

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: 2020-B-222 Filgotinib

Stand: November 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO

Filgotinib

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 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
Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittel-anwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	<p>Escherichia coli:</p> <ul style="list-style-type: none">- 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 <p>Verfahren nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)- Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019) <p>Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">- Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Anlage IX – Festbetragssgruppenbildung 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>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Filgotinib Jyseleca®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Jyseleca® ist indiziert zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 generisch z.B. REMICADE®	<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. ...Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen 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 Fl: September 2019]
Adalimumab L04AB04 Humira®	[...] <u>Colitis ulcerosa</u> Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. [Stand Fl: November 2019]
Golimumab L04AB04 Simponi®	[...] <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. „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. [Stand Fl: Feb 19]
Integrininhibitor	
Vedolizumab L04AA33 ENTYVIO®	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 (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. „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. [Stand Fl: Feb 19]
JAK-Inhibitor	
Tofacitinib L04AA29 Xelianz®	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.

	[Stand Fl: Januar 2020]
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 Fl: Februar 2020]
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 Fl: Jan 19]
Sulfasalazin A07EC01 Colo-Pleon® Tabl.	Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa [...] [Stand Fl: März 16]
Olsalazin A07EC03 Dipentum® Tabl.	Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa. Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. [...][Stand Fl: Sept 14]
Immunsupressiva	
Azathioprin L04AX01 generisch z.B. Azathioprin-ratiopharm®	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 Fl: Juni 18]
Kortikosteroide	
Budesonid A07EA06 Generisch	(topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist. [Stand Fl: Mai 17]

z.B. Budenofalk® Rektalschaum	
Budesonid A07EA09 Generisch z.B. Cortiment® Retardtabl.	(systemisch) Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis masig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht. [Stand Fl: Feb 18]
Hydrocortison-acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum	(topisch) Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis. [Stand Fl: Dez 17]
Prednison H02A B07 generisch z.B. Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten	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/Hepatologie:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Prednisolon H02AB06 generisch z.B. Prednisolon acis Tab.	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/Hepatologie:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Methylprednisolon H02AB04 generisch	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa,

z.B. Methylprednisolon JENAPHARM®	
Betamethason A07EA04 generisch z.B. Betnesol Rektal-Instillation	(topisch) Linksseitige Colitis ulcerosa im unteren Darmbereich

Abteilung Fachberatung Medizin

**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:

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 3. August 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	11
1 Indikation	13
2 Systematische Recherche	13
3 Ergebnisse	14
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	14
3.2 Cochrane Reviews	17
3.3 Systematische Reviews	28
3.4 Leitlinien	49
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	67
Referenzen	69

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	The Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)
5-ASA	5-aminosalicylic acid
6-MP	6-mercaptopurine
ADA	Adalimumab
AE	Adverse events
AZA	azathioprine
CD	Crohn's disease
CI	Confidence interval
CsA	cyclosporine
CU	Colitis ulcerosa
G-BA	Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss)
GIN	Guidelines International Network
GOL	Golimumab
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard ratio
HRQL	Health related quality of life
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
INF	Infliximab
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
IS	immunosuppressant
IV	intravenous
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
SASP	salazosulfapyridine

SF	Steroid-free
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Tac	tacrolimus
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEDO	Vedolizumab
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Indikation lt. Anwendungsgebiet: zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einer konventionellen Therapie oder einem Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Indikation für die Synopse: für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Colitis ulcerosa durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.04.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1181 Quellen. 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 Quellen 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 35 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2015 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 08.01.2015 – Vedolizumab.

Anwendungsgebiet

(...) Colitis ulcerosa

Vedolizumab (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 (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
 - Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)

- b) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
 - Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien) (Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNF-alpha-Antagonisten möglich)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [10].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung; Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V vom 17. November 2017.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Vom 17. November 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BArz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Dezember 2017 (BArz AT 04.01.2018 B6), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe „Infliximab, Gruppe 1“ in Stufe 1 eingefügt:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Infliximab
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	parenterale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

G-BA, 2018 [13].

Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL); Zweiter Teil - Zuordnung der Heilmittel zur Indikation (Heilmittelkatalog); zuletzt geändert am 21. September 2017.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

4 Sonstige Erkrankungen

Indikation		Ziel der Physikalischen Therapie	Heilmittelverordnung im Regelfall	
Diagnosengruppe	Leitsymptomatik: Funktionelle/strukturelle Schädigung		A. vorrangige Heilmittel B. optionale Heilmittel C. ergänzende Heilmittel D. standardisierte Heilmittel-Kombinationen	Verordnungsmengen je Diagnose ----- weitere Hinweise
SO1 Störung der Dickdarmfunktion z. B. - neurogene Darmlähmungen bei ZNS-Erkrankungen/ Rückenmarkserkrankungen - Colon irritable - Colitis ulcerosa - M. Crohn - Megakolon	^a vorübergehende oder dauerhafte chronische Schädigung der intestinalen Funktion mit Schmerzen, Durchfall, Obstipation oder Flatulenz	Besserung des Stoffwechsels Regulierung der Darmmotilität	A. CM/BGM C. Wärmetherapie	Erst-VO: <ul style="list-style-type: none">• bis zu 6x/VO Folge-VO: <ul style="list-style-type: none">• bis zu 6x/VO Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls: <ul style="list-style-type: none">• bis zu 12 Einheiten Frequenzempfehlung: <ul style="list-style-type: none">• mind. 2x wöchentlich

G-BA, 2019 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21.02.2019 - Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa)

Anwendungsgebiet

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt.
 - ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum, wie ein TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor, unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
 - ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [9].

Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III; Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten; zuletzt geändert am 15. Februar 2019

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

22. Darmflora-Regulantien, einschließlich Stoffwechselprodukte, Zellen, Zellteile und Hydrolysate von bakteriellen Mikroorganismen enthaltende Präparate <ul style="list-style-type: none">- ausgenommen <i>E. coli</i> Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin.	Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für die in Anlage 2 unter Nummer 2 genannten Stoffgemische, Enzyme und andere Zubereitungen aus Naturstoffen. [2] Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]
--	--

3.2 Cochrane Reviews

Davies SC et al., 2020 [7].

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

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 tofakinib group. Nine per cent (37/394) of participants taking tofakinib 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.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Timmer A et al., 2016 [31].

Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of azathioprine and 6-mercaptopurine for maintaining remission of ulcerative colitis.

Methodik

Population:

- Patients in whom azathioprine or 6-mercaptopurine were used to treat ulcerative colitis in remission, with or without a preceding period of induction of remission

Intervention:

- azathioprine or 6-mercaptopurine

Komparator:

- placebo or standard maintenance therapy (e.g. mesalazine)

Endpunkte:

- The primary outcome: failure to maintain clinical or endoscopic remission at 12 months from randomization or later, (i.e. clinical or endoscopic relapse, or early withdrawal from the study)
- Secondary outcomes included the occurrence of any adverse event (particularly opportunistic infection, pancreatitis, bone marrow suppression, cancer and death) and withdrawal due to adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- The MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library databases were searched from inception to 30 July 2015.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool /GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven studies including 302 patients with ulcerative colitis were included in the review

Qualität der Studien:

- The risk of bias was high in three of the studies due to lack of blinding (see additional information in the results section)

Studienergebnisse:

- Azathioprine was shown to be significantly superior to placebo for maintenance of remission. 44% (51/115) of azathioprine patients failed to maintain remission compared to 65% (76/117) of placebo patients (4 studies, 232 patients; RR 0.68, 95%CI 0.54 to 0.86). A GRADE analysis rated the overall quality of the evidence for this outcome as low due to risk of bias and imprecision (sparse data).
- Two trials that compared 6-mercaptopurine tomesalazine, or azathioprine to sulfasalazine showed significant heterogeneity and thus were not pooled. (...) Fifty-eight per cent (7/12) of azathioprine patients failed to maintain remission compared to 38% (5/13) of sulfasalazine patients (1 study, 25 patients).
- One very small study compared azathioprine with cyclosporin and found that there was no significant difference between patients failing remission on azathioprine (50%, 4/8) or cyclosporin (62.5%, 5/8) (1 study, 16 patients).
- When placebo-controlled studies were pooled with aminosalicylate-comparator studies to assess adverse events, there was no statistically significant difference between azathioprine and control in the incidence of adverse events.
- Nine per cent (11/127) of azathioprine patients experienced at least one adverse event compared to 2% (3/130) of placebo patients (5 studies, 257 patients).
- Patients receiving azathioprine were at significantly increased risk of withdrawing due to adverse events. Eight per cent (8/101) of azathioprine patients withdrew due to adverse events compared to 0% (0/98) of control patients (5 studies, 199 patients; RR 5.43, 95% CI 1.02 to 28.75). Adverse events related to study medication included acute pancreatitis (3 cases, plus 1 case on cyclosporin) and significant bone marrow suppression (5 cases). Deaths, opportunistic infection or neoplasia were not reported.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Azathioprine therapy appears to be more effective than placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis. Azathioprine or 6-mercaptopurine may be effective as maintenance therapy for patients who have failed or cannot tolerate mesalazine or sulfasalazine and for patients who require repeated courses of steroids. More research is needed to evaluate superiority over standard maintenance therapy, especially in the light of a potential for adverse events from azathioprine. This review updates the existing review of azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis which was published in the Cochrane Library (September 2012).

