienced patients comprised seven treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, tofacitinib 10 mg, ustekinumab 6 mg/kg and vedolizumab 300 mg) across seven studies.
 - All interventions were statistically superior to placebo, with the exception of adalimumab 160/80/40 mg.
 - Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all other comparators except for adalimumab 160/80/40 mg, over which filgotinib 200 mg was statistically superior (mean relative effect filgotinib 200 mg vs adalimumab 160/80/40 mg [95% CrI], – 0.75 [– 1.16, – 0.35]).
- Endoscopic mucosal healing: biologic-experienced
 - In the biologic-experienced population, the analysis network for endoscopic mucosal healing comprised seven treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, tofacitinib 10 mg, ustekinumab 6 mg/kg and vedolizumab 300 mg) across 6 studies.
 - Adalimumab 160/80/40 mg and vedolizumab 300 mg were similar to placebo, and filgotinib 200 mg, tofacitinib 10 mg and ustekinumab 6 mg/kg were statistically superior to placebo.
 - Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all other interventions.

Maintenance phase analyses

- MCS response/remission: biologic-experienced
 - The analysis network for MCS response/remission in biologic-experienced patients comprised 11 treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, tofacitinib 5 mg, tofacitinib 10 mg, ustekinumab 90 mg

Q8W, ustekinumab 90 mg Q12W, vedolizumab 108 mg SC, vedolizumab 300 mg Q4W and vedolizumab 300 mg Q8W) across 7 studies.

- All interventions were statistically superior to placebo, except for ustekinumab 90 mg Q12W (Fig. 5e). Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all interventions.
- Endoscopic mucosal healing: biologic-experienced
 - In the biologic-experienced population, the analysis network for endoscopic mucosal healing comprised 8 treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, ustekinumab 90 mg Q8W, ustekinumab 90 mg Q12W, vedolizumab 300 mg Q4W and vedolizumab 300 mg Q8W) across five studies.
 - All comparators were statistically superior to placebo with the exception of ustekinumab 90 mg Q12W (Fig. 5a). Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all other interventions.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The current treatment landscape benefits patients with moderately to severely active UC, improving key outcomes; filgotinib 200 mg was similar to current standard of care in most outcomes.

Kommentare zum Review

- Im Ergebnisteil wurden ausschließlich Daten der „biologic-experienced“ dargestellt.

Peyrin-Biroulet, L et al., 2022 [11].

Comparative efficacy and safety of infliximab and vedolizumab therapy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We conducted a systematic review and meta-analysis to compare the efficacy and safety of infliximab and vedolizumab in adult patients with moderate-to-severe Crohn's disease or ulcerative colitis.

Methodik

Population:

- Patient with moderately to severely active UC

Intervention:

- infliximab (reference product or biosimilar)

Komparator:

- vedolizumab

Endpunkte:

- proportion of patients achieving clinical response (defined as a decrease from baseline in total Mayo score of ≥ 3 points and $\geq 30\%$, with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or an absolute rectal bleeding subscore of 0 or 1),
- proportion of patients achieving clinical remission (a total Mayo score of ≤ 2 points with no individual subscore exceeding 1 point) and proportion of patients achieving mucosal healing (an absolute endoscopic subscore of 0 or 1 per the Mayo Scoring System).

- Safety outcomes included the proportions of patients experiencing any adverse event (AE), serious adverse event (SAE), any infection or serious infection, and the proportion who discontinued due to AEs or lack of efficacy that are evaluated at any point of time in a year

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were performed for the period of 1 January 2010 through 30 April 2021 to ensure the inclusion of recently published data.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias and generalisability for the included studies were evaluated according to criteria defined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

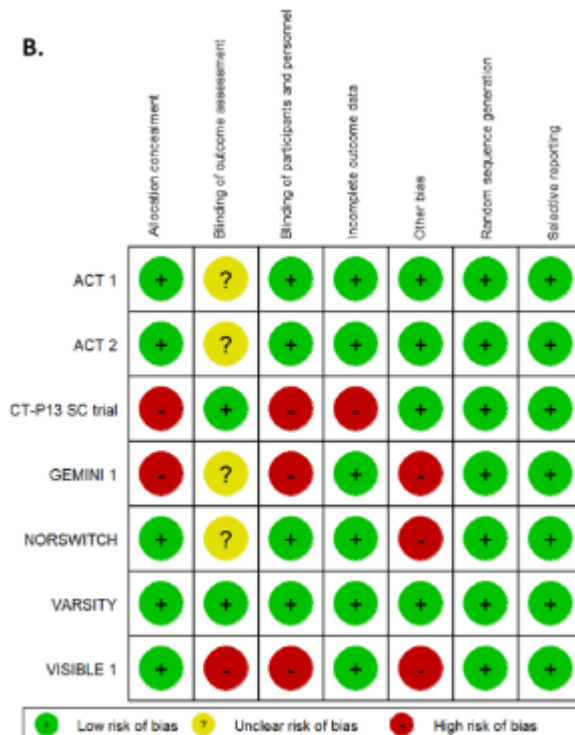
- Seven studies (reported in 13 articles)

Charakteristika der Population/Studien:

- adults (aged ≥ 18 years) with moderate-to-severe UC.
- patients with unspecified disease severity or those who had undergone intestinal surgery were excluded.

Qualität der Studien:

- Risk of bias in the included studies was principally considered to be low or was unclear (i.e. due to a lack of necessary information in the study reports).



Studienergebnisse:

Safety

- For the safety outcomes, rates of adverse events, serious adverse events, and discontinuations due to adverse events were similar in infliximab- and vedolizumab-treated patients in both diseases.
- The infection rate was higher in infliximab for Crohn's disease and higher in vedolizumab when treating patients with ulcerative colitis. There was no difference between the treatments in the proportions of patients who reported serious infections in both indications.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Indirect comparison of infliximab and vedolizumab trials in adult patients with moderate-to-severe Crohn's disease or ulcerative colitis demonstrated that infliximab has better efficacy in the induction phase and comparable efficacy during the maintenance phase and overall safety profile compared to vedolizumab.

Kommentare zum Review

- Es wurden ausschließlich die Daten für die Indikation mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa

Lasa JS et al., 2020 [8].

Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

Our aim was to compare the relative efficacy and safety of biologics and small-molecule drugs (SMDs) in patients with moderate-to-severe UC.

Methodik

Population:

- patients with moderate-to-severe UC

Intervention / Komparator:

- active comparator or placebo
 - biologic (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, etrolizumab) or a SMD (tofacitinib, filgotinib, ozanimod, upadacitinib) or placebo

Endpunkte:

- clinical remission (defined as a Mayo score of ≤ 2 with no individual subscore >1)
- endoscopic improvement (Mayo endoscopic subscore of 0 or 1)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) from January 1, 1990 until July 1, 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool v2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 29 studies (4 were head-to-head RCTs)

Charakteristika der Population:

- induction and maintenance treatment of patients with moderate-to-severe UC

Qualität der Studien:

- Nicht dargestellt

Studienergebnisse:

Indirect comparisons of active treatments on network meta-analysis

- Indirect comparisons showed that upadacitinib was superior to all other interventions for induction of clinical remission [infliximab (OR, 2.53; 95% CI, 1.33-4.79), adalimumab (OR, 4.64; 95% CI, 2.47-8.71), golimumab (OR, 3; 95% CI, 1.32-6.82), vedolizumab (OR, 3.56; 95% CI, 1.84-6.91), ustekinumab (OR, 2.92; 95% CI, 1.31-6.51), etrolizumab (OR, 4.91; 95% CI, 2.59-9.31), tofacitinib (OR, 2.84; 95% CI, 1.28-6.31), filgotinib (OR, 4.49; 95% CI, 2.18-9.24), ozanimod (OR, 2.70; 95% CI, 1.18-6.20)].
- Upadacitinib ranked highest for induction of clinical remission (SUCRA 0.99). No significant differences between active interventions were observed when assessing adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs).
- Vedolizumab ranked lowest for both AEs and SAEs (SUCRA 0.18 and 0.13, respectively), whereas upadacitinib ranked highest for AEs (SUCRA 0.84) and ozanimod for SAEs (SUCRA 0.83).

Fazit der Autoren

In this systematic review and network meta-analysis of RCTs evaluating biologics and SMDs, upadacitinib was the best performing agent for efficacy outcomes in the overall population of patients with moderate to severe UC. However, upadacitinib was the worst performing agent in terms of AEs, and ozanimod in terms of SAEs. Vedolizumab was the best performing agent for safety outcomes. With paucity of direct comparisons, these results may help drug positioning.

Singh S et al., 2020 [14].

First- and Second-line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis.

Fragestellung

[...] compared the efficacy and safety of different first-line (biologic-naïve) and second-line (prior exposure to tumor necrosis factor [TNF] antagonists) agents for treatment of moderate to severely active ulcerative colitis in a systematic review and network meta-analysis.

Methodik

Population:

- adults with moderate to severe ulcerative colitis who were either treatment-naïve (first-line) or previously exposed to TNF α antagonists (second-line)

Intervention:

- TNF antagonists, vedolizumab, tofacitinib, or ustekinumab, as first-line or second-line agents

Komparator:

- placebo or another active agent

Endpunkte:

- induction and maintenance of remission and endoscopic improvement; safety outcomes were serious adverse events and infections

Recherche/Suchzeitraum:

- searched publication databases through September 30, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane/GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs of first-line agents (in biologic-naïve patients), and 7 RCTs of second-line agents (in patients with prior exposure to TNF α antagonists), in patients with moderate-severe ulcerative colitis.

Charakteristika der Population:

- Median 40% (interquartile range, 30-50) patients were treated with concomitant immunomodulators and 51% (interquartile range, 45-57) were on corticosteroids at baseline.

Qualität der Studien:

- Overall, the studies were deemed to be at low risk of bias, and all included studies were industry-sponsored.

Studienergebnisse:

- Second-line Pharmacotherapy for Moderate-Severe Ulcerative Colitis

Direct meta-analysis:

- tofacitinib and ustekinumab, but not adalimumab or vedolizumab, were superior to placebo for induction of clinical remission.
- tofacitinib and ustekinumab, but not vedolizumab or adalimumab, were superior to placebo for induction of endoscopic improvement

Network Meta-Analysis:

- In patients with prior exposure to TNF antagonists, ustekinumab (SUCRA,0.87) and tofacitinib (SUCRA,0.87) were ranked highest for induction of clinical remission and were superior to vedolizumab (OR vs ustekinumab, 5.99; 95% CI, 1.13–31.76 and OR vs tofacitinib, 6.18; 95% CI, 1.003–8.00; moderate confidence in estimates) and adalimumab (OR vs ustekinumab, 10.71; 95% CI, 2.01–57.20 and OR vs tofacitinib, 11.05; 95% CI, 1.79– 68.41; moderate confidence in estimates). Vedolizumab had lowest risk of infections (SUCRA, 0.81), followed by ustekinumab (SUCRA, 0.63) in maintenance trials.

Fazit der Autoren

In a systematic review and network meta-analysis, we found infliximab to be ranked highest in biologic-naïve patients, and ustekinumab and tofacitinib were ranked highest in patients with prior exposure to TNF antagonists, for induction of remission and endoscopic improvement in patients with moderate to severe ulcerative colitis. More trials of direct comparisons are needed to inform clinical decision-making with greater confidence.

Choy MC et al., 2019 [2].

Systematic Review and Meta-analysis: Optimal Salvage Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis.

Fragestellung

to examine the impact of infliximab dosage and intensification on colectomy-free survival in acute severe ulcerative colitis.

Methodik

Population:

- Patients were hospitalized or had acute severe flares of UC refractory to oral or intravenous (IV) corticosteroids

Intervention:

- IFX as rescue therapy

Komparator:

- Not mentioned (see results)

Endpunkte:

- primary outcome: colectomy-free survival at 3 months after commencement of IFX therapy
- Secondary outcomes: colectomy-free survival survival at 1 and 12 months, adverse drug events, mortality, and postoperative complications
- In all studies, cases were representative of hospitalized steroid-refractory ASUC, and colectomy was utilized as an objective outcome measure

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL databases from January 1999 to July 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach / Newcastle Ottawa Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Forty-one cohorts (n = 2158 cases)
- 5 RCTs, 30 retrospective and 6 prospective observational cohorts
- Of the 5 RCT populations, 3 reported on IFX vs placebo and 2 reported on IFX vs cyclosporine

- Only the IFX-treated arms from these RCTs were extracted for this review. Additional data were obtained from 12 studies by correspondence

Qualität der Studien:

- the majority of studies were uncontrolled with respect to case selection and disease severity on admission. There were recurrent issues of incomplete outcome reporting and inconsistency in reporting of relevant data (demographics/biochemistry and complication rates). A quality assessment utilizing the Newcastle Ottawa Scale and the Cochrane risk of bias table demonstrated that the majority of included studies in the meta-analysis were of poor quality.

Studienergebnisse:

- Overall colectomy-free survival with infliximab salvage was 79.7% (95% confidence interval [CI], 75.48% to 83.6%) at 3 months and 69.8% (95% CI, 65.7% to 73.7%) at 12 months.
- Colectomy-free survival at 3 months was superior with 5-mg/kg multiple (≥ 2) doses compared with single-dose induction (odds ratio [OR], 4.24; 95% CI, 2.44 to 7.36; $P < 0.001$). However, dose intensification with either high-dose or accelerated strategies was not significantly different to 5-mg/kg standard induction at 3 months despite being utilized in patients with a significantly higher mean C-reactive protein and lower albumin levels.

Fazit der Autoren

In conclusion, IFX 5-mg/kg multiple-dose induction is effective as medical salvage therapy for ASUC. Although our data do not presently demonstrate the superiority of dose intensification over standard induction, it remains to be seen whether a dose-intensified strategy can further reduce the risk of colectomy when applied uniformly to all patients. However, this approach risks overtreating patients who are destined for a favorable outcome at the expense of increased costs and potential morbidity. Prospective RCTs comparing dose-intensified with standard-dose therapy in ASUC are both planned⁷¹ and underway (PREDICT UC; Clinicaltrials.gov: NCT02770040), which may provide more clarity, allow the generation of precise risk profiles, and facilitate prediction of outcome for patients who present with this highly challenging clinical condition.

3.3 Leitlinien

Kucharzik T et al., 2023 [4].

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Colitis ulcerosa; Aktualisierte S3-Leitlinie (Version 6.1)

- Siehe auch Leitlinienreport [5]

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel der Leitlinie ist, in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, proktologischen, pädiatrischen, ernährungsmedizinischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.

Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit Colitis ulcerosa jeden Alters.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Recherche nach Literatur schließt an die Vorgängerversion an und wurde in der Zeit vom 18. Januar 2021 bis 10. Januar 2022 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche durchgeführt.
- Die Gültigkeit der Leitlinie beträgt ein Jahr (30. Juni 2023). Im kommenden Jahr wird eine vollständige Überarbeitung durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden.

LoE/GoR:

- Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 (s. Tabelle 3) durchgeführt. Die Details zur Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz sind unter im Leitlinienreport dargestellt.

Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad (nur S3) ¹	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	kann

Einteilung der Konsensstärke

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	≥ 95
Konsens	≥ 75 - 95
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50 - 75
Kein Konsens	< 50

Empfehlungen

Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/Schwere Colitis ulcerosa

Empfehlung 3.22 (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens); (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Patienten mit einem schweren akuten Schub einer Colitis ulcerosa sollten stationär behandelt werden. (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)
- Die Behandlung sollte in enger Zusammenarbeit in einem interdisziplinären Team inkl. eines erfahrenen Abdominalchirurgen erfolgen. (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

Hintergrund

Eine mehr oder weniger einfach anwendbare und im klinischen Alltag bewährte Definition der schweren Colitis ulcerosa kann anhand der Kriterien von Truelove und Witts erfolgen^{84, 309}. Diese Kriterien beinhalten:

- schwere Diarrhöen mit 6 oder mehr makroskopisch blutigen Stühlen pro Tag,
- Fieber (mit einer mittleren Abendtemperatur von über 37,5° Celsius oder einer Temperatur > 37,8° Celsius an wenigstens 2 von 4 Tagen,
- Tachykardie mit einem Puls > 90 /min, Anämie mit einem Hb-Wert < 75 % der Norm und
- eine BSG > 30 mm/h.

Diese Parameter bilden im Prinzip eine systemische Krankheitsaktivität ab, die sich in der Regel auch direkt aus dem klinischen Bild ergibt. Es handelt sich hier um schwer kranke Patienten. Die Anwendung von Score-Systemen spielt hier im klinischen Alltag eher eine bestätigende Rolle und ist nicht zwingend geboten. Allerdings ist grundsätzlich auf Zeichen einer systemischen Krankheitsmanifestation zu achten. Bei Kindern sollte der PUCAI zur Anwendung kommen⁸⁶. In den PUCAI fließen ein: Bauchschmerzen, rektaler Blutabgang, Stuhlkonsistenz, Stuhlfrequenz, nächtlicher Stuhlgang und die Aktivitätsbeeinträchtigung (Summenbildung mit einem Wert zwischen 0-85). Ein PUCAI von > 65 Punkten zeigt einen schweren Colitisschub an.

Entscheidend ist, bei den Patienten frühzeitig die richtige Diagnose zu stellen und intestinale Infektionen auszuschließen³¹⁰. Die schwere Colitis ulcerosa stellt nach wie vor ein bedrohliches Krankheitsbild dar, obwohl die Mortalitätsrate in spezialisierten Zentren < 1% liegt⁸⁵. Daher ist die stationäre Behandlung dieser Patienten erforderlich. Eine Metaanalyse, die das Ansprechen der schweren Colitis ulcerosa auf Kortikosteroide untersuchte, zeigte eine mittlere Proktokolektomie rate von 27% und eine Mortalitätsrate von 1%³¹¹. Dies trifft insbesondere für Patienten mit einem Lebensalter > 60 Jahre zu, da hier gezeigt werden konnte, dass die Mortalität in dieser Situation erhöht ist.

Konventionelle Therapie

Empfehlung 3.23 (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens)

- Ein schwer verlaufender Schub einer Colitis ulcerosa soll mit einer systemischen Steroidtherapie (z.B. 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent pro Tag) behandelt werden. Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 3.24 (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Patienten mit einem schweren akuten Schub sollten eine Thromboseprophylaxe erhalten. Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 3.25 (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Zur Beurteilung des Ansprechens der systemischen Steroidtherapie sollten das klinische Bild und objektivierbare Parameter herangezogen werden. Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Steroide stellen in dieser Situation seit Mitte des letzten Jahrhunderts die Standardtherapie dar^{84, 313-317}. Basierend auf mehreren Studien wird eine Dosis von 1 mg Prednisolon /kg KG/Tag empfohlen, höhere Dosierungen bringen keinen zusätzlichen Nutzen³¹⁸. Eine Therapiedauer unter drei Wochen ist mit einer erhöhten Rückfallquote assoziiert, weiter gelten Dosierungen unter 15 mg Prednisolon/Tag als ineffektiv³¹³. Grundsätzlich kann sowohl eine orale als auch eine intravenöse Gabe erfolgen, bei erheblicher Motilitätsstörung sollte die intravenöse Gabe bevorzugt werden. Zu den objektiven Parametern, die bezüglich des Ansprechens auf eine Therapie mit Steroiden herangezogen werden sollten, gehören u.a. die Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen im Stuhl, Hb-Wert, Ultraschallbefund, Endoskopiebefund, CRP, Blutbild und fäkale Neutrophilenmarker.

Bei Kontraindikationen zur Steroidtherapie oder Intoleranz kommen Infliximab, Ciclosporin A oder Tacrolimus infrage. Da die Mehrheit der Studien zu diesen Substanzen in der steroidrefraktären Situation durchgeführt wurden, soll auf die Daten in diesem Abschnitt eingegangen werden.

Es ist entscheidend, dass bei einem Nichtansprechen frühzeitig (nach etwa drei Tagen) eine Therapieeskalation bzw. ein Wechsel der Therapiestrategie erwogen wird. Dies ist von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass Patienten, die mit einer nicht effektiven Medikation inklusive Steroiden behandelt wurden, nicht nur eine erhöhte Morbidität aufwiesen, sondern auch verzögert operiert wurden³¹⁹⁻³²².

Die hier notwendige Therapie geht über die pharmakologische Therapie weit hinaus und kann nur unter stationären Bedingungen gewährleistet werden, da neben der medikamentösen Therapie bei diesen Patienten vorab generelle und spezifische Maßnahmen erforderlich sein können. Hierzu gehören engmaschige Laborwertkontrollen, mikrobiologische Untersuchungen (Reiseanamnese erheben), physio- und ggf. psychotherapeutische Betreuung und Bluttransfusionen³²³. Darüber hinaus gehören dazu:

1) Parenteraler Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich. Insbesondere eine Hypokaliämie sowie eine Hypomagnesiämie sollten vermieden werden, da beide Zustände eine intestinale Hypomotilität und damit ein toxisches Megakolon begünstigen³²⁴.

2) Alle motilitätshemmenden sowie sonstige potentiell Mukosa schädigende Medikamente sollten abgesetzt werden, da sie ebenfalls ein toxisches Megakolon begünstigen^{7, 325-327}.

3) eine Sigmoidoskopie, um die Diagnose zu bestätigen und gleichzeitig Biopsien abzunehmen, die eine intestinale CMV-Reaktivierung ausschließen lassen (zusammen mit der systemischen CMV-Viruslast). Dies spielt insbesondere in der steroidrefraktären Situation eine Rolle, die CMV-Replikation sollte in dieser Situation behandelt werden³²⁸⁻³³³.

4) Ausschluss einer Infektion mit *Clostridioides difficile*, die gehäuft bei Patienten mit einer schweren Colitis ulcerosa auftritt und mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert ist^{53, 312, 334-339}. Wenn ein positiver *Clostridioides difficile* Nachweis erfolgt, sollte entsprechend der DGVS-Leitlinie behandelt werden (s. Kapitel 4)³⁴⁰. Ob die immunsuppressive Therapie in dieser Situation gestoppt werden soll ist nicht klar, die Daten hierzu sind kontrovers^{341, 342}.

5) eine Thromboseprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin, da das Thromboserisiko bei einem akuten Schub unabhängig von anderen Risikofaktoren deutlich erhöht ist^{339, 343-346}.

6) eine Ernährungstherapie bei Patienten mit einer Malnutrition. Diese sollte vorzugsweise enteral durchgeführt werden, da diese mit weniger Komplikationen (9 versus 35%) assoziiert ist³⁴⁷ und die parenterale nicht mit einem besseren Endergebnis assoziiert ist³⁴⁸.

Bei Kindern liegt das Risiko, wegen eines schweren Colitisschubs stationär aufgenommen zu werden, bei 30-40 % bis zum 16. Lebensjahr und damit höher als bei Erwachsenen. Bei Kindern und Jugendlichen sollte Methylprednisolon einmal täglich in einer Dosis von 1-2 mg/kg/d i.v., maximal 40-60 mg/d gegeben werden³¹¹. Etwa 30-40 % der pädiatrischen Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa sprechen nicht auf die initiale Therapie an und benötigen eine Therapieeskalation mit Infliximab oder Ciclosporin. Bei einem PUCAI über 45 Punkten am Tag 3 der i.v. Steroidtherapie sollte eine weitere Diagnostik (Sigmoidoskopie mit Ausschluss einer CMV-Colitis) veranlasst und Vorbereitungen für eine erweiterte Therapie getroffen werden. Beträgt der PUCAI > 65 Punkte am Tag 5, empfiehlt sich, die Therapie zu erweitern, da ein Ansprechen wenig wahrscheinlich ist. Alternativ ist stets eine Kolektomie mit Eltern und Patient zu

diskutieren. Für Kinder und Jugendliche wurden von der ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) und der ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) eine separate Leitlinie zur Behandlung des schweren Schubes herausgegeben³⁴⁹.

Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie

Empfehlung 3.26 (modifiziert 2019, 2020 und 2022) (Evidenzgrad siehe entsprechenden Wirkstoff*, Empfehlungsgrad B, Konsens)

- Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Ciclosporin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Tacrolimus (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden. Empfehlungsgrad B, Konsens
- Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden. Expertenkonsens, Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz*

Empfehlung 3.27 (Evidenzgrad: siehe Empfehlung, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens)

- Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, welche refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B). Starker Konsens

Empfehlung 3.28 (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens)

- Tritt unter oben (3.27) genannter Therapie eine klinische Zustandsverschlechterung ein, sollte eine Proktokolektomie durchgeführt werden (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B). Die Proktokolektomie kann ebenso indiziert sein, wenn nach 4-7 Tagen keine Verbesserung des klinischen Zustands eintritt. Starker Konsens

Hintergrund

Bei einer Colitis ulcerosa mit steroidrefraktärem Verlauf sollten infektiöse Ursachen, wie *C. difficile* oder Cytomegalievirus ausgeschlossen werden (s. Kapitel 4). Eine intravenöse Steroidtherapie hat sich u.a. in einer retrospektiven Studie mit 110 Patienten als effektiver bei oral steroidrefraktärer, gesicherter Colitis ulcerosa gezeigt^{350, 351}. Allerdings zeigte fast die Hälfte der Patienten in dieser Studie später einen steroidabhängigen Krankheitsverlauf.

Eine generelle Priorisierung der unter 3.26 genannten Biologika und Januskinase (JAK)-Inhibitoren kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gegeben werden. Die einzige Head-to-head Studie zwischen Adalimumab und Vedolizumab ergab einen Effektivitätsvorteil für Vedolizumab ³⁵² (s. Kommentar zu 3.30). Auch verschiedene jüngere Netzwerkmetaanalysen zeigen Unterschiede bzgl. der Effektivität und Wirkeintritt verschiedener Substanzen auf, die bei der individuellen Auswahl der Therapie eine Rolle spielen können ^{353, 354}. Die Limitationen des indirekten Vergleichs von Effektivitätsdaten sollten hierbei berücksichtigt werden. Letzlich sind die Kriterien für die Therapiewahl vielfältig und schließen die

persönliche Erfahrung mit Substanzen, das Nebenwirkungspotential, Alter und Komorbiditäten des Patienten, die Erkrankungsaktivität, das Ansprechen auf Vortherapien, die mutmaßliche Geschwindigkeit des Wirkungseintritts sowie Zulassungsbeschränkungen und viele andere Faktoren mit ein. Eine allgemeingültige evidenzbasierte Priorisierung der Substanzen ist daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sinnvoll. Die Reihenfolge der Aufzählung ist daher alphabetisch geordnet und stellt keine vorgeschlagene Priorisierung für den klinischen Einsatz dar.

Für die TNF-Antikörper wurde ein klarer Nutzen bei Patienten mit steroidabhängigem Krankheitsverlauf mit dem Erreichen einer steroidfreien Remission gezeigt, die zum Studienbeginn Steroide einnahmen³⁵⁵⁻³⁵⁸. Bei den genannten Studien wurden auch Patienten mit steroidrefraktärem Krankheitsverlauf eingeschlossen und es konnte eine Wirksamkeit an verschiedenen Endpunkten belegt werden. Obwohl der Anteil von Patienten mit Steroidtherapie und Grenzwerten für die Steroiddosis bei Studienbeginn jeweils erfasst wurde, sind möglicherweise die Steroiddosen vor Studienbeginn suboptimal gewesen und es ist nicht immer möglich, steroidrefraktäre von steroidabhängigen Patienten zu differenzieren und die Studiendaten getrennt für diese Gruppen zu analysieren. Verschiedene für die CU wirksame TNF-Antikörper können daher auch in der steroidrefraktären Situation eingesetzt werden. Bei der Wahl der TNF-Antikörper bei steroidrefraktären Verlaufsformen ist in der klinischen Situation letztlich die Aktivität der Erkrankung von entscheidender Bedeutung. In der VARSITY-Studie zeigte sich eine Überlegenheit von Vedolizumab gegenüber Adalimumab in der klinischen Wirksamkeit ³⁵². Der Nutzen der verschiedenen TNF-Antikörper wird unter 3.30 ausführlich diskutiert.

Tofacitinib. Tofacitinib wurde in drei randomisierten, placebokontrollierten Studien (OCTAVE-1, OCTAVE-2, OCTAVE-Sustain) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität bei Colitis ulcerosa untersucht³⁵⁹. Mindestens 70% der Patienten wiesen einen steroidrefraktären Krankheitsverlauf auf. In der OCTAVE 1-Studie wiesen zur Woche 8 18,5% der Patienten eine Remission auf im Vergleich zu 8,2% in der Placebo Gruppe ($p=0,007$). In der OCTAVE-2 Studie wurde eine Remission bei 16,6% im Vergleich zu 3,6% in der Placebo-Gruppe nachgewiesen ($p<0,001$). Die Rate an Infektionen und schweren Infektionen war in der Tofacitinib-Gruppe etwas höher als in der Placebo-Gruppe. Bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität konnte in einer Subanalyse eine signifikante Verbesserung in der Tofacitinib-Gruppe in allen drei Studien nachgewiesen werden³⁶⁰. Entsprechend der Zulassungsstudien, wird Tofacitinib für 8 Wochen in einer Dosis von 2x10 mg/Tag gegeben, ist die Remission erreicht wird auf 2x5 mg/Tag dauerhaft umgestellt. Besteht in Woche 8 ein Ansprechen, jedoch keine Remission, können weitere 8 Wochen 2x10 mg/Tag gegeben werden. Besteht dann keine Remission sollte die Therapie beendet werden. Sicherheitsaspekte zum Einsatz von Tofacitinib werden unter der Empfehlung 3.29 diskutiert. Für die Behandlung der fulminanten Colitis ulcerosa liegen bisher keine Studiendaten für Tofacitinib vor, so dass hier keine Behandlungsempfehlung gegeben werden kann.

Filgotinib. Filgotinib ist ein JAK-Inhibitor, der eine überwiegende JAK1-Selektivität aufweist. In zwei Induktionsstudien und einer Erhaltungsstudie (Selection-Studien) wurde die Effektivität von Filgotinib im Vergleich zu Placebo untersucht ³⁶¹. Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 10 wurden in die Erhaltungsstudie aufgenommen. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich nach Induktion mit 200 mg Filgotinib im primären Endpunkt zu Woche 10 eine klinische Remission in der Filgotinib-Gruppe vs Placebo in der Induktionsstudie A (Biologika-naiv) mit 26.1% vs 15.3%, $p=0.0157$ und in der Induktionsstudie B (Biologika-erfahren) 11.5% vs 4.2%, 7.2%; 1.6–12.8, $p=0.0103$. Auch in den sekundären Endpunkten endoskopische Remission und histologische Remission zeigte sich zwischen 200 mg Filgotinib und Placebo nach 10 Wochen ein signifikanter Unterschied. In der Studie mit Biologika-naiven Patienten erhielten zuvor 22-24% der Patienten Kortikosteroide, in der Studie mit Biologika-erfahrenen Patienten 35%. Diese Patienten sind in die Effektivitätsdaten mit aufgenommen. Es ist nicht klar erkennbar, welche Patienten in dieser Gruppe einen steroidabhängigen bzw. einen steroidrefraktären Verlauf hatten. Da es fließende Übergänge zwischen beiden Gruppen gibt und Subanalysen auf eine rasche Remissioninduktion schließen lassen, ist von einer Effektivität bei Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf und mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität auszugehen. Daten zu Filgotinib für die Therapie der fulminanten Colitis ulcerosa liegen nicht vor. Weder in der Filgotinib- noch in der Placebogruppe konnten weder während der Induktionstherapie noch in der Erhaltungsphase Unterschiede bzgl. potentieller Nebenwirkungen festgestellt werden. Real-World Daten zur klinischen Effektivität und zum Sicherheitsprofil von Filgotinib liegen derzeit noch nicht vor.

Ustekinumab. In den UNIFI-Studien³⁶² wurde die Wirksamkeit von Ustekinumab in der Induktions- und Erhaltungstherapie nachgewiesen. In Woche 8 befanden sich mehr Patienten, die Ustekinumab erhalten hatten, in klinischer Remission als in der Placebogruppe: 50 der 320 Patienten, die 130 mg Ustekinumab erhalten hatten, sowie 50 der 322 Patienten, die 6 mg/kg KG Ustekinumab erhalten hatten, jedoch nur 17 der 319 Placebopatienten (15,6% vs. 15,5% vs. 5,3 %; $p< 0,001$). Die Ergebnisse der sekundären

Endpunkte in Woche 8 waren ebenfalls bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten signifikant besser als bei den Placebopatienten. Von den 233 Patienten, die keine Therapieantwort auf die erstmalige i.v.-Ustekinumabtherapie zeigten und die in Woche 8 Ustekinumab s.c. erhalten hatten, konnte bei 139 Patienten nach weiteren 8 Wochen ein Therapieansprechen nachgewiesen werden (59,7%). Von allen Patienten, die Ustekinumab erhalten hatten, zeigten 77,6% nach 16 Wochen (498 von 642) ein Therapieansprechen.

Ozanimod. Ozanimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Modulator, der primär an S1P- und S5P-Rezeptoren bindet und der über eine Internalisierung des S1P-Rezeptors die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten an den Ort der mukosalen Entzündung inhibiert. In der True-North Studie wurde Ozanimod gegen Placebo bei 645 Patienten mit Colitis ulcerosa getestet, die kein Ansprechen auf eine konventionelle Therapie zeigten. Am Ende der Induktionsphase waren signifikant mehr Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Placebo-Gruppe in klinischer Remission (47,8% vs. 25,9, $P < 0,001$) 363. Eine mukosale Heilung konnte in der Induktionsphase bei 12,6% (Ozanimod) vs. 3,7% (Placebo) der Patienten erreicht werden. Auch in allen übrigen sekundären Endpunkten wie dem klinischen Ansprechen und der endoskopische Befundbesserung zeigten sich signifikante Ergebnisse im Vergleich zu Placebo. Etwa ein Drittel der Patienten erhielt zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses systemische Steroide und muss daher als steroidrefraktär bzw. steroidabhängig bezeichnet werden, wenngleich die vorliegenden Studiendaten keine exakte Differenzierung zwischen den beiden Krankheitsverläufen erlauben. Etwa 75% der Patienten waren bereits in der Vergangenheit mit Steroiden behandelt worden. Auf dem Boden der Studie kann insgesamt von einer Effektivität bei steroidrefraktären Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität ausgegangen werden. Daten zu Ozanimod für die Therapie der fulminanten Colitis ulcerosa liegen nicht vor. Trotz Auftreten einer Lymphopenie unter 500 Lymphozyten/ μl bei etwa einem Drittel der Patienten konnten in der Studie keine erhöhten Infektionsraten beobachtet werden. Real-World Daten zum Einsatz von Ozanimod bei Colitis ulcerosa liegen bisher nicht vor, lediglich die Langzeitdaten der TOUCHSTONE Phase 2 Studie, die in einem Zeitraum über 4 Jahre keine relevanten Sicherheitsprobleme identifizierte 364.

Fulminante Colitis ulcerosa

Während bei den weniger aktiven Erkrankungsformen mit geringerem Remissionsdruck unterschiedliche TNF-Antikörper, einschließlich Infliximab, Adalimumab oder Golimumab, eingesetzt werden können, sind für die fulminante Manifestation nur Infliximab oder die Calcineurininhibitoren kontrolliert untersucht worden. Für die Differenzierung der Aktivität der Erkrankung gibt es keine einheitlichen Kriterien, so dass diese letztlich der individuellen klinischen Einschätzung unterliegt. Die letzten Jahre haben zahlreiche kontrollierte Studien für die fulminante steroidrefraktäre Situation geliefert, auf die weiter unten im Detail eingegangen werden soll. Die Schwierigkeit bleibt jedoch ein Ansprechen bzw. ein Nicht-Ansprechen auf eine Therapie zu beurteilen und rechtzeitig auch die Entscheidung für oder gegen ein operatives Vorgehen zu treffen. Im Folgenden soll die Bedeutung der Faktoren diskutiert werden, die uns bei der klinischen Beurteilung helfen sollen. Bei der klinischen Evaluation zeigte sich, dass bei einer Stuhlfrequenz von $> 12/\text{Tag}$ nach 2 Tagen Behandlung mit intravenösen Steroiden einer Proktokolektomie-Rate von 55% beobachtet wurde³⁶⁵. Die Oxford-Kriterien beurteilen den Tag drei, besteht hier eine Stuhlfrequenz von $> 8/\text{Tag}$ oder 3-8/Tag zusammen mit einem CRP $> 45 \text{ mg/l}$ erfolgt eine Proktokolektomie in 85% während dieses stationären Aufenthaltes. Bei den Laborparametern konnte in einer prospektiven Arbeit mit 67 Patienten gezeigt werden, dass eine BSG $> 75 \text{ mm/h}$ oder eine Körpertemperatur $> 38^\circ\text{C}$ bei Aufnahme mit einem 5-9fach erhöhtem Risiko für eine Proktokolektomie assoziiert ist³⁶⁷. In der Radiologie sollte man sich auf die Daten beschränken, die in der Praxis heute noch relevant sind. Hierzu zählt die Kolondilatation $> 5,5 \text{ cm}$ gemessen bei einer Abdomenübersichtsaufnahme, die mit einer Proktokolektomie-Rate von 75% assoziiert wurde³⁶⁵. Damit übereinstimmend zeigt eine retrospektive Studie, dass der Nachweis eines Ileus mit einer Proktokolektomie-Rate von 74% assoziiert war³⁶⁸. Die Daten für die endoskopische Beurteilung als prädiktiver Marker für den weiteren Verlauf beschränken sich auf kleine Fallserien^{72, 369}. Die ausgeprägtesten Läsionen sind bei der Colitis ulcerosa im distalen Kolon lokalisiert, womit eine Sigmoidoskopie zur Beurteilung ausreichend ist³⁷⁰. Im klinischen Alltag ist es entscheidend das Gesamtbild zu beurteilen. Retrospektive Daten zeigen, dass tiefe Ulzerationen, Steroidrefraktärität, Kolondilatation sowie Hypalbuminämie ($< 30 \text{ g/dl}$) in hohem Maße (85%) mit der Notwendigkeit einer Proktokolektomie assoziiert sind³⁷¹.