LeBlanc K et al., 2015 [18].

The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life.

Fragestellung

To assess the impact of biologic therapy on the HRQL of UC patients.

MethodikPopulation:

- Adult patients with UC (active or quiescent) defined by a combination of clinical, radiographic, endoscopic and histological criteria were considered for inclusion.

Intervention/Komparator

- biologics for active or quiescent UC (including but are not limited to infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, vedolizumab, natalizumab, interferon alpha and rituximab)

Endpunkte:

- proportion of patients achieving improvement in HRQL as defined by the studies (e.g. validated HRQL instruments such as the IBDQ, SF-36 or EQ-5D) expressed as a percentage of patients randomized or absolute counts; Changes in mean difference in quality of life scores

Recherche/Suchzeitraum:

- in Medline, Embase, CENTRAL, DDW abstracts of randomized controlled and controlled clinical trials up to 09/2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool; GRADE for assessing the overall quality of evidence for primary and secondary outcomes

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 9
 - Included studies
 - interferon- β -1a: 1 trial (Pena-Rossi 2008),
 - rituximab: 1 trial (Leiper 2011),
 - infliximab: 2 studies (Probert 2003; Rutgeerts 2005),
 - adalimumab: 3 trials (Reinisch 2011; Sandborn 2012; Suzuki 2014),
 - golimumab: 1 trial (Sandborn 2014),
 - vedolizumab: 1 study (Feagan 2013)

Qualität der Studien:

- 8 studies with low risk of bias
- 1 study with high risk of bias (Leiper 2011)

Studienergebnisse:

- Interferon- β -1a versus placebo: nicht relevant
- Rituximab versus placebo: nicht relevant
- Infliximab versus placebo: superiority of IFX
 - statistically significant improvement in the mean IBDQ score among infliximab patients compared to placebo at week 6 or 8
5 mg/kg: MD 18.58, 95% CI 13.19 to 23.97; high quality of evidence
10mg/kg: MD 15.00, 95% CI 9.46 to 20.54, high quality of evidence
 - Improved IBDQ (\geq 16 points or \geq 32 points from baseline) at week 8
 \geq 16 points: RR 1.39, 95%CI 1.21 to 1.60, high quality of evidence
 \geq 32 points: RR 1.67, 95% CI 1.37 to 2.03, moderate quality of evidence
 - Improved SF-36 physical component summary score (PCS) (\geq 3 or \geq 5 points from baseline)
 \geq 3 points: RR 1.46, 95% CI 1.23 to 1.72, moderate quality
 \geq 5 points: RR 1.51, 95% CI 1.23 to 1.85, moderate quality
 - Improved SF-36 mental component summary score (MCS) ($>$ 3 or $>$ 5 points from baseline)
 \geq 3 points: RR 1.47, 95% CI 1.21, moderate quality
 \geq 5 points RR 1.44, 95% CI 1.16 to 1.79, moderate quality
- Adalimumab versus placebo: superiority of ADA
 - Improvement in IBDQ at week 8 or 52
Week 8: Statistically significant difference (MD 9.00, 95% CI 2.65 to 15.35). Quality of evidence: moderate quality
Week 52: Statistically significant difference (MD 8.00, 95% CI 0.68 to 15.32). Quality of evidence: moderate quality
 - Improved IBDQ (\geq 16 points from baseline) at week 8 or 52:
Week 8: RR 1.23, 95% CI 1.06 to 1.43, moderate quality
Week 52: RR 1.73, 95% CI 1.28 to 2.34, moderate quality of evidence
- Golimumab versus placebo: superiority of GOL
 - Improvement in IBDQ at week 6
200mg/100mg: statistically significant difference (MD 12.20, 95% CI 6.52, 17.88; 504 patients), high quality of evidence
400 mg/200 mg (MD 12.10, 95% CI 6.40 to 17.80; 508 patients), high quality of evidence
- Vedolizumab versus placebo: superiority of VEDO
 - Improved IBDQ (\geq 16 points from baseline) at week 6 or 52
Week 6: RR 1.62, 95% CI 1.15 to 2.27, moderate quality
Week 52: RR 1.67, 95% CI 1.31 to 2.12, moderate quality
 - SF-36 PCS at week 6 or 52
Week 6: MD 2.60, 95% CI 1.22 to 3.98, moderate quality
Week 52: vedolizumab every 4w: MD 2.60, 95% CI 1.22 to 3.98; Vedolizumab every 8w: (MD 3.40, 95% CI 1.56 to 5.24; moderate quality
 - Improved SF-36 MCS at week six and 52.
Week 6: MD 4.60, 95% CI 2.69 to 6.51, moderate quality

Week 52: MD 4.80, 95%CI 2.33 to 7.27, moderate quality

- TNF-alpha antagonists versus placebo → superiority of TNF-alpha antagonists
 - The pooled analysis revealed a statistically significant improvement in the mean IBDQ scores favouring TNF-alpha antagonist treatment (MD 13.71, 95% CI 10.40 to 17.01), moderate quality of evidence
 - There was a statistically significant difference in the proportion of patients who had improved IBDQ scores (RR 1.32, 95% CI 1.19 to 1.46), high quality of evidence.

Anmerkung/Fazit der Autoren

These results suggest that biologics have the potential to improve HRQL in UC patients. High quality evidence suggests that infliximab provides a clinically meaningful improvement in HRQL in UC patients receiving induction therapy. Moderate quality evidence suggests that vedolizumab provides a clinically meaningful improvement in HRQL in UC patients receiving maintenance therapy. These findings are important since there is a paucity of effective drugs for the treatment of UC that have the potential to both decrease disease activity and improve HRQL. More research is needed to assess the long-term effect of biologic therapy on HRQL in patients with UC. More research is needed to assess the impact of golimumab and adalimumab on HRQL in UC patients. Trials involving direct head to head comparisons of biologics would help determine which biologics provide optimum benefit for HRQL.

Kommentare zum Review

- See also: Pachos et al., 2018 [27]

Wang Y et al., 2016 [33].

Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis.

Fragestellung

- The primary objectives were to assess the efficacy, dose-responsiveness and safety of oral 5-ASA compared to placebo, SASP, or 5-ASA comparators for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis.
- A secondary objective was to compare the efficacy and safety of once daily dosing of oral 5-ASA with conventional (two or three times daily) dosing regimens.

Methodik

Population:

- Patients of any age with mild-to-moderate ulcerative colitis

Intervention:

- oral 5-ASA

Komparator:

- placebo, SASP or other formulations of 5-ASA

Endpunkte:

- endoscopic or clinical relapse, or early withdrawal

Recherche/Suchzeitraum:

- inception to 9 July 2015 was performed using MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Forty-one studies (8928 patients)

Qualität der Studien:

- The majority of included studies were rated as low risk of bias.
- Ten studies were rated at high risk of bias. Seven of these studies were single-blind and three studies were open-label.
- However, two open-label studies and four of the single-blind studies utilized investigator performed endoscopy as an endpoint, which may protect against bias.
- A GRADE analysis indicated that the overall quality of the evidence for the primary outcome for the placebo and SASP-controlled studies was high.