Nachfolgend werden die zur Verfügung stehenden medikamentösen Optionen erläutert.

Antibiotika. Es liegen zwei Arbeiten vor, die die Frage adressieren, ob eine begleitende Antibiotikatherapie erfolgen sollte. In einer Arbeit wurde die Antibiotika-Therapie bei 30 Patienten mit

einer Colitis ulcerosa in einem open-label Design untersucht. Die Gabe von Amoxicillin, Tetracyclin und Metronidazol über zwei Wochen schien hier einen Effekt bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa zu haben³⁷². Im Gegensatz dazu zeigte eine frühere randomisierte placebokontrollierte Studie an 39 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa keinen Effekt mit Metronidazol und Tobramycin³⁷³.

Ciclosporin. Es liegen mittlerweile mehrere Arbeiten vor, die die Wirksamkeit von Ciclosporin in dieser Situation belegen. Historisch war in einer ersten randomisierten und placebokontrollierten Studie, die noch 4 mg/kg KG/Tag intravenös einsetzte eine schnelle Wirksamkeit von Ciclosporin A in der Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa beschrieben worden³⁷⁴. Limitierend ist, dass nur 20 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, wobei 9 von 11 Patienten unter Ciclosporin ansprachen und keine der 9 Patienten in der Placebogruppe ansprach³⁷⁴. Es folgte die randomisierte, doppelt verblindete Studie von d'Haens und Kollegen, die die Frage beantworten sollte, ob Ciclosporin A eine Alternative zur Kortikosteroidtherapie darstellen kann. Es wurden 30 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa entweder mit 40 mg Methylprednisolon/Tag oder mit 4 mg/kg KG/Tag Ciclosporin A intravenös behandelt. Nach 8 Tagen konnte bei 8/15 Patienten der Methylprednisolongruppe und bei 9/14 Patienten der Ciclosporin A-Gruppe ein Therapieansprechen verzeichnet werden³⁷⁵. Es folgte die Arbeit, die 4 mg/kg KG/Tag mit 2 mg/kg KG/Tag Ciclosporin verglich und keinen Unterschied in Bezug auf das Ansprechen an Tag 8 zeigen konnte³⁷⁶. Obwohl nicht alle Patienten beim Studieneinschluss einen steroidrefraktären Verlauf aufwiesen, hat sich die Dosierung 2 mg/kg KG Ciclosporin heute als Standard durchgesetzt. In der Studie wurden die Serumspiegel gemessen und die Ciclosporin-Konzentrationen ggf. angepasst. Die optimalen therapeutischen Serumspiegel sind nicht bekannt, anzustreben sind Spiegel zwischen 250 und 400 ng/ml. Die Dosisanpassung erfolgt über Messungen der Talspiegel. Die beiden aktuellsten und größten Arbeiten unterstreichen diese Ergebnisse. Die Studie der französischen Studiengruppe randomisierte 115 Patienten mit steroidrefraktärer Colitis ulcerosa entweder in den Ciclosporinarm (2 mg/kg KG) oder in den Infliximabarm³⁷⁷. Ziel war es zu zeigen, dass Infliximab Ciclosporin nicht unterlegen ist, primärer Endpunkt war daher Therapieversagen an Tag sieben. Die Daten zeigen, dass Ciclosporin nicht wirksamer ist als Infliximab. Die CONSTRUCT-Studie hat bei 135 steroidrefraktären Patienten Ciclosporin (2 mg/kg KG) mit Infliximab verglichen und konnte ebenfalls für Infliximab keine Unterlegenheit nachweisen³⁷⁸. Die Proktokolektomie rate in dieser Studie betrug 25% während des stationären Aufenthaltes, 30% innerhalb von drei Monaten und 45% innerhalb des ersten Jahres³⁷⁸. Diese aktuellen Daten sind in der Metaanalyse von 2005 nicht enthalten, womit die Schlussfolgerung dieser, dass Ciclosporin der Standardtherapie, also Steroiden, nicht überlegen ist, kaum zu halten ist³⁷⁹. Limitierend sind die mit Ciclosporin assoziierten Nebenwirkungen, die den Einsatz im klinischen Alltag einschränken.

Fasst man die Daten der verschiedenen kontrollierten und unkontrollierten Studien zusammen, so kann mit dem Einsatz von Ciclosporin zumindest kurzfristig die Proktokolektomie in 76-85% der Patienten verhindert werden^{374-376, 380, 381}. In zwei Arbeiten mit 76 und 142 Patienten, die Ciclosporin erhalten hatten, kam es über sieben Jahre in 58% und 88% zur Proktokolektomie^{382, 383}. Mehrere Arbeiten zeigen, dass der Übergang von Ciclosporin zu einer Thiopurintherapie signifikant das Risiko für eine spätere Proktokolektomie senkt³⁸¹⁻³⁸⁴. Für andere Medikamente wie z.B. Vedolizumab liegen für diese Situation noch keine Daten vor.

Tacrolimus. Die Daten zu Tacrolimus beschränken sich auf wenige Arbeiten. Es liegt eine randomisierte placebokontrollierte Studie vor, die zwei Serumkonzentrationen in der steroidrefraktären Situation verglichen hat (5-10 ng/ml und 10-15 ng/ml). Hier konnte eine dosisabhängige Wirksamkeit nachgewiesen werden, jedoch war die Studie nicht aussagekräftig, um signifikante Unterschiede bei schwerer Colitis ulcerosa zu detektieren. Die Nebenwirkungen traten insbesondere in der Hochdosisgruppe auf³⁸⁵. Die zweite Studie ist ebenfalls eine randomisierte placebokontrollierte Studie über zwei Wochen, die zeigen konnte, dass orales Tacrolimus signifikant Placebo bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa Patienten überlegen ist³⁸⁶. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine Metaanalyse, die beide Studien einschließt³⁸⁷. Wie die Langzeitprognose in Bezug auf die Operation ist, ist aufgrund der eingeschränkten Patientenzahlen nur schwierig zu beurteilen. Die Proktokolektomie-freien Raten nach 1, 3, 6 und 12 Monaten lagen bei 86%, 84%, 78% und 69%³⁸⁷. Nach 44 Monaten waren 57% der Patienten nicht proktokolektomiert. Verschiedene retrospektive Studien liegen vor³⁸⁸. In einer Meta-Analyse zeigten sich signifikant höhere klinische Ansprechraten unter Tacrolimus als unter Placebo (RR=4.61, 95%CI 2.09-10.17, p=0.00015). Der Anteil der Patienten ohne zwischenzeitlich erfolgte Proktokolektomie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten war 86%, 84%, 78% und 69%³⁸⁷. In einer offenen Studie an 100 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU wurde die Therapie mit Tacrolimus mit einer anti-TNF-Therapie verglichen, es zeigten sich vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten³⁸⁹. Aus diesen Daten und der klinischen Praxis kann geschlossen werden, dass auch Tacrolimus als

Therapiealternative zur konventionellen Steroidtherapie infrage kommt. Ciclosporin und Tacrolimus können für die genannten Indikationen in Deutschland nur off-label eingesetzt werden.

Infliximab. In zwei randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studien (ACT 1 und 2) konnte zunächst generell die Wirksamkeit von Infliximab in der Behandlung der Colitis ulcerosa nachgewiesen werden³⁵⁵. In der ACT-1-Studie wurden 364 Patienten mit mäßig aktiver Colitis ulcerosa, die zuvor nicht auf Kortikosteroide und/oder Immunmodulatoren angesprochen hatte, behandelt. 69% der Patienten, die eine Dosis von 5 mg/kg KG erhielten, zeigten in Woche 8 ein klinisches Ansprechen, in der Gruppe der Patienten, die 10 mg/kg KG erhielten, waren es 61% und in der Placebogruppe 37%, die Remissionsraten lagen bei 38,8% (5 mg/kg KG Infliximab), 32% (10 mg/kg KG Infliximab) und 14,9% (Placebo). Die Gabe von Infliximab kann dann in einer Dosierung von 5 mg/kg KG zu den Zeitpunkten Woche 0, 2 und 6 erfolgen. Eine Fortführung in 8 wöchentlichen Abständen als Erhaltungstherapie sollte sich, bei entsprechender Wirksamkeit, anschließen³⁵⁵.

Für die steroidrefraktäre Situation liegt zum einen die doppelblinde, randomisierte Pilotstudie von Järnerot und Kollegen vor, die 45 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa eingeschlossen hat, die zuvor nicht auf die konventionelle Steroidtherapie angesprochen hatten³⁹⁰. Sieben Patienten der Infliximabgruppe und 14 Patienten der Placebogruppe mussten sich innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung einer Proktokolektomie unterziehen (statistisch signifikanter Unterschied). Die Proktokolektomierate in diesem Kollektiv betrug nach drei Jahren 12/24 (50%) Patienten in der Infliximab-Gruppe sowie 16/21 in der Placebo-Gruppe³⁹¹. In einer retrospektiven Multicenterstudie, mit 211 Patienten mit steroidrefraktärer Colitis, die Infliximab erhielten, betrug die Proktokolektomieraten nach 36%, 41% und 46% nach 1, 3 und 5 Jahren³⁹². Auf die französische Studie sowie die CONSTRUCT-Studie und damit die beiden größten kontrollierten Studie für diese Fragestellung wurde oben bereits eingegangen und gezeigt, dass Infliximab dem Ciclosporin nicht unterlegen ist^{377, 378}. Die Kolektomieraten für die mit Infliximab behandelten Patienten betrug in der CONSTRUCT-Studie 21% während des initialen Krankenhausaufenthaltes, 29% in 3 Monaten und 35% nach 12 Monaten³⁷⁸.

Welche Faktoren dienen uns als Prädiktoren? Bestehen bei Aufnahme eines steroidrefraktären Patienten eine deutliche CRP-Erhöhung, niedrige Serumalbuminspiegel, Seropositivität für perinukleäre anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper sowie schwere endoskopische Läsionen, dann ist die Wahrscheinlichkeit für ein kurzfristiges Rezidiv oder eine Proktokolektomie hoch^{393, 394}. Für eine Proktokolektomie-freie Remissionserhaltung spricht ein schnelles Ansprechen, mukosale Heilung und Infliximab-Serumspiegel $> 2,5 \mu\text{g/ml}$ in Woche 14. Damit übereinstimmend sprechen niedrige Serumspiegel in Woche 6 ($< 2,5 \mu\text{g/ml}$) für ein primäres Nichtansprechen³⁹⁵. Warum sind die Serumspiegel in den Fällen der schweren Colitis ulcerosa niedrig? Es konnte gezeigt werden, dass hier Infliximab über den Stuhl verloren geht³⁹⁶. Auch wenn die Induktion in der CONSTRUCT-Studie mit einer Gabe in den Wochen 0, 2 und 6 den Standard darstellt, weist eine kleine retrospektive Studie daraufhin, dass vielleicht ein beschleunigtes Induktionsschema mit einer Reduktion der frühen Proktokolektomierate in 50 hospitalisierten Patienten assoziiert ist³⁹⁷. Zusätzlich hatten Thiopurin naive Patienten einen besseren Verlauf in Bezug auf Operation³⁹⁸.

Abwägung Infliximab versus Calcineurininhibitor

Die CYSIF-Studie randomisierte 111 Thiopurin-naive Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa (Lichtiger Score > 10) trotz erfolgter fünftägiger intravenöser Steroidtherapie³⁷⁷. Die Patienten erhielten entweder Ciclosporin (2 mg/kg KG für 8 Tage, Zielspiegel: 150-250 $\mu\text{g/ml}$; gefolgt von 4 mg/kg KG Ciclosporin oral) oder Infliximab (5 mg/kg KG in den Wochen 0, 2 und 6)³⁷⁷. Alle Patienten, die ein Ansprechen an Tag 8 zeigten, erhielten orales Azathioprin und begannen die Steroide zu reduzieren. Die Studie war angelegt um zu zeigen, dass unter Ciclosporin weniger Therapieversager auftreten. Etwa 85% der Patienten in beiden Gruppen zeigten jedoch an Tag 7 ein Therapieansprechen. Ein Therapieversagen an Tag 98 zeigte sich bei 60% in der Ciclosporin- und bei 54% in der Infliximab-Gruppe (nicht signifikant). Die Proktokolektomierate an Tag 98 betrug 18% in der Ciclosporin- und 21% in der Infliximabgruppe (nicht signifikant). Ebenfalls zeigten sich keine Unterschiede bei den schweren Nebenwirkungen. Auch die oben bereits diskutierte CONSTRUCT-Studie, die als primäres Ziel hatte zu zeigen, dass Infliximab dem Ciclosporin nicht unterlegen ist, konnte keine signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsarmen mit Hinblick auf Lebensqualität, Proktokolektomie, Mortalität oder das Auftreten schwerer Infektion zeigen³⁷⁸. Damit übereinstimmend zeigt eine Metaanalyse, die sechs retrospektive Arbeiten einschloss, vergleichbare Remissionsraten bei Patienten mit einer schweren, steroidrefraktären Colitis ulcerosa, die entweder Ciclosporin oder Infliximab erhielten³⁹⁹. Aus ökonomischer Sicht konnten

die Zeit und die Kosten des stationären Aufenthaltes gesenkt werden, jedoch stiegen gleichzeitig die gesamten Behandlungskosten an⁴⁰⁰.

Damit kann die Frage, welche der beiden Substanzen eingesetzt werden sollte, nicht eindeutig beantwortet werden. Dies stellt eher eine individuelle Entscheidung dar. Bei Patienten mit einem niedrigen Cholesterin und Magnesium-Spiegel sollte Ciclosporin aufgrund des erhöhten Risikos neurologischer Komplikationen eher vermieden werden. Bei Ansprechen auf die Infliximab-Therapie ist der Übergang in die Erhaltungstherapie in der Praxis einfacher. Lange war das Argument lieber Ciclosporin einzusetzen, da, sollte es zur Operation kommen, mit weniger Komplikationen zu rechnen sei⁴⁰¹. Die Daten beruhen jedoch auf einer kleinen Fallserie und die Daten für Infliximab erlauben derzeit keine eindeutige Aussage, womit hieraus keine sichere Schlussfolgerung gezogen werden kann. Viel entscheidender für das operative Risiko ist die langfristige Einnahme von Steroiden⁴⁰².

Die weitere Frage ist, wie medikamentös vorgegangen wird, wenn es nach Steroiden entweder mit Infliximab oder einem Calcineurininhibitor zu einem Therapieversagen kommen sollte. Ist es sinnvoll in dieser Situation die jeweils andere Option zu versuchen? Zunächst ist dies in jedem Fall eine Situation in der man die chirurgischen Optionen ausführlich besprechen und anbieten sollte. Es liegen keine kontrollierten Daten für diese Situation vor, sondern nur Fallserien, die nicht hilfreich sind⁴⁰³. Eine Drittlinientherapie sollte daher, wenn überhaupt, spezialisierten Zentren vorbehalten sein. In diesem Fall sollte eine enge Abstimmung mit dem chirurgischen Partner erfolgen.

Empfehlung 3.30 (modifiziert 2019, 2020 und 2022) (Evidenzgrad: siehe Wirkstoff*, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*. Empfehlungsgrad B, starker Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz*

Hintergrund

Die Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib), Ozanimod, Thiopurinen, TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Vedolizumab und Ustekinumab bei der steroidabhängigen Verlaufsform einer Colitis ulcerosa wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine generelle Priorisierung bezüglich des klinischen Einsatzes verschiedener Therapeutika bei Steroidabhängigkeit kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden (s. auch Kommentar zu Empfehlung 3.26). Bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa ist Azathioprin signifikant wirksamer als 5-ASA zur Induktion einer klinischen und endoskopischen Remission. In einer open-Label-Studie wurden 72 Patienten zwischen einer Therapie mit Azathioprin 2 mg/kg/d und oralem 5-ASA 3.2 g/d ergänzend zu einer Steroidtherapie mit 40 mg/d Prednisolon randomisiert⁴¹³. 53% der Patienten unter Azathioprin erreichten eine steroidfreie klinische und endoskopische Remission nach 6 Monaten, verglichen mit 21% der mit 5-ASA behandelten Patienten. In einer Open-Label Kohortenstudie mit 42 Patienten unter Azathioprintherapie ergaben sich steroidfreie Remissionsraten von 55%, 52% und 45% nach 12, 23 und 36 Monaten⁴¹⁴. Aus diesen Studien lässt sich eine effektive Wirkung von Thiopurinen bei Patienten mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa ableiten.

Steroidfreie Remission war ein sekundärer Endpunkt der großen klinischen anti-TNF-Studien. Eine klare Differenzierung zwischen steroidabhängigem und steroidrefraktärem Verlauf wurde in keiner dieser Studien durchgeführt. Es liegen lediglich Daten dazu vor, wie hoch der Anteil der Patienten war, die unter dieser Therapie Steroide erhielten. Bezüglich Infliximab untersuchten die ACT-1 und die ACT-2 Studien 364 Patienten mit endoskopisch gesicherter Colitis ulcerosa, bei denen trotz Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen (ACT-1) und Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen und/oder

5-ASA (ACT-2) eine mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität vorlag. Alle Patienten waren anti-TNF-naiv und wurden zwischen Placebo und Infliximab randomisiert. 56% der Patienten nahmen bei Studieneinschluss Kortikosteroide, 38% mit einer Äquivalenzdosis von mindestens 20 mg/d Prednisolon. Von den Patienten, welche zur Baseline Steroide einnahmen, erreichten unter Infliximab 21.5% eine steroidfreie Remission zur Woche 30, unter Placebo 7,2% ($p=0,007$)³⁵⁵.

Die ULTRA 2 Studie untersuchte die Wirkung von Adalimumab bei 494 Patienten mit endoskopisch gesicherter Colitis ulcerosa mit mittelstarker bis starker Krankheitsaktivität trotz Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen. Die Patienten wurden zwischen Placebo und einer Therapie mit 160 mg Adalimumab an Woche 0, 80 mg an Woche 2 und dann 40 mg zweiwöchentlich randomisiert³⁵⁶. 59% der Patienten nahmen zur Baseline Steroide, 40% waren im Vorfeld TNF-Versager, 31% der Patienten waren zur Woche 16 steroidfrei, aber nur 16% unter Placebo ($p < 0,05$). Zur Woche 52 waren unter Adalimumab 13,3% der Patienten, die unter Steroiden in die Studie eingeschlossen wurden, in steroidfreier Remission, unter Placebo nur 5,7% ($p = 0,035$).

Die Wirksamkeit von Golimumab bei Patienten, bei denen trotz Therapie mit Steroiden oder 5-ASA oder Thiopurinen eine mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa vorlag, wurde in den PURSUIT-Studien belegt^{357, 358}. Alle Studienteilnehmer waren anti-TNF-naiv. In diesen Studien war die Induktionsphase von der Remissionserhaltungsphase getrennt. Das klinische Ansprechen lag zu Woche 6 bei 51,0% bei Patienten, die mit 200 und dann 100 mg Golimumab behandelt worden waren bzw. 5,9% bei Patienten, die mit 400 mg und dann 200 mg behandelt worden waren³⁵⁷. In der PURSUIT-M Studie wurden 464 Patienten, welche in der Induktionsphase ein Ansprechen gezeigt hatten, erneut zur Erhaltungstherapie mit Golimumab oder Placebo randomisiert. In der Subgruppe der Patienten, welche zur Baseline Steroide einnahmen, waren zur Woche 54 34,4% unter Golimumab in steroidfreier Remission, unter Placebo 20,7%. Die genannten TNF-Antikörper sind wirksamer als Placebo in der Induktion und dem Erhalt einer steroidfreien Remission bei Patienten unter Steroidtherapie zur Baseline.

Die Frage des Nutzens einer Kombinationstherapie von Infliximab mit Azathioprin im Vergleich mit Infliximab allein bzw. Azathioprin allein wurde in der UC-SUCCESS Studie an Biologika-naiven und mehrheitlich Thiopurin-naiven Patienten untersucht⁴¹⁵. In dieser randomisiert kontrollierten Studie stellte sich die Kombinationstherapie von Infliximab und Azathioprin wirksamer als die Monotherapien dar; unter der kombinierten Therapie erreichten 39,7% der Patienten an Woche 16 eine steroidfreie Remission, unter Infliximab 22,1% und unter Azathioprin 23,7% ($p=0,032$).

Entsprechende Daten einer Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Colitis ulcerosa liegen für Adalimumab und Golimumab nicht vor. Für diese Substanzen gibt es lediglich Hinweise auf eine Reduktion einer Autoantikörperbildung durch eine Ko-Immunsuppression. Ein Beleg dafür, dass dies jedoch auch die Wirksamkeit verbessert, steht noch aus.

TNF-Antikörper wurden bisher nie in direkten Vergleichsstudien gegeneinander getestet. In zwei Netzwerk-Metaanalysen erwies sich jedoch zumindest bei Biologika-naiven CU-Patienten die Therapie mit Infliximab am effektivsten, gefolgt von Golimumab und Adalimumab^{416, 417}. Dies sollte bei der Wahl der Therapie mitberücksichtigt werden.

Steroidfreie Remission war ebenso ein sekundärer Endpunkt bei der GEMINI-1 Studie. Bei dieser Studie zur Wirkung von Vedolizumab bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa erfolgte eine randomisierte Induktionsphase mit 374 Patienten. Die Responder an Woche 6 wurden dann zwischen Vedolizumab oder Placebo für die Erhaltungstherapie erneut randomisiert⁴¹⁸. In einem weiteren Induktionsarm wurden Patienten, aus einer open-label-Kohorte, die auf Vedolizumab angesprochen hatten, für die Remissionserhaltung zwischen Vedolizumab und Placebo randomisiert. Die Studienteilnehmer waren refraktär auf Steroide und/oder Thiopurine oder eine anti-TNF-Therapie. 53,7% der Patienten der GEMINI-1 Studie standen unter einer Steroidtherapie zum Studieneinschluss, 48% waren Versager einer anti-TNF-Therapie. Von den Patienten unter Steroidtherapie bei Studieneinschluss, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten, waren 38,5% der auf eine Remissionserhaltung mit Vedolizumab randomisierten Patienten an Woche 52 in steroidfreier Remission, verglichen mit 13,9% unter Placebo ($p < 0,001$). Die ($p=0,024$)³⁵⁸.

Die genannten TNF-Antikörper sind wirksamer als Placebo in der Induktion und dem Erhalt einer steroidfreien Remission bei Patienten unter Steroidtherapie zur Baseline.

Die Frage des Nutzens einer Kombinationstherapie von Infliximab mit Azathioprin im Vergleich mit Infliximab allein bzw. Azathioprin allein wurde in der UC-SUCCESS Studie an Biologika-naiven und

mehrheitlich Thiopurin-naiven Patienten untersucht⁴¹⁵. In dieser randomisiert kontrollierten Studie stellte sich die Kombinationstherapie von Infliximab und Azathioprin wirksamer als die Monotherapien dar; unter der kombinierten Therapie erreichten 39,7% der Patienten an Woche 16 eine steroidfreie Remission, unter Infliximab 22,1% und unter Azathioprin 23,7% ($p=0,032$).

Entsprechende Daten einer Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Colitis ulcerosa liegen für Adalimumab und Golimumab nicht vor. Für diese Substanzen gibt es lediglich Hinweise auf eine Reduktion einer Autoantikörperbildung durch eine Ko-Immunsuppression. Ein Beleg dafür, dass dies jedoch auch die Wirksamkeit verbessert, steht noch aus.

TNF-Antikörper wurden bisher nie in direkten Vergleichsstudien gegeneinander getestet. In zwei Netzwerk-Metaanalysen erwies sich jedoch zumindest bei Biologika-naiven CU-Patienten die Therapie mit Infliximab am effektivsten, gefolgt von Golimumab und Adalimumab^{416, 417}. Dies sollte bei der Wahl der Therapie mitberücksichtigt werden.

Steroidfreie Remission war ebenso ein sekundärer Endpunkt bei der GEMINI-1 Studie. Bei dieser Studie zur Wirkung von Vedolizumab bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa erfolgte eine randomisierte Induktionsphase mit 374 Patienten. Die Responder an Woche 6 wurden dann zwischen Vedolizumab oder Placebo für die Erhaltungstherapie erneut randomisiert⁴¹⁸. In einem weiteren Induktionsarm wurden Patienten, aus einer open-label-Kohorte, die auf Vedolizumab angesprochen hatten, für die Remissionserhaltung zwischen Vedolizumab und Placebo randomisiert. Die Studienteilnehmer waren refraktär auf Steroide und/oder Thiopurine oder eine anti-TNF-Therapie. 53,7% der Patienten der GEMINI-1 Studie standen unter einer Steroidtherapie zum Studieneinschluss, 48% waren Versager einer anti-TNF-Therapie. Von den Patienten unter Steroidtherapie bei Studieneinschluss, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten, waren 38,5% der auf eine Remissionserhaltung mit Vedolizumab randomisierten Patienten an Woche 52 in steroidfreier Remission, verglichen mit 13,9% unter Placebo ($p < 0,001$). Die der Therapie mit Vedolizumab war sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie unabhängig von einer Begleittherapie mit Steroiden oder Immunsuppressiva und ebenso unabhängig von einer vorangegangenen anti-TNF-Therapie.

Eine kürzlich durchgeführte randomisierte Vergleichsstudie zum Einsatz zweier Biologika (VARSITY-Studie) nach Versagen der konventionellen Therapie zeigte unter Vedolizumab bei 31,3% der CU Patienten eine Remission im Vergleich zu 22,5% unter Adalimumab ($p=0,0061$) (primärer Endpunkt in Woche 52)⁴¹⁹. Der Vorteil von Vedolizumab im Therapieansprechen gegenüber Adalimumab zeigte sich bereits 6 - 14 Wochen nach Therapiebeginn. Der Vorteil von Vedolizumab gegenüber Adalimumab konnte bereits zuvor in zwei Netzwerk-Metaanalysen gezeigt werden^{416, 417}. Die beschriebenen Vorteile gelten nicht nur für Patienten mit Steroidabhängigkeit, sondern auch für Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf mit mittelschwerer bis schwerer Entzündungsaktivität (s. Empfehlung 3.26). Dies sollte bei der Wahl der Therapie mitberücksichtigt werden.

Der mögliche Einsatz von Tofacitinib bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa beruht auf den Ergebnissen der OCTAVE-Studien, die einschließlich möglicher Sicherheitsaspekte unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 detaillierter diskutiert werden. Unter den mehr als 70% Patienten in alle drei OCTAVE Studien, die ein Therapieversagen auf Steroide aufwiesen, waren auch viele Patienten mit einem steroidabhängigen Verlauf. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden in allen drei Studien noch mehr als 45% der Patienten mit Steroiden behandelt, die exakte Zahl an steroidabhängigen Patienten wurde jedoch nicht spezifiziert³⁵⁹. Methotrexat (MTX) wurde kürzlich in einer multizentrischen Studie an 111 Patienten mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa untersucht⁴²⁰. Der primäre Endpunkt mit einer steroidfreien Remission in Woche 16 bei 31,7% der Patienten unter MTX im Vergleich zu 19,6% ($p=0,15$) unter Placebo wurde nicht erreicht. Der sekundäre Endpunkt mit dem Anteil der Patienten mit steroidfreier klinischer Remission in Woche 16 lag unter MTX bei 41,7% und unter Placebo bei 23,5% ($p=0,04$). Wenngleich ein klarer Trend bezüglich eines Therapieansprechens erkennbar ist, kann aufgrund der aktuellen Datenlage keine generelle Empfehlung zum Einsatz von Methotrexat bei Colitis ulcerosa ausgesprochen werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa wurde bereits unter der Empfehlung 3.26-3.29 ausführlich diskutiert. Etwa die Hälfte der in UNIFI eingeschlossenen Patienten wurde zu Beginn der Therapie mit Corticosteroiden behandelt³⁶².

Die Wirksamkeit von Ozanimod wurde in der True-North Studie untersucht (s. auch Kommentar zu 3.26)³⁶³. In diese Studie wurden auch Patienten mit steroidabhängigem Verlauf eingeschlossen.

Die Wirksamkeit von Filgotinib bei Patienten mit steroidabhängigem Verlauf einer Colitis ulcerosa wurde in der Selection-Studie untersucht³⁶¹ (s. auch Kommentar zu 3.26). Sowohl in die beiden Induktionsstudien als auch in die Erhaltungsstudie wurden Patienten mit steroidabhängigem Verlauf eingeschlossen.

Colitis ulcerosa mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen

Empfehlung 3.31 (modifiziert 2019, 2020 und 2022) (Empfehlungsgrad B, Konsens)

- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Thiopurinen ansprechen, sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. in Kombination mit Thiopurinen) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*. Empfehlungsgrad B, Konsens
- Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden. Expertenkonsens, Konsens

Hintergrund

Nach Ausschluss infektiöser Komplikationen sollte bei Versagen einer immunsuppressiven Therapie eine Behandlung mit Biologika erfolgen, sofern diesbezüglich keine Kontraindikationen vorliegen. JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib), Ozanimod, TNF-Antikörper (Adalimumab, Golimumab und Infliximab), Vedolizumab und Ustekinumab wurden sämtlich in Studien zur Behandlung der CU bei Patienten, die refraktär auf Thiopurine waren untersucht und die Wirksamkeit bestätigt. Eine generelle Priorisierung bezüglich des klinischen Einsatzes der verschiedenen Therapeutika kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien in dieser speziellen Situation nicht gegeben werden.

Die ACT1 und ACT2 Studien haben 334/728 (46%) Patienten mit aktiver Erkrankung trotz immunsuppressiver Therapie eingeschlossen³⁵⁵. Unter Infliximab erreichten unabhängig von der Dosis (5 oder 10 mg) signifikant mehr Patienten nach 8 Wochen eine klinische Remission als unter Placebo. Dabei wurde allerdings das Ansprechen in der Subgruppe von Patienten, die Immunsuppressiva-refraktär waren, nicht berichtet. In einem Cochrane Database Review wurden 7 Studien von Infliximab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die refraktär auf eine Steroidtherapie und/oder Immunsuppression waren, ausgewertet⁴²¹. Drei Infusionen (Woche 0, 2 und 6) waren bei der Induktion einer klinischen Remission an Woche 8 effektiver als Placebo (RR 3,22, 95% CI 2,18-4,76). Auch hier wurde keine Subgruppenanalyse für Patienten durchgeführt, die refraktär auf eine Therapie mit Immunsuppressiva waren.

In der ULTRA-1 Studie wurde eine Überlegenheit von Adalimumab gegenüber Placebo bei der Remissionsinduktion bei Patienten mit CU berichtet. 159 von 390 Patienten (39%) erhielten eine Immunsuppression zur Baseline^{422, 423}. Bei Patienten mit begleitender Immunsuppression konnte Adalimumab an Woche 8 bei 15,1% (8/53) eine Remission induzieren, unter Placebo bei 0% (0/15); bei Patienten unter Immunsuppression und Steroidtherapie zur Baseline lagen die Remissionsraten an Woche 8 bei 12,2% (6/49) unter Adalimumab und 9,5% (2/34) unter Placebo. In der ULTRA-2 Studie waren 173 von 494 Patienten unter immunsuppressiver Therapie³⁵⁶. Adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg zweiwöchentlich induzierte eine klinische Remission zu Woche 8 bei 8/53 (15,1%) Patienten verglichen mit 2/52 (3,8%) Patienten unter Placebo.

Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte 53 Patienten unter Infliximab oder Adalimumab bei mittelschwerer CU. Die klinische Ansprechrate lag bei 88,7% ohne signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen⁴²⁴. Alle eingeschlossenen Patienten waren intolerant oder Therapieversager auf eine immunsuppressive Therapie, obwohl nur 5/25 Patienten unter Adalimumab und 15/28 Patienten unter Infliximab zur Baseline eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten.

In der PURSUIT Studie mit Golimumab wurden 31,2% der Patienten mit mittelschwer bis schwerer Krankheitsaktivität mit Thiopurinen behandelt. Die begleitende Immunsuppression beeinflusste das Outcome nicht.

Bei Patienten, die refraktär auf eine immunsuppressive Therapie sind, stellt sich häufig die Frage, ob die Immunsuppression bei Beginn einer anti-TNF-Therapie fortgeführt werden soll. In die UC-SUCCESS-Studie wurden nur Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf eingeschlossen. Die Patienten mussten entweder naiv auf Immunsuppressiva sein (90%) oder mindestens drei Monate vor Baseline keine Immunsuppression erhalten haben. Wegen des hohen Anteils von Immunsuppressiva-naiven Patienten lassen sich die Daten vermutlich nicht direkt auf Immunsuppressiva-refraktäre Patienten extrapolieren. Die Empfehlung zur begleitenden Immunsuppression bei Infliximab-Therapie beruht daher auf indirekten

Daten, die zeigen, dass eine begleitende Immunsuppression die Bildung von Autoantikörpern reduzieren kann und/oder durch höhere Through Level die Effektivität der Therapie erhöht^{415, 425}. Weder Subgruppenanalysen klinischer Studien noch retrospektive Analysen pharmakokinetischer Proben ergaben ähnliche Ergebnisse für Adalimumab oder Golimumab^{358, 426}. Hinweise auf eine vermehrte klinische Wirksamkeit einer Co-Immunsuppression gibt es für Adalimumab und Golimumab jedoch nicht.

In die GEMINI-1 Studie wurden 17,8% Patienten unter Immunsuppression und 16,6% unter Immunsuppression und Steroiden eingeschlossen⁴¹⁸. Die Subgruppenanalyse zum Ansprechen auf die Induktionstherapie enthielt nicht die gesamte Gruppe der Immunsuppressions-Versager, sondern nur die von Versagern auf eine Immunsuppression, die im Vorfeld kein Versagen auf eine anti-TNF-Therapie gezeigt hatten. In dieser Gruppe wurde ein Trend zum Nutzen von Vedolizumab gegenüber Placebo beobachtet, der aber keine Signifikanz erreichte (49% vs. 34,5%, $p=0,08$). Die gleiche Subgruppenanalyse in der Erhaltungstherapie ergab 1 Jahr nach erneuter Randomisierung von Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten eine signifikant höhere Remissionsrate unter Vedolizumab verglichen mit Placebo (44,6% unter Vedolizumab alle 8 Wochen, 50% unter Vedolizumab alle 4 Wochen und 18% unter Placebo). Eine begleitende immunsuppressive Therapie hat diese Ergebnisse nicht wesentlich beeinflusst. Eine Entscheidung zu einer Therapie mit Vedolizumab sollte in dieser Situation von der Krankheitsaktivität der CU abhängig gemacht werden, da mit einem Therapieansprechen erst nach einigen Wochen gerechnet werden kann.

Es liegen nur wenige Daten zur Wirkung eines zweiten TNF-Antikörpers nach Versagen einer anti-TNF-Therapie vor. Bezüglich Vedolizumab wurden bei der GEMINI-1 Studie 48% Patienten mit vorangegangenem Versagen einer anti-TNF-Therapie eingeschlossen. In Subanalysen gab es keine signifikanten Unterschiede dieser Subgruppe zur gesamten Studienpopulation, was nahelegt, dass Patienten mit vorangegangenem anti-TNF-Versagen ein ähnliches Outcome haben wie anti-TNF-naive Patienten.

In der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenem Therapieversagen auf Azathioprin eingeschlossen. Ca. 70% der Patienten in allen OCTAVE Studien zeigten ein Therapieversagen auf Azathioprin. Die Ergebnisse der OCTAVE-Studien und mögliche Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 detaillierter diskutiert. Damit stellt Tofacitinib eine Option für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU dar, die refraktär auf eine Therapie mit Thiopurinen sind. Da keine vergleichenden Studiendaten vorliegen, kann keine Rangfolge der Therapieoptionen nach Versagen einer Thiopurintherapie empfohlen werden.