Studienergebnisse:

- 5-ASA was significantly superior to placebo for maintenance of clinical or endoscopic remission.
- Forty-one per cent of 5-ASA patients relapsed compared to 58% of placebo patients (7 studies, 1298 patients; RR 0.69, 95% CI 0.62 to 0.77).
- There was a trend towards greater efficacy with higher doses of 5-ASA with a statistically significant benefit for the 1 to 1.9 g/day (RR 0.65; 95%CI 0.56 to 0.76) and the > 2 g/day subgroups (RR 0.73, 95% CI 0.60 to 0.89). SASP was significantly superior to 5-ASA for maintenance of remission.
- Forty-eight per cent of 5-ASA patients relapsed compared to 43% of SASP patients (12 studies, 1655 patients; RR 1.14, 95%CI 1.03 to 1.27).
- Forty-four per cent of patients in the 5-ASA group relapsed compared to 41% of patients in the 5-ASA comparator group (6 studies, 707 patients; RR 1.08, 95% CI 0.91 to 1.28).
- A pooled analysis of two studies showed no statistically significant difference in efficacy between Balsalazide 6 g and 3 g/day. Twenty-three per cent of patients in the 6 g/day group relapsed compared to 33% of patients in the 3 g/day group (216 patients; RR 0.76; 95% CI 0.45 to 2.79).
- One study found Balsalazide 4 g to be superior to 2 g/day. Thirty-seven per cent of patients in the 4 g/ day Balsalazide group relapsed compared to 55% of patients in the 2 g/day group (133 patients; RR 0.66; 95% CI 0.45 to 0.97).
- One study found a statistically significant difference between Salofalk granules 3 g and 1.5 g/day. Twenty-five per cent of patients in the Salofalk 3 g/day group relapsed compared to 39% of patients in the 1.5 g/day group (429 patients; RR 0.65; 95% CI 0.49 to 0.86).
- Common adverse events included flatulence, abdominal pain, nausea, diarrhea, headache, dyspepsia, and nasopharyngitis. There were no statistically significant differences in the incidence of adverse events between 5-ASA and placebo, 5-ASA and SASP, once daily and conventionally dosed 5-ASA, 5-ASA and comparator 5-ASA formulations and 5-ASA dose ranging studies.

- The trials that compared 5-ASA and SASP may have been biased in favour of SASP because most trials enrolled patients known to be tolerant to SASP which may have minimized SASP-related adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

5-ASA was superior to placebo for maintenance therapy in ulcerative colitis. However, 5-ASA had a statistically significant therapeutic inferiority relative to SASP. Oral 5-ASA administered once daily is as effective and safe as conventional dosing for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis. There does not appear to be any difference in efficacy or safety between the various formulations of 5-ASA. Patients with extensive ulcerative colitis or with frequent relapses may benefit from a higher dose of maintenance therapy. High dose therapy appears to be as safe as low dose and is not associated with a higher incidence of adverse events.

Kommentare zum Review

- Mixed Population: No subgroup analyses regarding severity of the disease

Wang Y et al., 2016 [32].

Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis.

Fragestellung

The primary objectives were to assess the efficacy, dose-responsiveness and safety of oral 5-ASA compared to placebo, SASP, or 5-ASA comparators for induction of remission in active ulcerative colitis. A secondary objective of this systematic review was to compare the efficacy and safety of once daily dosing of oral 5-ASA with conventional (two or three times daily) dosing regimens.

Methodik

Population:

- Adult patients (> 18 years) with active mild-to-moderate ulcerative colitis.

Intervention:

- oral 5-ASA therapy

Komparator:

- placebo, SASP or other formulations of 5-ASA

Endpunkte:

- endoscopic, global or clinical measures of improvement or complete remission

Recherche/Suchzeitraum:

- Inception to July 9, 2015 using MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fifty-three studies (8548 patients)

Qualität der Studien:

- The majority of included studies were rated as low risk of bias.

Studienergebnisse:

- 5-ASA was significantly superior to placebo with regard to all measured outcome variables. Seventy-one per cent of 5-ASA patients failed to enter clinical remission compared to 83% of placebo patients (RR 0.86, 95% CI 0.82 to 0.89). A dose-response trend for 5-ASA was also observed.
- No statistically significant differences in efficacy were found between 5-ASA and SASP. Fifty-four per cent of 5-ASA patients failed to enter remission compared to 58% of SASP patients.
- There does not appear to be any difference in efficacy among the various 5-ASA formulations. Fifty per cent of patients in the 5-ASA group failed to enter remission compared to 52% of patients in the 5-ASA comparator group.
- A pooled analysis of 3 studies ($n = 1459$ patients) studies found no statistically significant difference in clinical improvement between Asacol 4.8 g/day and 2.4 g/day used for the treatment of moderately active ulcerative colitis. Thirty-seven per cent of patients in the 4.8 g/day group failed to improve clinically compared to 41% of patients in the 2.4 g/day group.
- Subgroup analysis indicated that patients with moderate disease may benefit from the higher dose of 4.8 g/day.
- One study compared ($n = 123$ patients) Pentasa 4 g/day to 2.25 g/day in patients with moderate disease. Twenty-five per cent of patients in the 4 g/day group failed to improve clinically compared to 57% of patients in the 2.25 g/day group.
- A pooled analysis of two studies comparing MMX mesalamine 4.8 g/day to 2.4 g/day found no statistically significant difference in efficacy.
- There were no statistically significant differences in the incidence of adverse events between 5-ASA and placebo, once daily and conventionally dosed 5-ASA, 5-ASA and comparator 5-ASA formulation and 5-ASA dose ranging (high dose versus low dose) studies.
- Common adverse events included flatulence, abdominal pain, nausea, diarrhea, headache and worsening ulcerative colitis. SASP was not as well tolerated as 5-ASA. Twenty-nine percent of SASP patients experienced an adverse event compared to 15% of 5-ASA patients (RR 0.48, 95% CI 0.37 to 0.63).

Anmerkung/Fazit der Autoren

5-ASA was superior to placebo and no more effective than SASP. Considering their relative costs, a clinical advantage to using oral 5-ASA in place of SASP appears unlikely. 5-ASA dosed once daily appears to be as efficacious and safe as conventionally dosed 5-ASA. Adherence does not appear to be enhanced by once daily dosing in the clinical trial setting. It is unknown if once daily dosing of 5-ASA improves adherence in a community-based setting. There do not appear to be any differences in efficacy or safety among the various 5-ASA formulations. A daily dosage of 2.4 g appears to be a safe and effective induction therapy for patients with mild to moderately active ulcerative colitis. Patients with moderate disease may benefit from an initial dose of 4.8 g/day.

Kommentare zum Review

- Mixed Population

3.3 Systematische Reviews

Singh S et al., 2020 [30].

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

NMA:

- 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 CE) 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 CE). Vedolizumab had lowest risk of infections (SUCRA, 0.81), followed by ustekinumab (SUCRA, 0.63) in maintenance trials.

Anmerkung/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.

Ma C et al., 2019 [19].

Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease.

Fragestellung

To determine the efficacy and safety of JAK inhibitors compared to placebo for the treatment of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

Methodik

Population:

- adult patients with CD or UC

Intervention:

- JAK inhibitors

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Clinical, endoscopic, and safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and CENTRAL were systematically searched to November 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 12 RCTs (5 CD, 7 UC) were included
- Patients were randomised to placebo (n = 844), tofacitinib (n = 1882), filgotinib (n = 130), peficitinib (n = 176), upadacitinib (n = 387) or TD-1473 (n = 31)
- Five trials evaluated patients with CD, seven trials evaluated patients with UC.

Qualität der Studien:

- All studies were deemed to be either low or unclear risk of bias. The risk of bias for incomplete outcome data was deemed to be unclear only for studies currently reported in abstract form; publication of the study protocol and full trial results are expected to reduce the risk of bias.