Die Wirksamkeit von Filgotinib wurde in der Selection-Studie untersucht 361 (s. auch Kommentar zu 3.26). In der Biologika-naiven Studiengruppe erhielten etwa 22% der Patienten gleichzeitig Thiopurine, bei den Biologika-erfahrenen Patienten etwa 10%. Den Studiendaten ist nicht zu entnehmen, wie hoch der Anteil der Patienten war, die in der Vergangenheit mit Thiopurinen behandelt wurden und die nicht angesprochen haben bzw. einen Wirkverlust hatten. Da Thiopurine im Algorithmus der CU-Therapie nach wie vor eine relevante Rolle spielen, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten wie auch in anderen Zulassungsstudien eine Therapieerfahrung mit Thiopurinen gemacht haben und dass die Ergebnisse der Studie daher auf die Thiopurin-refraktären Patienten extrapoliert werden können.

Ustekinumab wurde in den UNIFI-Studien auch bei etwas einem Drittel der Patienten mit Therapieversagen unter einer Therapie mit Thiopurinen untersucht³⁶². Diese Daten sind in der analysierten Gesamtpopulation enthalten. Wirksamkeitsdaten innerhalb dieser Patientensubpopulation liegen nicht vor. Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab werden unter den Empfehlungen 3.26-3.29 ausführlich diskutiert.

Die Wirksamkeit von Ozanimod wurde in der True-North Studie untersucht 363 (s. auch Kommentar zu 3.26). 40% bzw. 45% der Patienten waren je nach Kohorte zuvor mit Thiopurinen behandelt worden. Die Effektivitätsdaten in dieser speziellen Subgruppe sind nicht explizit aufgeführt. Da sie einen großen Anteil der Patienten ausmachen, ist von einer Effektivität auszugehen.

Neben einigen Fallserien, die den Einsatz von Tacrolimus bei CU unterstützen^{250, 427}, gibt es keine kontrollierten klinischen Studien zu dieser Therapie bei Patienten mit Versagen einer immunsuppressiven Therapie.

Mit den Patienten sollten die Vorzüge und Risiken einer kombinierten immunsuppressiven Therapie auch im Vergleich zur Option einer operativen Therapie kritisch besprochen werden.

Colitis ulcerosa mit primärem oder sekundärem Therapieversagen unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern

Empfehlung 3.32 (modifiziert 2019, 2020 und 2022)

- Patienten mit primärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.* Empfehlungsgrad B, Konsens
- Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), alternativen TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.* Empfehlungsgrad B, Konsens
- Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden. Expertenkonsens, Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz*

Hintergrund

Bei der Frage, welche Therapieoptionen bei einem Therapieversagen auf TNF-Antikörper zur Verfügung stehen, ist die Differenzierung zwischen primärem Nichtansprechen oder einem sekundären Therapieversagen von klinischer Bedeutung. Grundsätzlich sollte auch bei primärem Therapieversagen eines TNF-Antagonisten die Möglichkeit einer Therapieintensivierung durch Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei endoskopisch starker Entzündung, kann durch den sogenannten „fecal loss“ applizierter Antikörper über den Darm verloren gehen und eine Dosiserhöhung notwendig sein³⁹⁶. Bei einem primären Therapieversagen hängt die Wahl der weiteren Therapie ansonsten entscheidend von dem Remissionsdruck ab. Bei hoher Krankheitsaktivität würde eher die Entscheidung zugunsten des Einsatzes eines Calcineurininhibitors fallen, da hier eine rasche Remissionsinduktion zu erwarten ist. Bei geringradiger Entzündungsaktivität kann auch der Einsatz von Vedolizumab in Erwägung gezogen werden. Der Wechsel von einem TNF-Antikörper auf einen anderen TNF-Antikörper ist bei primärem Therapieversagen nur mit einer geringen Aussicht auf Erfolg in etwa 30% der Fälle verbunden⁴²⁸, so dass hierzu nicht geraten werden kann.

Anders stellt sich die Situation bei sekundärem Therapieversagen dar. In der ULTRA-2 Studie wurde der Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 16 in der Subgruppe von Patienten mit anti-TNF-Versagen im Vorfeld nicht erreicht; der weitere klinische Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 52 wurde erreicht (10,2% unter Adalimumab vs. 3,0% unter Placebo, $p=0,039$). Der Unterschied war bei diesem und anderen Endpunkten geringer als bei anti-TNF-naiven Patienten. Der sekundäre Endpunkt einer steroidfreien Remission an Woche 52 unter den Patienten, die zur Baseline unter Steroiden standen, wurde unter den anti-TNF-Versagern nicht erreicht. In einer Meta-Analyse wurden 8 Studien, bei denen das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie mit einem TNF-Antikörper nach sekundärem Versagen einer primären TNF-Antikörper Therapie untersucht wurde, ausgewertet. In allen Studien wurde von Infliximab auf Adalimumab gewechselt, die Ansprechraten lagen dabei zwischen 23% und 92%, die Remissionsraten zwischen 0% und 50%⁴²⁸. Wenngleich die Studien sehr heterogen sind und keine gepoolte Datenanalyse erlauben, rechtfertigt die derzeitige Datenlage doch einen versuchsweisen Wechsel von einem auf einen zweiten Antikörper.

In der GEMINI-1 Studie, in der 48% der Patienten anti-TNF-Versager waren, war die Remissionsrate unabhängig von einer vorangegangenen Therapie mit TNF-Antikörper⁴¹⁸. In einer deutsche Kohortenstudie waren 25% der Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn nach 14 Wochen in

klinischer Remission⁴²⁹. Daten zur Wirkung von TNF-Antikörpern nach primärem Therapieversagen von Vedolizumab liegen aktuell nicht vor.

In der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenen Therapieversagen auf TNF-Antikörper eingeschlossen. Ca. 50% der Patienten in den OCTAVE Studien zeigten ein Therapieversagen auf TNF-Antikörper. ⁴³⁰ Die Studiendaten zu Tofacitinib einschließlich der Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 genauer diskutiert. Basierend auf den Ergebnissen der OCTAVE-Studien stellt Tofacitinib eine Therapieoption bei Patienten mit einem Versagen auf einen TNF-Antikörper dar. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Versagen eine TNF-Antikörper Therapie kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden.

Die Wirksamkeit von Filgotinib wurde in der Selection-Studie B auch bei Biologika-erfahrenen Patienten untersucht (s. auch Kommentar zu 3.26) ³⁶¹. 91-93% der Patienten, die mit Filgotinib behandelt wurden, erhielten in der Vergangenheit eine Therapie mit TNF-Antikörpern, etwa 45% sogar erfolglos eine Therapie mit einem TNF-Antikörper und Vedolizumab. Auch in dieser refraktären Patientengruppe konnte sowohl in der Induktionstherapie als auch in der Erhaltungstherapie ein signifikanter Effekt von Filgotinib (200 mg) nachgewiesen werden.

In den UNIFI-Studien wurden etwa fünfzig Prozent Therapieversager gegen TNF-Antikörper eingeschlossen³⁶². Die klinische Remission in Woche 8 zeigte in beiden Subgruppen ein signifikant besseres Ergebnis für Ustekinumab mit einem vergleichbaren Delta von etwa 10%. Die klinische Remission in Woche 44 stellte sich in der Biologika-naiven Population besser dar als in der Biologika-refraktären Gruppe. Beide Subgruppenanalysen wiesen jedoch signifikante Ergebnisse auf.

In der True North Studie (siehe auch Kommentar zu 3.26) wurden je nach Kohorte 30% bzw. 43% mit TNFa-Antikörper vorbehandelte Patienten bzgl. der Wirksamkeit von Ozanimod untersucht, davon 38% mit primärem TNFa-AntikörperNichtansprechen und 65% mit sekundärem TNFa-Antikörper Therapieversagen ³⁶³. 30% der Patienten waren mit Vedolizumab vorbehandelt, die Zahl der mit Tofacitinib vorbehandelten Patienten lag bei 0.7% bzw bei 3.5%. Insgesamt handelte es sich also um ein stark vorbehandelte Patientengruppe. Je nach untersuchter Kohorte lag die Zahl der Patienten mit TNFa-Antikörper-Vorbehandlung bei 30% bzw. 43%, davon wiesen etwa zwei Drittel ein sekundäres Therapieversagen auf, ein Drittel zeigte ein primäres Nicht-Ansprechen. In den Subanalysen wiesen die TNFa-Antikörper-vorbehandelten Patienten eine klinische Remission von 10% vs. 5.4% im Vergleich zu 22.1% vs. 6.6% in der Biologika-naiven Patientengruppe zu Woche 10 auf. In der Erhaltungsphase nach 52 Wochen zeigt sich eine klinische Remission von 40.9% vs. 22.2%, $p=0.0003$ in der Biologika-naiven Gruppe gegenüber 28.9% vs 10.1%, $p=0.005$ in der TNFa-Antikörper vorbehandelten Gruppe mit nahezu identischem Delta zwischen Ozanimod und Placebo. Ozanimod scheint daher auch bei dieser refraktären Patientengruppe noch eine signifikante Effektivität aufzuweisen.

Randomisierte Vergleichsstudien, die uns einen Hinweis geben, welches Biologikum, Ozanimod oder JAK-Inhibitor in dieser Patientengruppe besonders wirkungsvoll sind, gibt es bisher nicht. Eine Priorisierung bzgl. des klinischen Einsatzes kann daher nicht vorgeschlagen werden. Kriterien für eine individuelle Priorisierung werden unter der Empfehlung 3.26 diskutiert.

Da es sich bei den Patienten mit primärem oder sekundären Therapieversagen auf einen TNF-Antikörper grundsätzlich um eine sehr kranke und häufig „austherapierte“ Patientenpopulation handelt, sollte in dieser Situation die Möglichkeit einer Proktokolektomie immer mit in Erwägung gezogen und mit den Patienten diskutiert werden.

Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa

Empfehlung 3.33 (Evidenzgrad: siehe Empfehlung, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Nach Erreichen einer Remission sollte eine remissionserhaltende Therapie mit Thiopurinen bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankungsaktivität eingesetzt werden, wenn frühe oder gehäufte Schübe unter einer optimal dosierten Therapie mit 5-Aminosalizylaten auftreten oder eine Unverträglichkeit gegen 5-Aminosalizylate besteht (Evidenzgrad 1), wenn ein steroidabhängiger Erkrankungsverlauf besteht (Evidenzgrad 2) oder wenn ein Ansprechen auf eine remissionsinduzierende Therapie

mit Ciclosporin oder Tacrolimus besteht (Evidenzgrad 3) Empfehlungsgrad B, starker Konsens.

Hintergrund

Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien haben die Wirksamkeit von Thiopurinen (Azathioprin und Mercaptopurin) in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa untersucht^{413, 434-439}. Eine Cochrane-Meta-Analyse mit 7 dieser Studien und 302 Patienten kommt zu der Schlussfolgerung, dass die Effektivität von Thiopurinen insgesamt mäßig ist und die Evidenz für den Einsatz von Thiopurinen bei der Colitis ulcerosa deutlich schwächer ist als bei Morbus Crohn²³⁵. Die Studienqualität in den älteren Studien ist insgesamt nicht mehr vergleichbar mit den Ergebnissen heutiger Studien. Unklar ist aufgrund dieser Studien auch, ob eine Begleitmedikation mit 5-ASA eine Therapieoptimierung ermöglicht. Zu beachten ist eine hohe Rate von Azathioprin-induzierten Nebenwirkungen, insbesondere Auslösung einer akuten Pankreatitis, Hepatopathie und Knochenmarkssuppression. Eine zusätzliche Evidenz für die Anwendung von Thiopurinen bei der Colitis ulcerosa ergibt sich aus retrospektiven Studien⁴⁴⁰⁻⁴⁴⁵. Eine Studie aus Oxford mit 346 Patienten zeigte eine Remissionsrate von 58% mit Azathioprin, die auf 87% erhöht werden konnte, wenn die Patienten für mindestens 6 Monate mit Azathioprin behandelt wurden. Die Remissionsrate nach 5 Jahren lag bei 62% bei einer strengen Definition des Rezidivs und bei 81%, wenn leichtere Schübe mit einem kurzen Steroidstoß behandelt werden konnten. Die mediane Zeit bis zum erneuten Schub nach Beendigung der Therapie mit Azathioprin lag bei 18 Monaten⁴⁴¹. Eine neuere retrospektive Studie zeigt Rezidive bei etwa 1/3 der Patienten 3 Jahre nach Beendigung einer Thiopurin-Therapie, wobei insbesondere bei einer ausgedehnten Colitis ulcerosa, biologischen Hinweise für eine erhöhte entzündliche Aktivität zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung oder nur eine kurze Therapie mit Thiopurinen bestand⁴⁴⁶.

Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus) werden als Rescue-Therapie bei Steroid-refraktären Verläufen einer Colitis ulcerosa eingesetzt. Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils sollten sie nach Möglichkeit innerhalb von 6 Monaten beendet werden, so dass sie eine wichtige Rolle als Bridging-Therapie spielen, bis CED-Therapeutika mit verzögertem Wirkeintritt wirksam sein können. Thiopurine sollten in dieser Situation bereits überlappend mit Calcineurin-Inhibitoren gegeben werden, sobald ein eindeutiges Ansprechen auf die Calcineurininhibitoren zu erkennen ist. Parallel sollten Steroide ausgeschlichen werden. Durch den Einsatz von Thiopurinen zusammen mit Calcineurin-Inhibitoren ist es möglich, die hohe Kolektomie rate nach einer Monotherapie mit Calcineurin-Inhibitoren zwischen 36 und 69% nach 12 Monaten signifikant zu reduzieren^{380, 381, 409, 410}. Retrospektive Fallserien konnten zeigen, dass durch Thiopurine das Risiko einer Kolektomie nach Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren reduziert werden kann^{380, 381, 447}. Eine Beendigung der Calcineurin-Inhibitoren sollte unter Berücksichtigung des verzögerten Wirkungseintritts von Thiopurinen nach 3-6 Monaten erfolgen.

Eine optimale Dosis für Azathioprin wurde bei der Indikation Colitis ulcerosa durch Studien nicht festgelegt. Als Dosierung für Azathioprin wird in Analogie zum Morbus Crohn üblicherweise 1,5-2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag, bzw. die Hälfte der Dosis für 6-Mercaptopurin verwendet²⁴². Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaft der Substanz (Wirkungseintritt erst nach 6-12 Wochen) ist eine längerfristige Therapieplanung erforderlich.

Empfehlung 3.34 (modifiziert 2019, 2020 und 2022) (Evidenzgrad: siehe Empfehlung, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. in Kombination mit Azathioprin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit den jeweiligen Substanzen fortgesetzt werden. Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Remissionserhalt mit TNF-Antikörpern

In den ACT-Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Infliximab-Therapie zu den Zeitpunkten Woche 8, 30 und Woche 54 (nur ACT-1 Studie) im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger in Remission blieben (siehe Tabelle 9). Zu beachten ist, dass der Anteil der Patienten mit steroidfreier Remission, wengleich statistisch signifikant, gering ausfiel. In ACT-1 lag die Steroid-freie Remission in Woche 54 bei 24% (IFX 5 mg/kg), 19% (IFX 10 mg/kg) bzw. 10% (placebo), in ACT-2 waren es in Woche 30 18% (IFX 5 mg/kg), 27% (IFX 10 mg/kg), und 3% (Placebo)³⁵⁵.

In einer Studie wurde der Langzeitverlauf von 121 Patienten mit refraktärem Verlauf einer Colitis ulcerosa, die mit IFX behandelt wurden, berichtet⁴⁴⁸. 67% der Patienten sprachen auf die Therapie mit IFX an, hiervon hatten 68% ein anhaltendes klinisches Ansprechen (medianer Beobachtungszeitraum 33.0 Monate; 17.0-49.8 Monate), insgesamt 17% wurden kolektomiert.

Für Adalimumab konnte ebenfalls eine Überlegenheit im Remissionserhalt gegenüber Placebo gezeigt werden, so lagen die Remissionsraten in der ULTRA-2 Studie in Woche 8 bei 16.5% (Adalimumab) bzw. 9.3% (Placebo; $p=0.019$) und in Woche 52 bei 17.3% (Adalimumab) vs. 8.5% (Placebo, $p=0.004$)³⁵⁶. Da Infliximab zum Zeitpunkt der ULTRA-2 Studie bereits zugelassen war, fand sich ein relevanter Anteil (40%) von Patienten, die zuvor mit IFX behandelt wurden. Für diese Patienten fand sich hinsichtlich einer Remission in Woche 8 kein Unterschied zu Placebo, in Woche 52 befanden sich lediglich 10,2% dieser Patienten in Remission (Placebo 3%; $p=0,039$). In einer Übersichtsarbeit aus 2015 mit Einschluss einzelner Fallserien wurden bei IFX-vorbehandelten Patienten Remissionsraten von 0-50% berichtet^{428, 449}. Durch eine langfristige Adalimumab-Therapie über 52 Wochen konnte zudem die Hospitalsierungsrate gesenkt werden⁴⁴⁹. Daten zum Einsatz jenseits von Woche 52 stammen aus der gepoolten Analyse von ULTRA-1, ULTRA-2 und ULTRA-3⁴⁵⁰. Für 199 Patienten liegen Daten zur Therapie über vier Jahre vor, die Remissionsrate in Woche 208 lag dabei bei 24.7%, ca. 60% der Patienten, die nach einem Jahr in Remission waren, blieben auch in Woche 156 noch in Remission.

In der PURSUIT-M Studie wurde die Wirksamkeit von subkutanem Golimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die zuvor keine TNF-Antikörper Therapie erhalten hatten, gezeigt³⁵⁸. Bei Patienten, die in Woche 6 auf Golimumab angesprochen hatten, war dies in Woche 54 noch bei 47% (50 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen) bzw. 49,7% (100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen) dieser Patienten der Fall, im Vergleich zu 31.2% unter Placebo. Unter 100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen wurde eine klinische Remission mit 27,8% und Mukosaheilung mit 42,4% in Woche 54 berichtet (Placebo 15.6% bzw. 26.6%).

Empfehlung 3.35 (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)

- Methotrexat, Ciclosporin und Tacrolimus sollten zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa nur in Ausnahmesituationen eingesetzt werden. Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Bisher liegen keine ausreichenden Studiendaten vor, die einen Einsatz von Methotrexat oder Tacrolimus zur Remissionserhaltung nahe legen würden. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Methotrexat mit 67 Patienten zeigte, dass eine orale Therapie mit 12,5 mg Methotrexat pro Woche keine Remissionserhaltung über einen Zeitraum von 9 Monaten ermöglicht⁴⁵⁹.

Verschiedene retrospektive Studien haben sich mit der Wirksamkeit von Methotrexat in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa beschäftigt. Die meisten dieser Patienten wiesen ein Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit auf Azathioprin auf. Die Ansprechraten bzw. die Remissionsraten lagen in diesen Studien zwischen 30-80%^{438, 460}. Insgesamt ist die Datenlage zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa sehr heterogen. Eine systematische Cochrane Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass Methotrexat für die Erhaltungstherapie der Colitis ulcerosa zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden kann⁴⁶¹.

Empfehlung 3.36 (modifiziert 2019, 2020 und 2022) (Expertenkonsens, starker Konsens)

- Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung zur Dauer einer Remissionserhaltung mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib), Ozanimod,

Thiopurinen, TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Ustekinumab, und Vedolizumab gegeben werden. Expertenkonsens, starker Konsens

Hintergrund

Zu keiner der genannten Substanzen bestehen ausreichend Daten, um weder die optimale Therapiedauer noch die optimalen Voraussetzungen, die Therapie zu beenden, abzuschätzen. Über die Dauer der remissionserhaltenden Therapie sollte daher im Einzelfall entschieden werden.

In einer retrospektiven Studie wurde die Wirksamkeit von Azathioprin bei 346 Patienten mit Colitis ulcerosa untersucht, die Remissionsraten nach einem, zwei und fünf Jahren lagen 95%, 69% und 55%⁴⁴¹. Einschränkend muss hier der retrospektive Charakter beachtet werden, zudem waren Remission und Schub der CU lediglich über die Abwesenheit bzw. den Einsatz einer Steroidmedikation definiert. Die Zunahme der Lymphomrate nach einer mehrjährigen Thiopurintherapie sollte berücksichtigt werden.

Auch für den Einsatz von Biologika (TNF-Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab) bzw. für JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) und Ozanimod ist die optimale Therapiedauer nicht bekannt. In den jeweiligen Zulassungsstudien, die für Infliximab^{355, 356, 358} und Vedolizumab⁴¹⁸ ebenso wie für die anderen Biologika, JAK-Inhibitoren und Ozanimod eine Erhaltungstherapie über ca. ein Jahr vorsahen, konnte eine Überlegenheit im Remissionserhalt gegenüber Placebo dokumentiert werden. Eine TNF-Antikörper-Therapie sollte daher über mindestens ein Jahr erfolgen. Inwieweit Patienten, die sich nach einem Jahr in Remission befinden, von einer Fortführung dieser Therapie profitieren, und, ob die Remission rein klinisch oder endoskopisch definiert sein sollte, ist derzeit nicht abschließend geklärt.

Nach Beendigung einer TNF-Antikörper-Therapie wird ein relevanter Anteil der Patienten binnen 12 Monaten nach Therapieende einen erneuten Schub erleiden. In einer Meta-Analyse aus 2016 betrug die Rezidivrate 12 Monate nach Beendigung einer Therapie mit Infliximab oder Adalimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa 28%, das Wiederansprechen auf die zuvor beendete Therapie betrug ca. 80%⁸¹. Eine weitere Metaanalyse, die sowohl Patienten mit Morbus Crohn als auch mit Colitis ulcerosa einschloss, zeigte eine Relapserate von etwa 50% 2 Jahre nach Beendigung einer TNF-Antikörper Therapie⁴⁶².

Empfehlung 3.37

- Ein therapeutisches Drug-Monitoring kann unter einer Therapie mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab durchgeführt werden, wenn dadurch eine klinische Entscheidung unterstützt wird. Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens
- Unter einer Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren sollen regelmäßig Spiegelbestimmungen durchgeführt werden. Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Trotz steigender Anzahl verfügbarer medikamentöser Therapien bei Colitis ulcerosa und der Möglichkeit der Kombinationstherapie für gewisse Präparate ist die Zahl der effektiven Therapien weiterhin limitiert. Die Ansprech- und Remissionsraten unter Zweit- und Drittlinien-anti-TNF-alpha-Inhibitor-Therapie sind zudem sehr gering, sodass die verfügbaren Therapien in einer optimalen Dosierung und optimalen Dosierungsintervallen angewendet werden sollten.

5. Chirurgie - Operative Verfahren

Empfehlung 5.1.1

- Als Standardoperation sollte eine restaurative Proktokolektomie durchgeführt werden. Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die restaurative Proktokolektomie hat sich in den letzten 35 Jahren als Standardoperation zur Behandlung der therapierefraktären Colitis ulcerosa oder bei maligner Entartung im Rahmen der Erkrankung etabliert. Die ileoanale Pouchoperation erzielt für den Patienten eine bestmögliche Lebensqualität mit

durchschnittlich 5-6 Stuhlgängen pro Tag und dem Erhalt der Kontinenz in über 90% der Patienten^{578, 579}.

Empfehlung 5.1.2

- Die restaurative Proktokolektomie sollte in der Regel mit protektivem Ileostoma erfolgen, eine einzeitige Operation sollte nur in selektionierten Einzelfällen erfolgen. Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Anastomoseninsuffizienz nach ileopouchanal Anastomose beträgt ca. 10%. Sowohl die absolute Rate und die klinischen Auswirkungen eines derartigen Lecks werden potentiell durch ein protektives Stoma verringert. Es ist wahrscheinlich, dass ein Leck auch die spätere Pouchfunktion kompromittiert, die Datenlage hierzu ist aber widersprüchlich. RCTs mit adäquater Fallzahl liegen nicht vor. Eine große aktuelle Registerstudie aus Dänemark über den Verlauf von 33 Jahren zeigte allerdings eine signifikante Assoziation eines späteren Pouchversagens mit dem Verzicht auf ein protektives Stoma⁵⁸⁰.

Um Selektionskriterien zu identifizieren, bei deren Vorliegen in ausgewählten Fällen doch auf ein Schutzstoma verzichtet werden kann (einzeitiges Vorgehen), werteten zwei „high-volume“-Zentren ihre Pouch-Datenbanken gemeinsam aus. Knapp 15% der 3733 Patienten erhielten kein protektives Stoma. Mit dem Stoma-Verzicht signifikant assoziiert waren eine Stapleranastomose, das Fehlen von Steroiden in der präoperativen Medikation, die FAP oder ein Karzinom als OP-Indikation, weibliches Geschlecht und Alter unter 26 Jahren. Die postoperative Morbidität einschließlich der Anastomoseninsuffizienzrate unterschied sich dann nicht zwischen den Patienten mit und ohne Stoma⁵⁸¹. Zusammengefaßt sollte bei Patienten, bei denen wegen therapierefraktärer Situation eine restaurative Proktokolektomie erfolgt, grundsätzlich nicht auf ein Stoma verzichtet werden, da die potenziellen Nachteile eines Stomas durch die Vorteile bei den in der Regel schwer kranken Patienten mehr als aufgewogen werden⁵⁸².

Empfehlung 5.1.3

- Der J-Pouch sollte die Pouchkonstruktion der Wahl sein, da er am einfachsten anzulegen ist und im Langzeitverlauf eine vergleichbare Funktion aufweist wie andere Konstruktionen. Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die verfügbaren Studien zeigen keinen eindeutigen funktionellen Vorteil für das J-Design. In einer Metaanalyse von 18 nicht randomisierten Studien (NRS) mit insgesamt 1519 Patienten ergab sich in Bezug auf frühe postoperative Komplikationen kein Unterschied. Bezüglich Stuhlfrequenz erwiesen sich W- und S-Pouch dem J-Pouch als überlegen, wohingegen hinsichtlich Pouchentleerungsstörungen der S-Pouch am schlechtesten abschnitt⁵⁸³. In einer neueren randomisiert kontrollierten Studie (W- versus J-Pouch) lag nach einem Jahr die mediane Stuhlfrequenz pro 24 Stunden beim J- Pouch signifikant höher als beim W-Pouch (7 vs. 5), nach 9 Jahren hatten sich die Unterschiede angeglichen. Alle anderen untersuchten Parameter, darunter Einlagen-Gebrauch, Inkontinenz und Lebensqualität, waren vergleichbar⁵⁸⁴. Der K-Pouch wurde in einer kleinen randomisierten Studie aus Norwegen mit dem J-Pouch verglichen, wobei sich keine signifikanten funktionellen Unterschiede ergaben⁵⁸⁵.

Auch wenn es in den vorliegenden Studien tendenziell Vorteile für die anderen Pouch-Konfigurationen, vor allem im Kurzzeitverlauf, zu geben scheint, bleibt der J-Pouch aufgrund seines einfachen Designs der Standardpouch. Zudem erscheint die klinisch sehr quälende, in einem relevanten Anteil der Patienten auftretende, Pouchentleerungsproblematik nach S- und W-Pouch in den verfügbaren Studien nicht ausreichend berücksichtigt.

Empfehlung 5.1.4

- Die freie oder gedeckte Perforation sollte als Notfallindikation operiert werden. Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die freie oder gedeckte Perforation stellt die schwerste Komplikation der Colitis ulcerosa dar. Die Beurteilung der klinischen Symptomatik wird hierbei durch eine bestehende Immunsuppression und/oder

Antibiotikatherapie häufig erschwert, sodass eine operative Therapie vor Eintreten septischer Komplikationen durchgeführt werden sollte. In der Hälfte der Fälle geht der Perforation kein Megakolon voraus. Trotz operativer Therapie beträgt die Mortalität derzeit bis zu 27%^{586, 587}. Um die Mortalität dieser schwersten Komplikation zu senken, stellt die rechtzeitige Operation die entscheidende Maßnahme dar^{321, 403, 588}. Bei einer Notfalloperation stellt die Kolektomie mit Blindverschluss des Rektums und endständiger Ileostomie den primären Standardeingriff dar (siehe auch 5.1.5. und 5.1.6.)^{589, 590}.

Empfehlung 5.1.5

- Bei einer therapierefraktären Blutung sollte bei fortgesetzter Transfusionspflichtigkeit dringlich operiert werden. Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Inzidenz der schweren Blutung bei Patienten mit CU beträgt bis zu 4,5%⁵⁹¹. Sie ist verantwortlich für bis zu 5% der Notfalleingriffe. Als Operationsindikation wird entweder eine massive initiale Blutung mit Kreislaufinstabilität und Katecholaminpflichtigkeit oder im Verlauf ein Transfusionsbedarf von mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten pro 24 Stunden angesehen. Für Kinder ist eine Transfusionsbedürftigkeit von 45-60 ml Erythrozytenkonzentrat/kg KG in 24 Stunden, bei anhaltender Blutung über 2-3 Tage 30ml EK/kg KG als lebensbedrohlich anzusehen. Wenn möglich, sollten Kinder mit schwerem akutem Schub einer Colitis ulcerosa in ein Zentrum mit kindergastroenterologischer und chirurgischer Expertise verlegt werden. Besteht einer der oben aufgeführten Konstellationen sollte dringlich (innerhalb von 24 Stunden) kolektomiert werden, in der Regel als subtotale Kolektomie mit Absetzung im oberen Rektum⁴⁰³.

Empfehlung 5.1.6

- Patienten mit einem medikamentös therapierefraktären fulminanten Schub sollten dringlich operiert werden. Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Diagnose des therapierefraktären fulminanten Schubes wird interdisziplinär gestellt und orientiert sich an den Kriterien der schweren Colitis nach Truelove and Witts, ist aber selber nicht einheitlich definiert. Dieses erschwert die Interpretation der Literatur. Radiologisch weist eine Kolondilatation von 6 cm auf ein toxisches Megakolon hin^{325, 592}. Der therapierefraktäre fulminante Schub stellt mindestens eine relative Operationsindikation dar, wenn sich über einen Zeitraum von 72 Stunden durch konservative intensivmedizinische bzw. medikamentöse Behandlung mit hochdosierten Steroiden keine substantielle Verbesserung der Erkrankungsintensität erzielen lässt. Eine sinnvolle Alternative zu einer weiteren Steigerung der medikamentösen Therapie mit Calcineurininhibitoren oder mit anti-TNF-alpha-Antagonisten stellt die Operation dar. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass eine weitere Steigerung der medikamentösen Therapie mittels Calcineurininhibitor oder anti-TNF-alpha-Antikörper die Operation in maximal 42-65% der Fälle um mindestens 1 Jahr aufschieben kann^{410, 593}. In einer multivariaten Analyse konnte auch gezeigt werden, dass eine spätere Operation (8 versus 5 Tage) bei schwerer akuter Colitis zu signifikant mehr Major komplikationen führt³²¹.

Zusammengefasst kann bei der fulminanten Colitis eine intensiviertere medikamentöse Therapie über einen Zeitraum von maximal 5-7 Tagen erfolgen, sollte sich der Patient darunter nicht verschlechtern. Eine Verschlechterung unter der Therapie erfordert eine dringliche Operation innerhalb von 24 Stunden, weil dadurch die Mortalität und Morbidität verringert wird. Liegt ein toxisches Megakolon vor, ist das Zeitfenster einer konservativen Therapie deutlich geringer und sollte 48 bis maximal 72 Stunden nicht überschreiten. Patienten, die sich unter der Therapie verschlechtern oder nicht verbessern, sollten wiederum dringlich operiert werden⁵⁸⁷.

Kinder mit einem fulminanten Schub einer Colitis ulcerosa sollen in ein Zentrum mit gastroenterologischer und chirurgischer Expertise verlegt werden. Das Krankheitsbild ist bei Kindern sehr selten und die klinischen Symptome unterscheiden sich durchaus von denen bei Erwachsenen. Hilfreich kann die Berechnung des PUCAI (pediatric ulcerative colitis activity index) sein⁵⁹⁴. Hierbei beinhaltet ein Wert höher 45 Punkte an Tag 3 oder ein Wert höher 70 an Tag 5 eine hohe Sensitivität und Spezifität für „Nicht-Ansprechen auf Steroide“⁵⁹⁵.

Empfehlung 5.1.8

- Eine elektive Operation kann bei Patientenwunsch erfolgen. Dabei sind die Risiken der konservativen Behandlungsstrategien gegen die Risiken einer Operation abzuwägen. Evidenzgrad 4, Empfehlungsstärke 0, starker Konsens

Hintergrund

Die Operation stellt eine gute Alternative zu einer langjährigen medikamentösen Therapie dar. Im Langzeitverlauf lässt sich trotz aller möglichen Komplikationen nach restaurativer Proktokolektomie mit ileo-analem Pouch eine gute Lebensqualität für über 90% aller Patienten erreichen. Insbesondere Patienten, die ein dauerhaftes Krankheitsgefühl beklagen, eine schlechte Medikamenten-Compliance haben oder unter Karzinomangst leiden, profitieren besonders von einer Operation^{578, 579, 591}.

In einer aktuellen Fall-Kontroll-Studie zwischen Patienten nach Pouchanlage versus Patienten unter anti-TNF-alpha-Therapie ergab sich kein Lebensqualitätsunterschied (IBDQ), aber Pouchpatienten hatten höhere „QUALIs“ und die Kosten für das Gesundheitssystem waren insgesamt niedriger⁵⁹⁹.

Grundvoraussetzung für eine elektive Operation bei Patientenwunsch ist ein intensives Beratungsgespräch mit einem in der Pouchchirurgie erfahrenen Viszeralchirurgen. Vor der Entscheidung für eine Operation sollen funktionelle Beschwerden ausgeschlossen werden.

Raine T et al., 2021 [12].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment

Zielsetzung/Fragestellung

These guidelines set out the evidence for the use of different medical therapies in the treatment of UC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie Repräsentatives Gremium;

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend.

Recherche/Suchzeitraum:

- The team of librarians performed a comprehensive literature search on PubMed/Medline, Embase, and the Cochrane Central databases using specific search strings for each PICO question (until January 2020)

LoE

- To determine the quality of the evidence for each outcome across all studies, we started with rating the evidence from RCTs as 'high' quality, and then assessed the following five factors that could lead to downrating the quality of evidence: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias. Risk of bias was assessed using the Cochrane tool.
- GRADE

GoR

- The strength of each recommendation was graded either as ‘strong’ [meaning that the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects, or vice versa] or as ‘weak’ [meaning that the balance is less certain] while also considering the quality of evidence, values and preferences of patients, balance between desirable and undesirable effects, and cost effectiveness
- GRADE

Recommendations: Medical management of moderately-to-severely active ulcerative colitis

5.1: Induction of remission in moderately-to-severely active ulcerative colitis

- Recommendation 11: We recommend oral prednisolone for induction of remission in non-hospitalised patients with moderately-to-severely active UC [strong recommendation; very low quality of evidence].
- Recommendation 12: We recommend treatment with anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, and golimumab] to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].
- Recommendation 13: We recommend treatment with vedolizumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, low quality of evidence].
- Recommendation 14: We recommend treatment with tofacitinib to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate quality of evidence].
- Recommendation 15: We recommend treatment with ustekinumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC with inadequate response or intolerance to conventional therapy. [strong recommendation, moderate quality of evidence].

5.2: Maintenance of remission of moderately-to-severely active ulcerative colitis

- Recommendation 16: We recommend anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, or golimumab] for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with the same drug [strong recommendation, high quality evidence].
- Recommendation 17: In UC patients who have lost response to an anti-TNF agent, there is currently insufficient evidence to recommend for or against the use of therapeutic drug monitoring to improve clinical outcomes.
- Recommendation 18: We recommend vedolizumab for maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with vedolizumab [strong recommendation, moderate-quality evidence].
- Recommendation 19: We suggest the use of vedolizumab rather than adalimumab for the induction and maintenance of remission in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis [weak recommendation, low level of evidence].
- Recommendation 20: We recommend tofacitinib for maintaining remission in patients with UC who responded to induction therapy with tofacitinib [strong recommendation, moderate quality of evidence].

- Recommendation 21: We recommend ustekinumab for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with ustekinumab [strong recommendation, moderate quality of evidence].