Studienergebnisse:

Efficacy of JAK Inhibitors as Induction Therapy

- Ulcerative Colitis
 - Six studies assessed the efficacy of JAK inhibitors as induction therapy in UC.
 - Treatment with a JAK inhibitor was associated with both clinical remission (RR 3.07 [95% CI 2.03-4.63] P < 0.001, χ^2 = 2.45, I² = 0%) and response (RR 1.72 [95% CI 1.38-2.13] P < 0.001, χ^2 = 8.05, I² = 38%) compared to placebo.
 - Treatment with a JAK inhibitor was also associated with a greater likelihood of achieving endoscopic response (MCSe reduction \geq 1) (RR 1.44 [95% CI 1.04-2.00] P = 0.028, χ^2 = 0.74, I² = 0%) endoscopic remission (MCSe = 0/1) (RR 2.43 [95% CI 1.64-3.59] P < 0.001, χ^2 = 6.81, I² = 27%) (Figure 2C) and mucosal healing (MCSe = 0) (RR 5.50 [95% CI 2.46-12.32] P < 0.001, χ^2 = 0.82, I² = 0%).

Efficacy of JAK Inhibitors as Maintenance Therapy

- Ulcerative Colitis
 - Maintenance outcomes were evaluated in the large scale OCTAVE Sustain trial for UC; 593 patients who responded in induction therapy were followed for 52 weeks.
 - A higher proportion of patients maintained clinical response with tofacitinib (51.5% for 5 mg BID, 61.9% for 10 mg BID) compared to placebo (20.2%, P < 0.001 for both comparisons).
 - Likewise, a higher proportion of patients assigned to tofacitinib maintained clinical remission (34.3% for 5 mg BID, 41.1% for 10 mg BID) than those who received placebo (11.1%, P < 0.001 for both comparisons).
 - Mucosal healing at 52 weeks occurred in 37.4% of patients in the 5 mg BID tofacitinib group (74/198) and 45.7% of patients in the 10 mg BID group (90/197), compared to 13.1% (26/198) of patients in the placebo group (P < 0.001 for both comparisons).

Safety

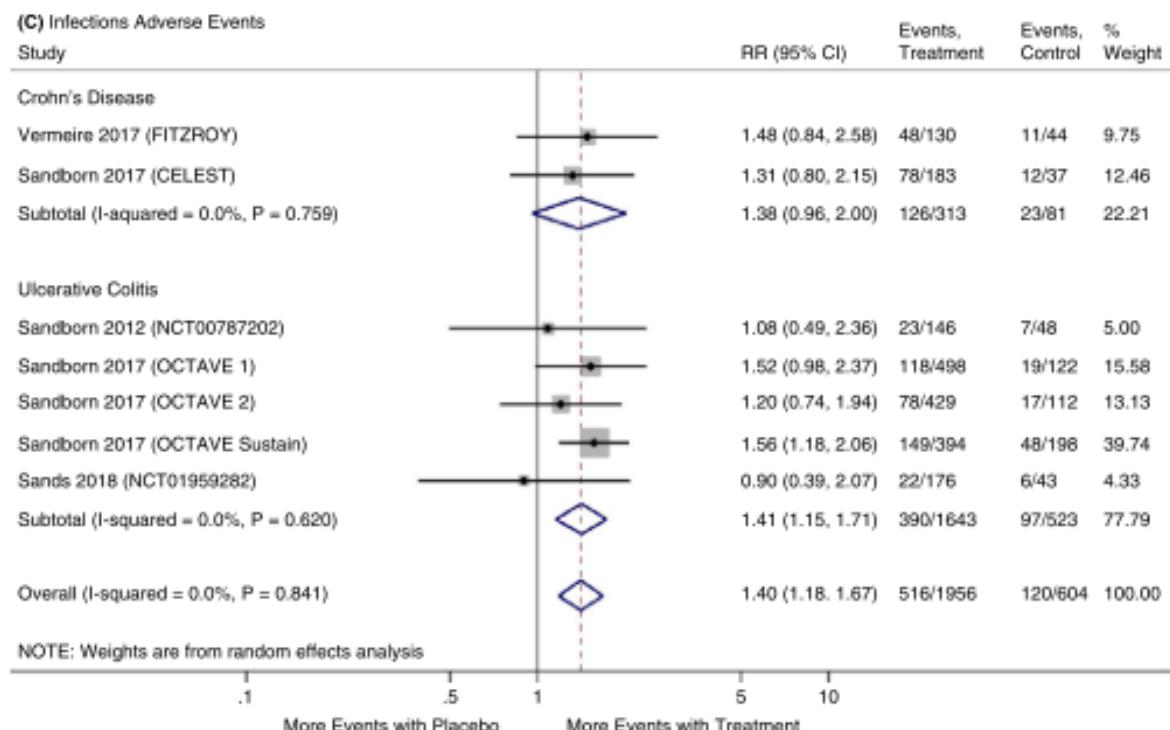


FIGURE 3 (Continued)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, in this systematic review and meta-analysis, we demonstrate that JAK inhibitors are effective for inducing clinical and endoscopic remission in patients with IBD, although treatment was associated with an increased risk of infections. Additional studies are required to understand the optimal positioning of these agents in management algorithms for CD and UC, and to refine methods of drug delivery, maximise treatment efficacy and minimise potential harms associated with JAK inhibition.

Kommentare zum Review

- Ausschließlich Placebo kontrollierte Studien

Yang C et al., 2018 [35].

Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

to investigate whether anti-tumour necrosis factor alpha agents can increase the risk of lymphoma in inflammatory bowel disease patients.

Methodik

Population:

- Patients with IBD
 - no previous exposure to ATAs

Intervention/Komparator:

- anti-tumour necrosis factor alpha agents (ATAs)

study population was divided into the following six groups to make comparisons:

- ATAs exposed [exposure to any ATAs, including infliximab, adalimumab, and certolizumab pegol, in the presence or absence of exposure to other agents];
- ATAs unexposed [exposure to any agents excluding ATAs];
- ATAs monotherapy [exposure to ATAs only, in the absence of other agents];
- unexposed to IMM or ATAs [exposure to non-biologics excluding IMM and biologics excluding ATAs];
- IMM monotherapy [exposure to IMM only, in the absence of other agents]; and
- combination therapy [exposure to IMM and ATAs, in the absence of other agents].

Endpunkte:

- incidence rate ratios, risk ratios

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library / April 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach/Newcastle–Ottawa scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twelve studies comprising 285,811 participants

Qualität der Studien:

- Based on the quality assessment of NOS, nine cohort studies were high quality [four studies scored nine points, one study scored eight points, and four studies scored seven points], and one moderate quality [six points]. For RCTs, all were rated as ‘unclear risk’ according to the Cochrane collaboration ROB tool.

Studienergebnisse:

- The result showed that there was no significantly increased risk of lymphoma between anti-tumour necrosis factor alpha agents exposed and anti-tumour necrosis factor alpha agents unexposed groups
- However, monotherapy of anti-tumour necrosis factor alpha agents [random effects: IRR = 1.65, 95% CI, 1.16–2.35; P = 0.006; random effects: RR = 1.00, 95% CI, 0.39–2.59; P = 0.996] or combination therapy [random effects: IRR = 3.36, 95% CI, 2.23–5.05; P < 0.001; random effects: RR = 1.90, 95% CI, 0.66–5.44; P = 0.233] can significantly increase the risk of lymphoma.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, exposure to ATAs among patients with IBD was not associated with an increased risk of lymphoma in this systematic review and meta-analysis. However, combination therapy or ATAs monotherapy can increase the risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. Further prospective data are required for a more accurate assessment.

Choy MC et al., 2019 [5].

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.

MethodikPopulation:

- 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: CFS at 3 months after commencement of IFX therapy
- Secondary outcomes: CFS 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

ErgebnisseAnzahl 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.

Anmerkung/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.

Bonovas S et al., 2018 [2].

Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis.

Fragestellung

To comparatively assess efficacy and harm of tofacitinib and biologics (infliximab, adalimumab, golimumab and vedolizumab) in adult patients not previously exposed to TNF antagonists.

Methodik

Population:

- Patients with moderate-to-severe UC

Intervention/Komparator:

- Tofacitinib or biologics as induction and/or maintenance therapy

Endpunkte:

- clinical response, clinical remission, mucosal healing, both at the end of induction and at completion of each trial's maintenance phase, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Scopus, clinical trial registries, regulatory authorities' websites and major conference proceedings, through August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Anmerkung/Fazit der Autoren

This evidence together with other issues, such as costs and patient values, needs and preferences, should be considered to inform clinical decision-making. Nevertheless, further high-quality research (head-to-head comparisons, real-life clinical studies and pharmaco-economic assessments) is warranted to confirm and extend these findings, and establish the best therapeutic options for UC patients.