Spinelli A et al., 2021 [15].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment

Zielsetzung/Fragestellung

The European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] aims to develop a practical guide for the medical and surgical management of adult patients with UC based on an interdisciplinary, evidence-based approach. The present article is focused on the first-line treatment of adult ASUC patients and on the surgical management of refractory adult UC patients, including preoperative assessment and technical aspects. The following statements are complementary to the guidelines on medical treatment of adult UC patients, which are presented in a separate article.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: The current guidelines, together with those on UC medical management, are intended to update the previous ECCO recommendations, published in 2017

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE (Excerpta Medica Database), and Cochrane central databases

LoE/GoR

- Oxford 2011 Levels of Evidence (levels 1-5)
- High levels of evidence may not exist for answering clinical questions in the surgical research area, because of the nature of medical problems and research and ethical limitations. The steering committee felt that using the GRADE methodology for the surgical PICOs might often result in a statement of "insufficient evidence to make a recommendation", although the question itself might be of high clinical importance. For this reason, the steering committee decided that the formulation of the surgical PICOs, the professional literature search, and the process of selection of articles would be similar for the medical and surgical PICOs, and then each surgical PICO would generate a statement based on the "Oxford 2011 Levels of Evidence"¹. This is an evidence-ranking system that can be used by clinicians and researchers to find the likely best evidence and answer clinical questions. This decision was approved by the ECCO GuiCom.

¹ OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence> (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011).

1 Medical management of ASCU

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

1.1 Statement 1.1

Intravenous corticosteroids as the initial standard treatment for adult patients with ASUC is recommended, as this treatment induces clinical remission and reduces mortality [EL3]

1.2 Statement 1.2

Either infliximab or cyclosporine should be used in adult patients with steroid-refractory ASUC. When choosing between these strategies, centre experience and a plan for maintenance therapy after cyclosporine should be considered [EL3]

1.3 Statement 1.3

There is currently insufficient evidence to determine the optimal regimen of infliximab rescue therapy in patients with ASUC refractory to corticosteroid therapy [EL4]

1.4 Statement 1.4

Third-line sequential rescue therapies with calcineurin inhibitors [cyclosporine or tacrolimus] in ASUC refractory to corticosteroid therapy may delay the need for colectomy but are associated with high rates of adverse events and should only be administered in specialized centres [EL2a]

2 Medical versus surgical management of refractory moderate-to-severe UC

2.1 Statement 2.1

Reconstructive surgery may be offered to refractory and corticosteroid-dependent patients and improves quality of life despite the risk of early and late complications [EL2b]. Proctocolectomy with end ileostomy is an alternative for some patients and has lower morbidity and comparable quality of life [EL3a]

4 Surgical strategy of refractory moderate-to-severe UC

4.1 Statement 4.1

After total proctocolectomy for medically refractory UC, IPAA is the procedure of choice, but permanent end-ileostomy is also a reasonable option for some patients. A shared decision-making approach should be used to tailor procedure selection to the patient's preference [EL3]

4.2 Statement 4.2

In patients with medically refractory UC, a modified 2-stage IPAA is associated with fewer septic and non-septic complications and with shorter hospital length of stay than 3-stage or 2-stage IPAA [EL3]

Feuerstein JD et al., 2020 [6] & Singh S et al., 2020 [13].

American Gastroenterological Association (AGA)

AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis.

Fragestellung

(...) focuses on drugs and treatment strategies for the management of adult (18 years and older) outpatients with moderate to severe UC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- focuses on drugs and treatment strategies for the management of adult (18 years and older) outpatients with moderate to severe UC on May 2018.

LoE/GoR

- GRADE approach

Table 2. GRADE Definitions of Quality and Certainty of the Evidence

Quality grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Evidence gap	Available evidence is insufficient to determine true effect

Table 3. GRADE Definitions on Strength of Recommendation and Guide to Interpretation

Strength of recommendation	Wording in the guideline	For the patient	For the clinician
Strong	"The AGA recommends..."	Most individuals in this situation would want the recommended course and only a small proportion would not.	Most individuals should receive the recommended course of action. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.
Conditional	"The AGA suggests..."	The majority of individuals in this situation would want the suggested course, but many would not.	Different choices would be appropriate for different patients. Decision aids may be useful in helping individuals in making decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working towards a decision.
No recommendation	"The AGA makes no recommendation..."	—	The confidence in the effect estimate is so low that any effect estimate is speculative at this time.

Recommendations

Recommendations	Strength of recommendation	Quality of evidence
1. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA recommends using infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib, or ustekinumab over no treatment. (Medications are ordered based on year of approval by the US FDA.)	Strong	Moderate
2a. In adult outpatients with moderate to severe UC who are naïve to biologic agents, the AGA suggests using infliximab or vedolizumab rather than adalimumab, for induction of remission. Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the convenience of self-administered subcutaneous injection, and a lower value on the relative efficacy of medications, may reasonably chose adalimumab as an alternative.	Conditional	Moderate
2b. In adult outpatients with moderate to severe UC who are naïve to biologic agents, the AGA recommends that tofacitinib only be used in the setting of a clinical or registry study. (No recommendation, knowledge gap) Comment: Updated FDA recommendations (July 26, 2019) on indications for use of tofacitinib in UC recommends its use only after failure of or intolerance to TNF- α antagonists.	No recommendation	Knowledge gap
2c. In adult outpatients with moderate to severe UC who have previously been exposed to infliximab, particularly those with primary nonresponse, the AGA suggests using ustekinumab or tofacitinib rather than vedolizumab or adalimumab for induction of remission.	Conditional	Low
3a. In adult outpatients with active moderate to severe UC, the AGA suggests against using thiopurine monotherapy for induction of remission.	Conditional	Very low
3b. In adult outpatients with moderate to severe UC in remission, the AGA suggests using thiopurine monotherapy rather than no treatment for maintenance of remission.	Conditional	Low
3c. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests against using methotrexate monotherapy for induction or maintenance of remission.	Conditional	Low
4a. In adult outpatients with active moderate to severe UC, the AGA suggests using biologic monotherapy (TNF- α antagonists, vedolizumab, or ustekinumab) or tofacitinib rather than thiopurine monotherapy for induction of remission.	Conditional	Low
4b. In adult outpatients with moderate to severe UC in remission, the AGA makes no recommendation in favor of or against using biologic monotherapy or tofacitinib rather than thiopurine monotherapy for maintenance of remission.	No recommendation	Knowledge gap
5a. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests combining TNF- α antagonists, vedolizumab or ustekinumab with thiopurines or methotrexate rather than biologic monotherapy. Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the safety of biologic monotherapy and lower value on the efficacy of combination therapy may reasonably chose biologic monotherapy.	Conditional	Low
5b. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests combining TNF- α antagonists, vedolizumab, or ustekinumab with thiopurines or methotrexate rather than thiopurine monotherapy.	Conditional	Low
6. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests early use of biologic agents with or without immunomodulator therapy rather than gradual step up after failure of 5-ASA. Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the safety of 5-ASA therapy and lower value on the efficacy of biologic agents or tofacitinib may reasonably chose gradual step therapy with 5-ASA therapy.	Conditional	Very low
7. In adult outpatients with moderate to severe UC who have achieved remission with biologic agents and/or immunomodulators or tofacitinib, the AGA suggests against continuing 5-ASA for induction and maintenance of remission.	Conditional	Very low
8. In hospitalized adult patients with ASUC, the AGA suggests using intravenous methylprednisolone dose equivalent of 40–60 mg/d rather than higher doses of intravenous corticosteroids.	Conditional	Very low
9. In hospitalized adult patients with acute severe UC without infection, the AGA suggests against	Conditional	Very low

- | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------|
| 10. In hospitalized adult patients with ASUC refractory to intravenous corticosteroids, the AGA suggests using infliximab or cyclosporine. | Conditional | Low |
| 11. In hospitalized adult patients with acute severe UC being treated with infliximab, the AGA makes no recommendation on routine use of intensive vs standard infliximab dosing. | No recommendation | Knowledge gap |

NICE, 2019 [10].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Ulcerative colitis Management in adults, children and young people.

Fragestellung

covers the management of ulcerative colitis in children, young people and adults. It aims to help professionals to provide consistent high-quality care and it highlights the importance of advice and support for people with ulcerative colitis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend.

Recherche/Suchzeitraum:

- May 2019: This guideline is an update of NICE guideline CG166 (published June 2013) and replaces it.
 - We have reviewed the evidence on inducing remission for people with mild-to-moderate ulcerative colitis. These recommendations are marked [2019].
 - Recommendations marked [2008] or [2013] last had an evidence review in 2008 or 2013. In some cases minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

LoE/GoR

- the wording of recommendation reflects the strength of recommendation (for example the word “offer” was used for strong recommendations and “consider” for weak recommendations)

Recommendations

Treating mild-to-moderate ulcerative colitis

Extensive disease

- To induce remission in people with a mild-to-moderate first presentation or inflammatory exacerbation of extensive ulcerative colitis, offer a topical aminosalicylate and a high-dose oral aminosalicylate as first-line treatment. [2019]

- If remission is not achieved within 4 weeks, stop the topical aminosalicylate and offer a high-dose oral aminosalicylate with a time-limited course of an oral corticosteroid. [2019]
- For people who cannot tolerate aminosalicylates, consider a time-limited course of an oral corticosteroid. [2019]

Biologics and Janus kinase inhibitors for moderately to severely active ulcerative colitis: all extents of disease

For guidance on biologics and Janus kinase inhibitors for treating moderately to severely active ulcerative colitis, see the NICE technology appraisal guidance on:

- infliximab, adalimumab and golimumab for moderately to severely active ulcerative colitis
 - Infliximab, adalimumab and golimumab are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
 - The choice of treatment between infliximab, adalimumab or golimumab should be made on an individual basis after discussion between the responsible clinician and the patient about the advantages and disadvantages of the treatments available. This should take into consideration therapeutic need and whether or not the patient is likely to adhere to treatment. If more than 1 treatment is suitable, the least expensive should be chosen (taking into account administration costs, dosage and price per dose).
 - Infliximab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating severely active ulcerative colitis in children and young people aged 6–17 years whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
 - Infliximab, adalimumab or golimumab should be given as a planned course of treatment until treatment fails (including the need for surgery) or until 12 months after starting treatment, whichever is shorter. Specialists should then discuss the risks and benefits of continued treatment with the patient, and their parent or carer if appropriate:
 - They should continue treatment only if there is clear evidence of response as determined by clinical symptoms, biological markers and investigation, including endoscopy if necessary. People who continue treatment should be reassessed at least every 12 months to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate.
 - They should consider a trial withdrawal from treatment for all patients who are in stable clinical remission. People whose disease relapses after treatment is stopped should have the option to start treatment again.
- vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis
 - Vedolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults only if the company provides vedolizumab with the discount agreed in the patient access scheme.
 - Vedolizumab should be given until it stops working or surgery is needed. At 12 months after the start of treatment, people should be reassessed to see whether treatment should continue. Treatment should only continue if there is clear evidence

of ongoing clinical benefit. For people in complete remission at 12 months, consider stopping vedolizumab, resuming treatment if there is a relapse. People who continue vedolizumab should be reassessed at least every 12 months to see whether continued treatment is justified.

- tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis
 - Tofacitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults when conventional therapy or a biological agent cannot be tolerated or the disease has responded inadequately or lost response to treatment. It is recommended only if the company provides tofacitinib with the discount agreed in the commercial arrangement.

Treating acute severe ulcerative colitis: all extents of disease

The multidisciplinary team

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis:
 - ensure that a gastroenterologist and a colorectal surgeon collaborate to provide treatment and management
 - ensure that the composition of the multidisciplinary team is appropriate for the age of the person
 - seek advice from a paediatrician with expertise in gastroenterology when treating a child or young person
 - ensure that the obstetric and gynaecology team is included when treating a pregnant woman. [2013]

Step 1 therapy

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis (either a first presentation or an inflammatory exacerbation):
 - offer intravenous corticosteroids to induce remission and
 - assess the likelihood that the person will need surgery. [2013]
 - Consider intravenous ciclosporin or surgery for people:
 - who cannot tolerate or who decline intravenous corticosteroids or
 - for whom treatment with intravenous corticosteroids is contraindicated.
- Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]

Step 2 therapy

- Consider adding intravenous ciclosporin to intravenous corticosteroids or consider surgery for people:
 - who have little or no improvement within 72 hours of starting intravenous corticosteroids or
 - whose symptoms worsen at any time despite corticosteroid treatment.
- Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]
- Infliximab is recommended as an option for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis only in patients in whom ciclosporin is contraindicated or clinically inappropriate, based on a careful assessment of the risks and benefits of treatment in the individual patient. [2008]
 - In people who do not meet the criterion above, infliximab should only be used for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis in clinical trials. [2008]

Maintaining remission in people with ulcerative colitis

All extents of disease

- Consider oral azathioprine or oral mercaptopurine to maintain remission:
 - after 2 or more inflammatory exacerbations in 12 months that require treatment with systemic corticosteroids or
 - if remission is not maintained by aminosalicylates. [2013]
- To maintain remission after a single episode of acute severe ulcerative colitis:
 - consider oral azathioprine or oral mercaptopurine
 - consider oral aminosalicylates if azathioprine and/or mercaptopurine are contraindicated or the person cannot tolerate them. [2013]

Lamb CA et al., 2019 [7].

British Society of Gastroenterology (BSG)

British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults.

Fragestellung

Management of inflammatory bowel disease in adults over 16 years.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: every 2 years

Recherche/Suchzeitraum:

- searches of the Medline and EMBASE databases were performed in March 2017 and updated in March 2018

LoE/GoR

- GRADE

Recommendations for UC

- We recommend that moderate to severe ulcerative colitis should be treated with oral corticosteroids such as prednisolone 40 mg daily weaning over 6–8 weeks (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 100%).
- We recommend that oral 5-ASA should be the standard maintenance medical therapy in ulcerative colitis (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence). We recommend that the choice of formulation should consider patient preference, likely adherence and cost. Once daily dosing is effective (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence) and may improve adherence (Agreement: 100%).

- We recommend that ulcerative colitis patients on maintenance therapy with high-dose mesalazine, who required two or more courses of corticosteroids in the past year, or who become corticosteroid-dependent or refractory, require treatment escalation with thiopurine (GRADE: strong recommendation, moderate-quality evidence), anti-TNF therapy (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence), vedolizumab (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence) or tofacitinib (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence). The choice of drug should be determined by clinical factors, patient choice, cost, likely adherence and local infusion capacity (Agreement: 96.6%).
- We recommend that vedolizumab can be used in the induction and maintenance of remission of ulcerative colitis in patients where anti-TNF treatment has failed (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 97.7%).
- We recommend that tofacitinib can be used in the induction and maintenance of remission of ulcerative colitis in patients where anti-TNF treatment has failed (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 91.1%).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2023)
am 28.03.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Colitis, Ulcerative"]
2	[mh "Inflammatory Bowel Diseases"[mj]]
3	colitis:ti,ab,kw NEAR/3 (ulcerosa OR ulcerative):ti,ab,kw
4	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Mar 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 28.03.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative/therapy[mh]
2	"inflammatory bowel diseases/therapy"[mh:noexp]
3	"inflammatory bowel diseases/drug therapy"[mh:noexp]
4	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
5	(inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti])
6	(#4 OR #5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk

#	Suchfrage
	of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2018/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 28.03.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative[mh]
2	inflammatory bowel disease[mh:noexp]
3	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
4	(inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2018/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 29.03.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Attauabi M, Dahl EK, Burisch J, Gubatan J, Nielsen OH, Seidelin JB.** Comparative onset of effect of biologics and small molecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;57:101866.
2. **Choy MC, Seah D, Faleck DM, Shah SC, Chao CY, An YK, et al.** Systematic review and meta-analysis: optimal salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(7):1169-1186.
3. **Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Jairath V.** Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd012381. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012381.pub2>.
4. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Colitis ulcerosa; Aktualisierte S3-Leitlinie (Version 6.1) [online]. AWMF-Registernummer 021-009. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 29.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009I_S3_Colitis-ulcerosa_2023-03.pdf.
5. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Colitis ulcerosa; Leitlinienreport der aktualisierten S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. AWMF-Registernummer 021-009. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 29.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009m_S3_Colitis-ulcerosa_2023-03.pdf.
6. **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al.** AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450-1461.
7. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al.** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
8. **Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L.** Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(2):161-170.
9. **Lu X, Jarrett J, Sadler S, Tan M, Dennis J, Jairath V.** Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2022 [Online ahead of print].
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ulcerative colitis: management [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 29.03.2023]. (NICE guideline; Band NG130). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>.
11. **Peyrin-Biroulet L, Arkkila P, Armuzzi A, Danese S, Guardiola J, Jahnsen J, et al.** Comparative efficacy and safety of infliximab and vedolizumab therapy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2022;22(1):291.

12. **Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(1):2-17.
13. **Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP.** AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1465-1496.
14. **Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ.** First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(10):2179-2191.
15. **Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(2):179-189.

-
- [A] Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-054

Verfasser	
Name der Institution	DGVS GPGE
Datum der Erstellung	10. April 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
<p>“indicated for the treatment of patients 16 years of age and older with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or an advanced treatment.”</p> <p>Inoffizielle Übersetzung: „indiziert zur Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle oder fortgeschrittene Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“</p>
Fragen zur Vergleichstherapie
<p>Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i></p>
<p>Der Behandlungsstandard der Colitis ulcerosa sieht im ersten Therapieschritt in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität und Lokalisation der Erkrankung eine topische oder systemische Therapie mit Mesalazin und/oder Glucokortikoiden vor. Erst nach Versagen oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie wird in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf bei Steroidabhängigkeit oder bei steroidrefraktärem Verlauf auf verschiedene Immunsuppressiva einschließlich Biologika und Small Molecules zurückgegriffen ^{1, 2}.</p> <p>Eine „konventionelle Therapie“ bei Colitis ulcerosa ist weder in Deutschland noch international einheitlich definiert. Zu den konventionellen Therapeutika zählen bei der Colitis ulcerosa sicherlich Mesalazin in den unterschiedlichen Applikationsformen sowie Glucokortikoide einschließlich Budesonid in unterschiedlicher Galenik und Applikationsform. Einige Autor:innen zählen auch Azathioprin zur konventionellen Therapie und sprechen von einem Versagen der konventionellen Therapie erst bei Unverträglichkeit oder Versagen von Azathioprin. Dieser Einschätzung liegt historisch vor allem zu Grunde, dass die ersten Biologika, die bei Colitis ulcerosa eingesetzt wurden, nämlich die TNF-Antikörper, im Zulassungstext auch ein Therapieversagen auf Azathioprin bzw. eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation hierfür aufweisen müssen. Der Zulassungstext der TNF-Antikörper ist wiederum eng verknüpft mit den Einschlusskriterien</p>

der jeweiligen Zulassungsstudien³⁻⁵. Den Zulassungstexten jüngerer Biologika, JAK-Inhibitoren, Anti-Integrine oder S1P-Rezeptor-Agonisten bei Colitis ulcerosa liegen Studien mit etwas anderen Einschlusskriterien zugrunde, die u.a. nicht mehr ein Therapieversagen auf Azathioprin fordern⁶⁻¹⁰. Der Begriff der konventionellen Therapie wird daher in jüngerer Zeit enger definiert und schließt bei der Colitis ulcerosa nur Mesalazin und Glucokortikoide mit ein. Generell ist der Terminus „konventionelle Therapie“ veraltet und spiegelt die Behandlungsrealität der Colitis ulcerosa nur noch unzureichend wider.