Kommentare zum Review

- the lack of head-to head trials increases the uncertainty of results
- the network was restricted to patients not previously exposed to TNF antagonists
- the maintenance trials included in our review are at high RoB for incomplete outcome data

Damiao A et al., 2019 [6].

Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review.

Fragestellung

To investigate the effectiveness of conventional therapy for MS-IBD.

Methodik

- adult patients with MS-IBD, including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

Intervention/Komparator:

- Comparative or single arm studies
- Conventional therapy: Corticosteroids (prednisone, hydrocortisone, budesonide, prednisolone, dexamethasone), 5-aminosalicylic acid (5-ASA) derivatives (mesalazine and sulfasalazine) and immunosuppressants [azathioprine (AZA), methotrexate (MTX), mycophenolate, cyclosporine, tacrolimus, 6-mercaptopurine (6-MP)]

Endpunkte:

- Primary: clinical remission (induction or maintenance), clinical response and mucosal healing²⁷ were considered eligible (7 meta-analyses, 20 individual studies)
- Secondary: fecal calprotectin, hospitalization, death and surgeries

Recherche/Suchzeitraum:

- in July 2017 through the Cochrane Collaboration, MEDLINE, and LILACS databases The quality of the evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation criteria for each selected study

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation criteria for each selected study

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 27 were considered eligible (7 meta-analyses, 20 individual studies)

Qualität der Studien:

- Most of the twenty individual studies retrieved contained a low or very low quality of evidence.

Studienergebnisse:

- **Induction of clinical remission in ulcerative colitis:** Chande et al, evaluated MTX versus placebo (RR: 0.96; 95%CI: 0.58-1.59), 6-MP (RR: 0.74; 95%CI: 0.43-1.29), and 5-ASA (RR: 2.33; 95%CI: 0.66-3.64) in UC, with no statistically significant difference. Baumgart et al, and Lasa et al, indicated numerical superiority of tacrolimus versus placebo for induction of clinical remission in UC [odds ratio (OR): 2.27; 95%CI: 0.35-14.75; RR: 0.91; 95%CI: 0.82-1.00, respectively], but the results did not reach statistical significance due to the small number of enrolled patients.
- **Maintenance of clinical remission in ulcerative colitis:** Only one meta-analysis fulfilled the eligibility criteria for clinical remission maintenance, and that analysis showed no statistically significant difference between MTX and placebo (RR: 0.64; 95%CI: 0.28-1.45), 5-ASA (RR: 1.12; 95%CI: 0.06-20.71) or 6-MP (RR: 0.22; 95%CI: 0.03-1.45) in UC.
- **Induction of clinical response in ulcerative colitis:** Komaki et al, Baumgart et al, and Lasa et al showed the superiority of tacrolimus versus placebo for clinical response in UC (RR: 4.61; 95%CI: 2.09-10.17; OR: 8.66; 95%CI: 1.79-42.00; RR: 0.58; 95%CI: 0.45-0.73, respectively). Narula et al, compared IFX versus cyclosporine in patients with UC. The clinical response rates for cyclosporine and IFX were 41.7% vs 43.8% in RCTs and 55.4% vs 74.8% in non-RCTs (OR: 2.96; 95%CI: 2.12-4.14).
- **Maintenance of clinical response in Crohn's disease and ulcerative colitis:** No metaanalysis was found concerning the maintenance of clinical response in CD or UC.
- **Mucosal healing: For mucosal healing induction in UC,** one meta-analysis showed a favorable mucosal healing rate with tacrolimus versus placebo (RR: 0.59; 95%CI: 0.46-0.74) in a 12-wk horizon analysis. When compared to IFX in CD, AZA was not favorable for induction of mucosal healing during a follow-up period of 26 wk.

Meta-analysis for secondary outcomes: Qualitative review

- For secondary outcomes, no meta-analysis was found to evaluate fecal calprotectin, hospitalization or death specifically. For colectomy, two meta-analyses for UC were retrieved. The first revealed a 0% colectomy rate in both the tacrolimus and placebo arms. In Narula et al. colectomy rates at 3 mo in RCTs did not achieve a significant difference between cyclosporine and IFX, with pooled 3-mo colectomy rates of 26.6% for IFX and 26.4% for cyclosporine. Among non-RCTs, the pooled 3-mo colectomy rate was 24.1% for IFX and 42.5% for cyclosporine (no significant difference between the two groups). Colectomy rates at 12 mo did not show any significant difference between the two groups in RCTs. The 12-mo colectomy rate was significantly lower for IFX in non-RCTs (20.7% for IFX vs 36.8% for cyclosporine; pooled OR: 0.42; 95%CI: 0.22-0.83).

Individual studies: Qualitative review

- Most of the twenty individual studies retrieved contained a low or very low quality of evidence.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, there are few studies evaluating objective outcomes in MS-IBD with conventional therapy, especially for remission maintenance, mucosal healing and fecal calprotectin. Additionally, the quality of existing studies is mainly very low or low. As conventional therapies are usually the main treatment for MS-IBD, robust researches are required to enhance the evidence on their effectiveness because they are currently prescribed to many IBD patients.

Mao EJ et al., 2017 [20].

Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis.

Fragestellung

To investigate the comparative efficacy of currently available inflammatory bowel disease (IBD) therapies to reduce hospitalisation and surgery.

Methodik

Population:

- moderate-to-severe CD or UC patients

Intervention/Komparator:

- placebo arm or two active treatments

Endpunkte:

- hospitalisation and surgery

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE/PubMed published between January 1980 and May 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- total of two reports from three RCTs in UC and six reports from six RCTs in CD were eligible for inclusion

though there was only one eligible trial for each of these comparisons. In addition, azathioprine was inferior to both infliximab and adalimumab in reducing CD-related hospitalisation. There is an important need for future comparative effectiveness studies and randomised control trials to examine hospitalisation and surgery as endpoints and demonstrate a meaningful reduction in such outcomes for these complex and progressively disabling diseases.

Kommentare zum Review

- small number of eligible trials

Bonovas S et al., 2016 [1].

Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis.

Fragestellung

to determine whether biologic agents affect the risk of infection or malignancy in adults with IBD.

Methodik

Population:

- adults (>90% of participants older than the age of 18 years) with IBD

Intervention/Komparator:

- Biologic agents approved for treatment of adults with IBD (ie, adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, natalizumab, or vedolizumab)

Endpunkte:

- infectious AEs and malignancies

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Scopus, Cochrane IBD Group Specialized Trials Register, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, and ClinicalTrials.gov through March 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 49 randomized placebo-controlled studies comprising 14,590 participants

Qualität der Studien:

- The RoB assessment indicated low RoB in 14 of the studies (29%), which had short durations (median, 6 weeks) and reported high rates of complete follow-up without other threats to validity. Thirty-two trials (65%) were rated as high risk, whereas the remaining three (6%) were of unclear risk

Studienergebnisse:

- Synthesis of the evidence indicated that patients treated with biologics had a moderate increase in risk of any infection (odds ratio [OR], 1.19; 95% confidence interval [CI], 1.10–1.29) and a significant increase in risk of opportunistic infections (OR, 1.90; 95% CI, 1.21–3.01).
 - Risk of serious infections was not increased in patients treated with biologics.
 - On the contrary, biologics appeared to significantly reduce risk of serious infections in studies with low risk of bias (OR, 0.56; 95% CI, 0.35–0.90).
 - No increased risk of malignancy with use of biologic agents, but data were insufficient in terms of exposure and follow-up times.
 - None of the indirect comparisons, either among the individual agents or between the anti-tumour necrosis factor and anti-integrin classes, reached significance for any of the outcomes analyzed.
- The subgroup analyses demonstrated similar effect estimates by condition (UC; CD)

Anmerkung/Fazit der Autoren

On the basis of a systematic review and meta-analysis, biologic agents increase the risk of opportunistic infections in patients with IBD, but not the risk of serious infections. It is necessary to continue to monitor the comparative and long-term safety profiles of these drugs.

Kommentare zum Review

- See also: Wheat et al. 2017 [34].

Singh S et al., 2018 [29].

Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis.