Die gerade aktualisierte Leitlinie für Colitis ulcerosa sieht bei Steroidabhängigkeit folgende Therapieoptionen vor:

Empfehlung 3.30: Patient:innen mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden. Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Bei steroidrefraktärem Verlauf der Erkrankung ergibt sich folgende Behandlungsempfehlung:

Empfehlung 3.26: Patient:innen mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Ciclosporin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Tacrolimus (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, Konsens

Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden.

Etwas limitierter sind die vorgeschlagenen Therapieoptionen bei der fulminant verlaufenden, steroidrefraktären Verlaufsform der Erkrankung. Hier ergibt sich gemäß der aktualisierten Leitlinie hauptsächlich basierend auf der Grundlage zweier randomisierter Vergleichsstudien^{11, 12} für diese Verlaufsform folgende Empfehlung.

Empfehlung 3.27: Patient:innen mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, welche refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Da die Konsensuskonferenz zum letzten Leitlinienupdate bereits im Mai 2022 abgeschlossen wurde, ist der bereits für die oben aufgeführten Indikationen zugelassene JAK1-Inhibitor Upadacitinib noch nicht mit in die Leitlinie aufgenommen, würde aber

grundsätzlich auf der Grundlage der publizierten Daten mit zu den Substanzen, die in den Empfehlungen 3.26, 3.27 und 3.30 aufgeführt sind, hinzugerechnet werden ¹³

Die Medikamente sind in allen genannten Empfehlungen 3.26, 3.27 und 3.30 bewusst alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Auf eine eindeutige Priorisierung der verschiedenen Immunsuppressiva, Biologika und Small Molecules, zu denen u.a. Azathioprin, die TNF-Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab, das anti-Integrin Vedolizumab, der IL12/IL23-AK Ustekinumab, die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib sowie der S1P-Rezeptor-Agonist Ozanimod zählen, wurde bewusst verzichtet. Es gibt derzeit keine eindeutig definierte Rangfolge bzgl. des Einsatzes der genannten zugelassenen Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren weder beim Versagen der konventionellen Therapie noch bei Versagen einer Biologikatherapie. Grund für die fehlende Priorisierung ist zum einen die Tatsache, dass bis auf die Varsity-Studie randomisierte Vergleichsstudien, die evtl. eine Priorisierung erlauben können, fehlen. In der Varsity-Studie wurden in einer Head-to-Head Studie Vedolizumab mit Adalimumab bei moderat bis schwer verlaufender Colitis ulcerosa miteinander verglichen ¹⁴. Hierbei zeigt sich im primären Endpunkt der klinischen Remission in Woche 52 eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab. Selbst die VARSITY-Studie erlaubt jedoch als Einzelstudie nicht die Empfehlung einer klaren Rangfolge, da Teilergebnisse der Studie keine eindeutige Aussage zulassen. Beispielsweise zeigt sich bei dem wichtigen sekundären Endpunkt „steroidfreie Remission zu Woche 52“ Adalimumab gegenüber Vedolizumab zumindest numerisch überlegen.

In der klinischen Praxis wird in Deutschland bei steroidabhängigem Verlauf häufig noch mit Azathioprin behandelt gefolgt von TNF-Antikörpern bei Unverträglichkeit oder fehlendem Therapieerfolg auf Thiopurine. Bei steroidrefraktärem Verlauf werden primär meist TNF-Antikörper ± Azathioprin eingesetzt. Dieser Priorisierung in der Behandlungspraxis liegt jedoch nicht unbedingt eine medizinische Rationale zu Grunde, sondern diese Behandlungspraxis basiert mehr auf Gewohnheit bzw. der persönlichen Erfahrung mit dem Einsatz der vielfältigen Therapiemöglichkeiten.

Ergänzende Stellungnahme der GPGGE für Jugendliche ab 16 Jahren:

Die Therapieempfehlungen für die Colitis ulcerosa bei jugendlichen Patienten wurden in einer gemeinsamen Leitlinie der European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) und der European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) zusammengefasst. ^{15,16}

Der Behandlungsstandard für jugendliche Patienten mit Colitis ulcerosa (ab 16 Jahren) entspricht im Wesentlichen dem für erwachsene Patienten und basiert initial auf einer topischen oder systemischen Therapie mit Mesalazin und/oder Glucokortikoiden. ¹⁵ Bei Steroidabhängigkeit oder bei steroidrefraktärem Verlauf sieht die ECCO/ESPGHAN Leitlinie zur Colitis ulcerosa den Einsatz von Azathioprin gefolgt von TNF-Antikörpern vor. ¹⁵ Dieses Vorgehen ist durch die vorhandenen Zulassungen in Deutschland von Azathioprin und TNF-Antikörpern (Infliximab und Adalimumab, jeweils ab 6 Jahren) für jugendliche Patienten mit Colitis ulcerosa gedeckt und wird in der klinischen Praxis auch so umgesetzt.

Alle weiteren Therapieoptionen, welche regelhaft für erwachsene Patienten zur Verfügung stehen (siehe o.g. Empfehlungen 3.26 und 3.30), können für jugendliche Patienten nur als off-Label Therapie nach individueller Kostenrücksprache mit der Krankenversicherung oder im Rahmen von Zulassungsstudien angewendet werden. Ein „off-label use“ wird bei Versagen von Thiopurinen und/oder TNF-Antikörpern in den pädiatrischen ECCO/ESPGHAN Leitlinien zur Colitis ulcerosa aber explizit erwähnt^{15,16} und wird in pädiatrischen CED-Zentren bei zahlreichen jugendlichen Patienten auch erfolgreich angewendet. Der „off-label use“ bei jugendlichen Patienten macht eine alternative Priorisierung der Therapien, z.B. Vedolizumab vor anti-TNF, jedoch nur in Ausnahmefällen möglich.

Bei der akuten schweren Colitis ulcerosa bei jugendlichen Patienten ist laut Leitlinie nach Versagen einer intravenösen Steroidbehandlung ebenfalls eine Therapie mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) oder mit Ciclosporin A oder Tacrolimus empfohlen.¹⁶ Ciclosporin A und Tacrolimus sind allerdings für die Colitis ulcerosa als überbrückende Therapie nicht zugelassen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Klinisch werden als Entscheidungskriterien für den individuellen Einsatz und die Priorisierung der genannten Medikamente verschiedene Kriterien herangezogen. Hierzu zählen unter anderem die Wirksamkeit, die sich im Vergleich aus Head-to-Head Analysen (VARSITY-Studie), Netzwerkmetaanalysen sowie sogenannten Real-World Evidence Analysen ergibt. Weitere Entscheidungskriterien umfassen potentielle Nebenwirkungen, die erwartete Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, Komorbiditäten, Sicherheitsaspekte incl. Infektionsrisiken, das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen, Schwangerschaftswunsch, die persönliche Erfahrung und letztlich auch die Therapiekosten. Eine einheitliche Priorisierung gibt es demnach aufgrund der Vielzahl der zu berücksichtigenden Faktoren nicht. Eine individuelle Priorisierung findet anhand der aufgeführten Kriterien jedoch durchaus regelhaft statt.

Eine Differenzierung der Patient:innen, die auf eine erstmalige Biologika-Therapie bzw. auf mehrere Biologika-Therapien unzureichend angesprochen haben, erscheint aktuell nicht sinnvoll. Grundsätzlich gilt, dass die Ansprechraten auf das jeweils zuerst eingesetzte Biologikum besser sind als bei bio-erfahrenen Patient:innen. Die Gruppe der Patient:innen, die kein oder ein unzureichendes Ansprechen auf mehrere Biologika-Therapien zeigen, beschreibt grundsätzlich ein Patientenkollektiv, das aufgrund des Verlaufs als besonders kompliziert bzw. therapierefraktär angesehen werden muss. Auch diese Patient:innen werden mit den gleichen Biologika bzw. Small Molecules behandelt, wie diejenigen, die nur ein Versagen auf eine Biologika-Therapie aufweisen. Die oben beschriebenen individuellen Therapiekriterien gelten für dieses Kollektiv therapierefraktärer Patient:innen in gleicher Weise. In der klinischen Praxis würde man sich bei den auf mehrere Biologika

refraktären Patient:innen häufig – wie auch in der Leitlinie aufgeführt – für eine Proktokolektomie entscheiden.

Ergänzende Stellungnahme der GPGE für Jugendliche ab 16 Jahren:

Die o.g. Kriterien für Behandlungsentscheidungen werden auch für jugendlichen Patienten ab 16 Jahren angewendet. Zusätzlich werden Verzögerungen des Wachstums und der Pubertät, sowie die psychosoziale Entwicklung der Jugendlichen in die Therapieentscheidungen einbezogen.

Referenzliste:

1. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, et al. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. Dtsch Arztebl Int 2020;117:564-574.
2. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. [Februar 2023- AWMF-Registriernummer: 021-009]. Z Gastroenterol 2023;im Druck.
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.
4. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142:257-65 e1-3.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:85-95; quiz e14-5.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013;369:711-21.
7. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2017;377:496-7.
8. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1201-1214.
9. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2021;397:2372-2384.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2021;385:1280-1291.
11. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1909-15.
12. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:15-24.
13. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet 2022;399:2113-2128.
14. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1215-1226.

15. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):257-291. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035.
16. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):292-310. doi: 10.1097/MPG.0000000000002036.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-054

Verfasser	
Name der Institution	DGVS
Datum der Erstellung	16. Dezember 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
<p>“indicated for the treatment of patients 16 years of age and older with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or an advanced treatment.”</p> <p>Inoffizielle Übersetzung: „indiziert zur Behandlung von Patient:innen ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle oder fortgeschrittene Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“</p>
Fragen zur Vergleichstherapie
<p>Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i></p>
<p>Der Behandlungsstandard der Colitis ulcerosa sieht im ersten Therapieschritt in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität und Lokalisation der Erkrankung eine topische oder systemische Therapie mit Mesalazin und/oder Glucokortikoiden vor. Erst nach Versagen oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie wird in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf bei Steroidabhängigkeit oder bei steroidrefraktärem Verlauf auf verschiedene Immunsuppressiva einschließlich Biologika und Small Molecules zurückgegriffen ^{1, 2}.</p> <p>Eine „konventionelle Therapie“ bei Colitis ulcerosa ist weder in Deutschland noch international einheitlich definiert. Zu den konventionellen Therapeutika zählen bei der Colitis ulcerosa sicherlich Mesalazin in den unterschiedlichen Applikationsformen sowie Glucokortikoide einschließlich Budesonid in unterschiedlicher Galenik und Applikationsform. Einige Autor:innen zählen auch Azathioprin zur konventionellen Therapie und sprechen von einem Versagen der konventionellen Therapie erst bei Unverträglichkeit oder Versagen von Azathioprin. Dieser Einschätzung liegt historisch vor allem zu Grunde, dass die ersten Biologika, die bei Colitis ulcerosa eingesetzt wurden, nämlich die TNF-Antikörper, im Zulassungstext auch ein Therapieversagen auf Azathioprin bzw. eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation hierfür aufweisen müssen. Der Zulassungstext der TNF-Antikörper ist wiederum eng verknüpft mit den Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien ³⁻⁵. Den Zulassungstexten jüngerer Biologika, JAK-</p>

Inhibitoren, Anti-Integrine oder S1P-Rezeptor-Agonisten bei Colitis ulcerosa liegen Studien mit etwas anderen Einschlusskriterien zugrunde, die u.a. nicht mehr ein Therapieversagen auf Azathioprin fordern⁶⁻¹⁰. Der Begriff der konventionellen Therapie wird daher in jüngerer Zeit enger definiert und schließt bei der Colitis ulcerosa nur Mesalazin und Glucokortikoide mit ein. Generell ist der Terminus „konventionelle Therapie“ veraltet und spiegelt die Behandlungsrealität der Colitis ulcerosa nur noch unzureichend wider. Der Terminus „Standardtherapie“, der die Substanzen Mesalazin und Glucokortikoide in unterschiedlichen Applikationsformen beinhaltet, wäre adäquater und sollte zukünftig verwendet werden.

Die gerade aktualisierte Leitlinie für Colitis ulcerosa sieht bei Steroidabhängigkeit folgende Therapieoptionen vor:

Empfehlung 3.30: Empfehlung 3.30 (modifiziert 2019, 2020, 2022 und 2023)

Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Bei steroidrefraktärem Verlauf der Erkrankung ergibt sich folgende Behandlungsempfehlung:

Empfehlung 3.26 (modifiziert 2019, 2020, 2022 und 2023)

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, Konsens

Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden.

Expertenkonsens, Konsens

Etwas limitierter sind die vorgeschlagenen Therapieoptionen bei der fulminant verlaufenden, steroidrefraktären Verlaufsform der Erkrankung. Hier ergibt sich gemäß der aktualisierten Leitlinie hauptsächlich basierend auf der Grundlage zweier randomisierter Vergleichsstudien^{11, 12} für diese Verlaufsform folgende Empfehlung.

Empfehlung 3.27: Patient:innen mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, welche refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin)

(Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Die Medikamente sind in allen genannten Empfehlungen 3.26, 3.27 und 3.30 bewusst alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Auf eine eindeutige Priorisierung der verschiedenen Immunsuppressiva, Biologika und Small Molecules, zu denen u.a. Azathioprin, die TNF-Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab, das anti-Integrin Vedolizumab, der IL12/IL23-AK Ustekinumab, der IL-23 AK Mirikizumab, die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib sowie der S1P-Rezeptor-Agonist Ozanimod zählen, wurde bewusst verzichtet. Es gibt derzeit keine eindeutig definierte Rangfolge bzgl. des Einsatzes der genannten zugelassenen Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren weder beim Versagen der konventionellen Therapie noch bei Versagen einer Biologikatherapie. Grund für die fehlende Priorisierung ist zum einen die Tatsache, dass bis auf die Varsity-Studie randomisierte Vergleichsstudien, die evtl. eine Priorisierung erlauben können, fehlen. In der Varsity-Studie wurden in einer Head-to-Head Studie Vedolizumab mit Adalimumab bei moderat bis schwer verlaufender Colitis ulcerosa miteinander verglichen¹³. Hierbei zeigt sich im primären Endpunkt der klinischen Remission in Woche 52 eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab. Selbst die VARSITY-Studie erlaubt jedoch als Einzelstudie nicht die Empfehlung einer klaren Rangfolge, da Teilergebnisse der Studie keine eindeutige Schlussfolgerung bzgl. einer Priorisierung zulassen. Beispielsweise zeigt sich bei dem wichtigen sekundären Endpunkt „steroidfreie Remission zu Woche 52“ Adalimumab gegenüber Vedolizumab zumindest numerisch überlegen.

In der klinischen Praxis wird in Deutschland bei steroidabhängigem Verlauf häufig noch mit Azathioprin behandelt gefolgt von TNF-Antikörpern bei Unverträglichkeit oder fehlendem Therapieerfolg auf Thiopurine. Bei steroidrefraktärem Verlauf werden primär häufig TNF-Antikörper ± Azathioprin eingesetzt. Dieser Priorisierung in der Behandlungspraxis liegt jedoch nicht unbedingt eine medizinische Rationale zu Grunde, sondern diese Behandlungspraxis basiert mehr auf Gewohnheit bzw. der persönlichen Erfahrung mit dem Einsatz der vielfältigen Therapiemöglichkeiten.

Da neben der Varsity Studie zunehmend weitere Daten einen Vorteil von Vedolizumab gegenüber TNF-Antikörpern bei der Colitis Ulcerosa nach Versagen der Standardtherapie aufzeigen, wird in dieser klinischen Konstellation zunehmend häufiger primär Vedolizumab eingesetzt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Klinisch werden als Entscheidungskriterien für den individuellen Einsatz und die Priorisierung der genannten Medikamente verschiedene Kriterien herangezogen. Hierzu zählen unter anderem die Wirksamkeit, die sich im Vergleich aus Head-to-Head Analysen

(VARSITY-Studie), Netzwerkmetaanalysen sowie sogenannten Real-World Evidence Analysen ergibt. Weitere Entscheidungskriterien umfassen potentielle Nebenwirkungen, die erwartete Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, Komorbiditäten, Sicherheitsaspekte incl. Infektionsrisiken, das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen, Schwangerschaftswunsch, die persönliche Erfahrung und letztlich auch die Therapiekosten. Eine einheitliche Priorisierung gibt es demnach aufgrund der Vielzahl der zu berücksichtigenden Faktoren nicht. Eine individuelle Priorisierung findet anhand der aufgeführten Kriterien jedoch durchaus regelhaft statt.

Eine Differenzierung der Patient:innen, die auf eine erstmalige Biologika-Therapie bzw. auf mehrere Biologika-Therapien unzureichend angesprochen haben, erscheint aktuell nicht sinnvoll. Grundsätzlich gilt, dass die Ansprechraten auf das jeweils zuerst eingesetzte Biologikum besser sind als bei bio-erfahrenen Patient:innen. Die Gruppe der Patient:innen, die kein oder ein unzureichendes Ansprechen auf mehrere Biologika-Therapien zeigen, beschreibt grundsätzlich ein Patientenkollektiv, das aufgrund des Verlaufs als besonders kompliziert bzw. therapierefraktär angesehen werden muss. Auch diese Patient:innen werden mit den gleichen Biologika bzw. Small Molecules behandelt, wie diejenigen, die nur ein Versagen auf eine Biologika-Therapie aufweisen. Die oben beschriebenen individuellen Therapiekriterien gelten für dieses Kollektiv therapierefraktärer Patient:innen in gleicher Weise. In der klinischen Praxis würde man sich bei den auf mehrere Biologika refraktären Patient:innen häufig – wie auch in der Leitlinie aufgeführt – für eine Proktokolektomie entscheiden.

Referenzliste:

1. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:564-574.
2. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. [Februar 2023- AWMF-Registriernummer: 021-009]. *Z Gastroenterol* 2019;im Druck.
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
4. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65 e1-3.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85-95; quiz e14-5.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.
7. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017;377:496-7.
8. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1201-1214.
9. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397:2372-2384.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2021;385:1280-1291.

11. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1909-15.
12. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:15-24.
13. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1215-1226.