Fragestellung

To assess comparative efficacy and safety of different therapies as first-line (biologic-naive) and second-line (prior exposure to anti-tumour necrosis factor (TNF)-a) agents for moderate-severe UC, through a systematic review and network meta-analysis (...)

Methodik

Population:

- Patients: adults (age >18 years) with moderate to severe ulcerative colitis who were either treatment-naive (first-line) or previously exposed to anti-TNF agents (second-line)

Intervention:

- biologic therapy with anti-TNF agents (infliximab, adalimumab, golimumab) and anti-integrin agents (vedolizumab) or small molecules like janus kinase inhibitors (tofacitinib)

Komparator:

- another biologic agent, small molecule or placebo

Endpunkte:

- induction of clinical remission (ulcerative colitis: Mayo Clinic Score ≤2 with no individual subscore of >1) and mucosal healing

Recherche/Suchzeitraum:

- through May 31, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Using grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) approach.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs of first-line agents (in biologic-naïve patients)
- 4 of second-line agents (in patients with prior anti-TNF exposure), in patients with moderate-severe ulcerative colitis

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- First-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis
 - In biologic-naïve patients (12 trials, no head-to-head comparisons), infliximab and vedolizumab were ranked highest for induction of clinical remission (infliximab: odds ratio [OR], 4.10 [95% confidence intervals [CI], 2.58-6.52]; SUCRA, 0.85; vedolizumab:SUCRA, 0.82) and mucosal healing (infliximab:SUCRA, 0.91; vedolizumab: SUCRA, 0.81) (moderate QoE).
- Second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis
 - In patients with prior anti-TNF exposure (4 trials, no head-to-head comparisons), tofacitinib was ranked highest for induction of clinical remission (OR, 11.88 [2.32-60.89]; SUCRA, 0.96) and mucosal healing (moderate QoE). Differences in trial design limited comparability of trials of maintenance therapy for efficacy. Vedolizumab was ranked safest in terms of serious adverse events (SUCRA, 0.91), and infection (SUCRA, 0.75) in maintenance trials.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Infliximab and vedolizumab are ranked highest as first-line agents, and tofacitinib is ranked highest as second-line agent, for induction of remission and mucosal healing in patients with moderate-severe UC, based on indirect comparisons. Head-to-head trials are warranted to inform clinical decision-making with greater confidence.

Pachos P et al., 2018 [26].

Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to assess the efficacy and safety of tofacitinib and its impact on quality of life in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis.

Intervention:

- oral systemic corticosteroids (prednisone/prednisolone) or compounds/formulations with low systemic bioavailability (budesonide, budesonide MMX, and beclomethasone dipropionate)

Komparator:

- placebo, or against each other

Endpunkte:

- AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, EMBASE, the Cochrane Library, clinical trial registries, regulatory authorities' websites and major conference proceedings, through March 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 trials including 5689 IBD patients

Qualität der Studien:

- The RoB assessment indicated low RoB in two studies (6%), which had short duration and reported high rates of complete follow-up without other threats to validity. 21 trials (68%) were rated as high-risk, while RoB was unclear for the remaining eight (26%).

Studienergebnisse:

- Budesonide MMX was associated with significantly fewer corticosteroid-related AEs than oral systemic corticosteroids [odds ratio (OR): 0.25, 95% confidence interval (CI): 0.13–0.49] and beclomethasone (OR: 0.35, 95% CI: 0.13–1.00), but not significantly fewer AEs than budesonide; it performed equally good with placebo.
- By contrast, the occurrence of serious AEs, and treatment discontinuations due to AEs, did not differ between the comparator treatments.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis synthesized data from a large number of RCTs and brings new evidence into the field with practical implications. Budesonide MMX has an advantage over oral systemic steroids and beclomethasone dipropionate for corticosteroid-related AEs (non-serious and not leading to drug withdrawal), and possibly a slight unconfirmed advantage over standard budesonide for these AEs. This knowledge together with other important considerations, such as treatments' comparative efficacy and cost, will assist patients and physicians to make evidence-based decisions that align with their values, preferences, and tolerance of risks and benefits.

Kommentare zum Review

- majority of the trials included in our meta-analysis were judged to be at high or unclear RoB
- many studies were registration trials for regulatory purposes; as such, they have enrolled selective IBD populations (e.g. elderly and high-risk patients are under-represented)
- limitations of network meta-analysis should be acknowledged

Mocko P et al., 2017 [21].

Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.

Fragestellung

To compare the safety profile of biologic drugs in patients with IBD.

Methodik

Population:

- patients with IBD

Intervention/Komparator:

- biologic drugs (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, or certolizumab pegol)

Endpunkte:

- AEs, serious AEs (SAEs), infections, serious infections, and AEs leading to discontinuation

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and CENTRAL databases, up to 22 August 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Sixteen studies (seven concerning patients with UC, and nine concerning patients with CD)

Qualität der Studien:

- The methodological quality of the included RCTs was evaluated as having a high risk of bias, particularly in the case of the “Incomplete outcome data (attrition bias)” domain. In five RCTs we observed an unclear risk of bias related to the “Allocation concealment (selection bias)” domain. The probability of bias in other domains was considered to be low.

Studienergebnisse:

- In the case of the midterm follow-up, it was possible to conduct the NMA for assessing the relative safety profile of certolizumab pegol and infliximab, and in the case of the long-term follow-up, of infliximab, adalimumab, golimumab, and vedolizumab.
- There were no significant differences in the rate of adverse events in patients treated with all analyzed biologic drugs for IBD.
- The analysis of probability for being the safest treatment showed that infliximab was the best option in most analysed endpoints both in mid-term and in long-term follow-ups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of our NMA revealed no statistically significant differences in the safety profile between the analysed biologic drugs (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, and certolizumab pegol) in the treatment of patients with IBD both in mid-term and long-term follow-

ups. Further studies should be performed to confirm our findings, including head-to-head comparisons between these drugs.

Kommentare zum Review

- Mixed Population: no subgroup analyses regarding typ or severity of IBD.

3.4 Leitlinien

Kucharzik T et al., 2019 [15,16]

German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)

Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). August 2019.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Recommendations for diagnosis and treatment of ulcerative colitis.

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:

- Die systematische Recherche nach Literatur schließt an die Vorgängerversion an und wurde in der Zeit vom 28.01.2019 bis zum 18.02.2019 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche durchgeführt. Es wurden 206 Suchtreffer aus Medline erzielt.

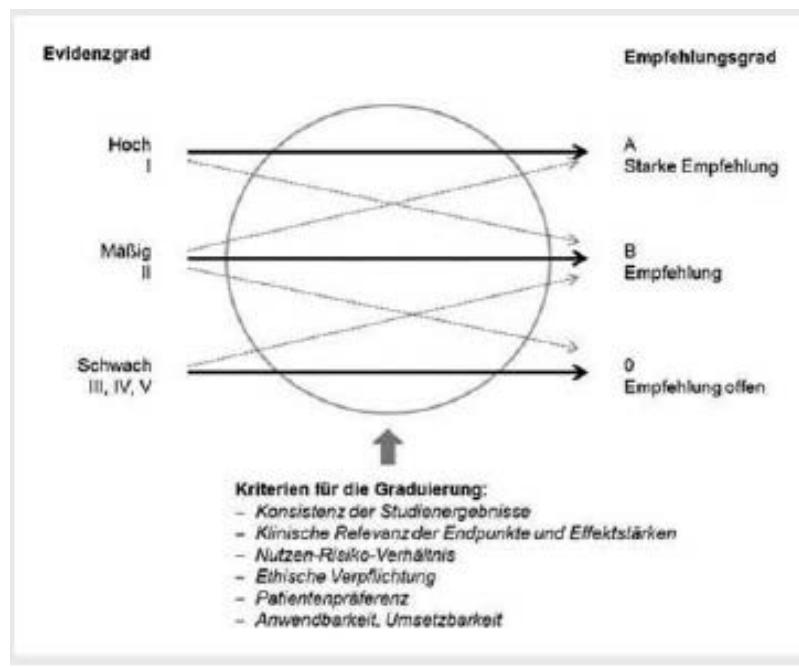
LoE/GoR

► Tab.3 Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3)	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	offen	kann

► Tab.4 Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75 – 95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75
Kein Konsens	< 50



► Abb.2 Schema der Empfehlungsgraduierung.

Sonstige methodische Hinweise

- Die neue S3-Leitlinie Colitis stellt aktuelle und evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung der Colitis ulcerosa zur Verfügung. Sie ist eine Aktualisierung der zuletzt 2018 aktualisierten Leitlinie.

Empfehlungen

Remissionserhaltung bei primär unkomplizierter Colitis ulcerosa

EMPFEHLUNG 3.20

Möglichkeiten zur stufenweisen remissionserhaltenden Therapieeskalation sind eine Dosisescalation einer oralen/rektalen Kombinationstherapie mit Aminosalizylaten (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A), eine anti-TNF-Therapie (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A), eine Therapie mit Vedolizumab (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A) oder eine Therapie mit Thiopurinen (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B).

Starker Konsens

Hintergrundinformation: Kommt es unter einer remissionserhaltenden Therapie zu einem erneuten Schub, sollen die Möglichkeiten zur Therapieeskalation überprüft werden. Obwohl die Zahl verfügbarer medikamentöser Therapien bei Colitis ulcerosa gestiegen ist und die Möglichkeit der Kombinationstherapie für gewisse Präparate vorliegt, ist die Zahl der effektiven Therapien weiterhin limitiert, sodass die verfügbaren Therapien in einer optimalen Dosierung und optimalen Dosierungsintervallen angewendet werden sollten. Neben einer Dosisescalation einer bestehenden Therapie mit Aminosalizylaten stellen Therapien mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab inkl. Dosis-/Intervallanpassungen weitere Möglichkeiten der Eskalation dar. Bei der Wahl der jeweiligen Eskalationsstrategie sollten die bisherigen Therapien, eventuelle Unverträglichkeiten und Komorbiditäten berücksichtigt werden. Es gibt jedoch weder Vergleichsstudien zwischen einer Immunsuppression und einer definierten (optimierten) Basistherapie, noch zwischen den einzelnen Substanzgruppen und es fehlen formale Eskalationsstudien. Mangels direkter Vergleichsstudien ist die wirksamste Therapiestrategie nicht klar. Bezuglich ausführlicher Informationen zum Einsatz von Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab sei auf das Kapitel Remissionserhalt bei kompliziertem Verlauf der Colitis ulcerosa (Empfehlungen 3.33– 3.34) verwiesen.

Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/ Schwere Colitis ulcerosa

- Konventionelle Therapie

EMPFEHLUNG 3.23

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

Patienten mit einem schweren akuten Schub sollten eine Thromboseprophylaxe erhalten.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.25

Zur Beurteilung des Ansprechens der systemischen Steroidtherapie sollten das klinische Bild und objektivierbare Parameter herangezogen werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrundinformation: Steroide stellen in dieser Situation seit Mitte des letzten Jahrhunderts die Standardtherapie dar [83, 312–316]. Basierend auf mehreren Studien wird eine Dosis von 1mg Prednisolon /kg KG/ Tag empfohlen, höhere Dosierungen bringen keinen zusätzlichen Nutzen [317]. Eine Therapiedauer unter drei Wochen ist mit einer erhöhten Rückfallquote assoziiert, weiter gelten Dosierungen unter 15mg Prednisolon/Tag als ineffektiv [312]. 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. (...) Es ist entscheidend, dass bei einem Nichtansprechen frühzeitig (nach etwa drei Tagen) eine Therapieskalation 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 wurden [318–321]. (...)

Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie

EMPFEHLUNG 3.26 (MODIFIZIERT 2019)

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 TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Im Fall von Infliximab sollte vorzugsweise eine Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B). Bei der Therapieent-

scheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Konsens

EMPFEHLUNG 3.27

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, die 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

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

Hintergrundinformation: 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 [349, 350]. Allerdings zeigte fast die Hälfte der Patienten in dieser Studie später einen steroidabhängigen Krankheitsverlauf. Für die TNF-Antikörper wurde ein klarer Nutzen bei Patienten mit steroidabhängigem Krankheitsverlauf mit dem Erreichen einer steroidfreien Remission gezeigt, die zum Studienbeginn Steroide einnahmen (s. Kommentare zu Empfehlung 3.29) [351–354]. 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. 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, sodass diese letztlich der individuellen klinischen Einschätzung unterliegt.

(...) Die Schwierigkeit bleibt jedoch ein Ansprechen bzw. ein Nichtansprechen auf eine Therapie zu beurteilen und rechtzeitig auch die Entscheidung für oder gegen ein operatives Vorgehen zu treffen. (...)

EMPFEHLUNG 3.29 (MODIFIZIERT 2019)

Nach Ansprechen auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren kann eine Therapie mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0) eingeleitet werden. Bei Ansprechen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern soll diese Therapie zur Remissionserhaltung fortgesetzt werden (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A). Bei Ansprechen auf eine Therapie mit Tofacitinib sollte diese Therapie weiter fortgesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B).

Starker Konsens

Hintergrundinformation: Aufgrund der hohen Kolektomierate bei Patienten, die wegen eines steroidrefraktären Verlaufs eine Therapie mit Cyclosporin oder Tacrolimus erhielten, empfiehlt sich selbst bei 5-ASA-naiven Patienten die Durchführung einer remissionserhaltenden Therapie [364, 371, 401, 402]. Da Calcineurininhibitoren aufgrund der Nebenwirkungsralten nach spätestens 6 Monaten abgesetzt werden sollten, sollten zur Remissionserhaltung andere Substanzen wie beispielsweise Thiopurine eingesetzt werden. Retrospektive Analysen belegen, dass Thiopurine das Risiko einer Kolektomie nach Induktion mit Ciclosporin reduzieren [373, 402]. Insbesondere bei thiopurin-naiven Patienten empfiehlt sich ein überlappender Therapiebeginn mit Thiopurinen, sobald ein Ansprechen bzw. eine Remission mit einem Calcineurininhibitor erreicht wurde. Nach einer intravenösen Remissionsinduktion mit Ciclosporin kann eine überbrückende Therapie mit oralem CsA bis zur Erreichung des therapeutischen Effekts von Azathioprin durchgeführt werden. Neuerdings wird bei Patienten, die einen azathioprinrefraktären Verlauf aufweisen, nach erfolgreicher Remissionsinduktion mit Calcineurininhibitoren auch eine Erhaltungstherapie mit Vedolizumab vorgeschlagen [403]. Die remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern nach entsprechender Remissionsinduktion wird unter der Empfehlung 3.33 ausführlich diskutiert. Die remissionserhaltende Therapie mit Tofacitinib wurde in der OCTAVE-Sustain-Studie untersucht [380]. Darin wurden Patienten aus der OCTAVE-1- und der OCTAVE-2-Studie mit Ansprechen auf Tofacitinib eingeschlossen. Die Remissionsrate betrug 34,3% zu Woche 52 bei Patienten in der 5-mg-Gruppe und 40,6% in der 10-mg-Gruppe versus 11,1% in der Plazebogruppe ($p<0,001$ für beide Vergleiche mit Plazebo). Studien zur Sicherheit von Tofacitinib in der Langzeittherapie zeigen vergleichbare Nebenwirkungen zwischen Tofacitinib und Plazebo mit Ausnahme einer numerischen Erhöhung der Rate an Herpes-Zoster-Infektionen bei den Patienten, die 5mg Tofacitinib zweimal täglich erhielt (2,1; 95%-KI, 0,4–6,0) und statistisch höher bei den Patienten, die 10mg zweimal täglich erhielt (IR, 6,6; 95%-KI, 3,2–12,2) im Vergleich zu Plazebo (IR, 1,0, 95%-KI, 0,0–5,4) [404]. Die STIKO empfiehlt daher eine Immunisierung mit dem neuen Herpes-Zoster-Totimpfstoff (Shingrix®) bei CU-Patienten ab einem Alter von 50 Jahren. In einem kürzlich veröffentlichten Rote-Hand-Brief wurde darauf hingewiesen, dass in einer derzeit laufenden klinischen Prüfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die Tofacitinib 10mg zweimal täglich erhalten, ein erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Gesamt mortalität beobachtet wurde. Die Studie umfasste Patienten mit RA im Alter ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Bei dieser klinischen Prüfung war die Gesamtinzidenz von Lungenembolien im Studienarm mit Tofacitinib 10mg zweimal täglich im Vergleich zum Kontrollarm der Studie um das Fünffache erhöht. Patienten, die Tofacitinib erhalten, sollten daher ungeachtet des jeweiligen Anwendungsgebiets auf Zeichen und Symptome von Lungenembolie überwacht werden. Verschreibende Ärzte sollten die in der Fachinformation für Tofacitinib zugelassene Dosis der Erhaltungstherapie beachten, die für das Anwendungsgebiet CU 5mg zweimal täglich beträgt, sowie weitere Sicherheitsempfehlungen der EMA.

Colitis ulcerosa mit steroidabhängigem Verlauf

EMPFEHLUNG 3.30 (MODIFIZIERT 2019)

Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2) oder TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2)) mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) oder mit Tofacitinib (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrundinformation: Die Wirksamkeit von Thiopurinen, TNF-Antikörpern, Vedolizumab und Tofacitinib bei der steroidabhängigen Verlaufsform einer Colitis ulcerosa wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Steroidabhängigkeit kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden. Die Wahl des Therapeutikums ist u.a. abhängig von der Aktivität der Erkrankung, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten, dem potenziellen Nebenwirkungsprofil, dem klinischen Remissionsdruck, den Kosten sowie dem Patientenwunsch und letztlich der persönlichen Erfahrung in der Anwendung der entsprechenden Substanz. (...)

Colitis ulcerosa mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen

EMPFEHLUNG 3.31 (MODIFIZIERT 2019)

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Thiopurinen ansprechen, sollten mit TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. in Kombination mit Thiopurinen (Evidenzgrad 2), mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) oder mit Tofacitinib (Evidenzgrad 2)) behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrundinformation: Nach Ausschluss infektiöser Komplikationen sollte bei Versagen einer immunsuppressiven Therapie eine Behandlung mit Biologika erfolgen, sofern diesbezüglich keine Kontraindikationen vorliegen. Grundsätzlich kann eine Therapie mit Integrin-Antikörpern auch schon vor einem Einsatz mit TNF-Antikörpern erfolgen. Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Vedolizumab wurden sämtlich in Studien zur Behandlung der CU bei Patienten, die refraktär auf Thiopurine sind, untersucht. (...)

Es liegen nur wenige Daten zur Wirkung einer zweiten anti TNF-Substanz nach Versagen einer anti-TNF-Therapie vor. Bezuglich 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 die OCTAVE-1- und die 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 wurden mit Thiopurinen vorbehandelt. (...) 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. Neben einigen Fallserien, die den Einsatz von Tacrolimus bei CU unterstützen [249, 416], gibt es keine kontrollierten klinischen Studien zu dieser Therapie bei Patienten mit Versagen einer immunsuppressiven Therapie. Mit den Patienten sollten die Vorteile und Risiken einer kombinierten immunsuppressiven Therapie auch im Vergleich zur Option einer operativen Therapie kritisch besprochen werden. Das Vorgehen bei

Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa und nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen wird unter der Empfehlung 3.31 besprochen.

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

EMPFEHLUNG 3.32 (MODIFIZIERT 2019)

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

Starker Konsens

Hintergrundinformation: 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 können durch den sogenannten „fecal loss“ applizierte Antikörper über den Darm verloren gehen und eine Dosiserhöhung notwendig sein [388]. 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 damit eine rasche Remissionsinduktion zu erwarten ist. Bei geringradiger Entzündungsaktivität mit geringerem Remissionstruck 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 verbunden [417], sodass dazu 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 Metaanalyse 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% [417]. 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-Antikörper [408]. In einer deutschen Kohortenstudie waren 25% der Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn nach 14 Wochen in klinischer Remission [418]. Daten zur Wirkung von TNF-Antikörpern nach primärem Therapieversagen von Vedolizumab liegen zurzeit nicht vor. In der OCTAVE-1- und der OCTAVE-2-Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenem Therapieversagen auf TNF-Antikörper eingeschlossen. Ca. 50% der Patienten in den OCTAVE-Studien wurden mit TNF-Antikörpern vorbehandelt [380]. (...) 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 einer TNF-Antikörper-Therapie kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden. Da es sich bei den Patienten mit primärem oder sekundärem Therapiever sagen 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

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

EMPFEHLUNG 3.34 (MODIFIZIERT 2019)

Bei Patienten, die auf eine remissionsinduzierende Therapie mit TNF-Antikörpern ansprechen, ist eine remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern mit oder ohne Thiopurinen sinnvoll.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Vedolizumab ansprechen, ist eine Remissionserhaltung mit Vedolizumab sinnvoll.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Bei Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit Tofacitinib sollte diese Therapie weiter fortgesetzt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.35

Methotrexat, Ciclosporin und Tacrolimus sollten zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa nur in Ausnahmesituationen eingesetzt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.36 (MODIFIZIERT 2019)

Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung zur Dauer einer Remissionserhaltung mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern, Tofacitinib und Vedolizumab gemacht werden. Eine langfristige Fortsetzung der Remissionserhaltung wird aber häufig notwendig sein.

Expertenkonsens, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.38

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 Calcineurininhibitoren sollen regelmäßig Spiegelbestimmungen durchgeführt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Gionchetti P et al., 2017 [14]

Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD)

Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) has prepared clinical practice guidelines to help physicians prescribe corticosteroids and immunosuppressive drugs for these patients.

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:

- Literature search was performed by each expert before the meeting held in Bologna e by Authors between 2013 and 2016 in order to include articles published until September 2016. For literature search, PubMed, Embase and the Cochrane database were used.

LoE/GoR

- the 2011 version of the “Levels of evidence” of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine was used.

Recommendations

3.1.1. Severe ulcerative colitis

Statement 4

Patients with severe active UC of any extent should be admitted to hospital for intensive treatment [LE: 5; GR: D]. Patients are best cared for jointly by a gastroenterologist and a surgeon, who should assess the possibility of surgery at admission and daily thereafter [LE: 5; GR: D].

Statement 5

Intravenous corticosteroids are the mainstay of therapy for severe acute UC [LE: 1b; GR: B]. Type of steroid and optimal daily dose have not been formally investigated. Treatment with methylprednisolone (0.75–1 mg/kg daily) or hydrocortisone (100 mg q.i.d.) seems to be equally effective [LE: 5; GR: D]. Different modalities of intravenous administration (continuous infusion or bolus) are equally effective [LE: 1b; GR: A].

Statement 6

Improvement in severe UC should be assessed by a combination of clinical, biochemical and radiological tests [LE: 2b; GR: B]. Patients with severe acute UC who do not improve within 3–5 days of intensive medical therapy should be either referred for surgery or offered second-line therapies [LE: 2b; GR: B]. Second-line therapy with either cyclosporine [LE: 1b; GR: B] or infliximab [LE: 1b; GR: B] is appropriate. Failure to improve within 4–7 days from starting second-line treatment is an indication for surgery [LE: 5; GR: D].

(...)

3.1.2.2. Extensive ulcerative colitis.**Statement 8**

Traditional oral corticosteroids are highly effective in the treatment of extensive mild to moderate active UC, but given the high risk of side effects, should be used as second-line therapy (after failure of oral plus topical mesalazine) or for prompt relief of symptoms [LE: 1b; GR: A]. Oral BDP, alone or combined with oral mesalazine, is more effective than mesalazine alone [LE: 1b; GR: A].

- Remission: maintenance with immunosuppressive therapies

3.2.1. Azathioprine and mercaptopurine**Statement 9**

Thiopurines are recommended for patients with steroid-dependent UC [LE: 1a; GR: A] and for patients in whom cyclosporine was used to induce remission [LE: 3; GR: C].

Thiopurines can also be considered as a treatment for a severe attack of UC in patients responding to intensive intravenous steroids for the induction of remission [LE: 5; GR: D].

In thiopurine-naïve patients responding to infliximab for the induction of remission, azathioprine or mercaptopurine can be considered an alternative to infliximab for maintenance of remission [LE: 5; GR: D].

Thiopurines are an option in patients who have experienced early or frequent relapses while taking mesalazine at optimal dose or who are intolerant to mesalazine [LE: 5; GR: D]. Addition or continuation of oral mesalazine is recommended but special attention must be given to the possible occurrence of myelotoxicity [LE: 5; GR: D].

The switch to mercaptopurine may be considered in UC patients with azathioprine intolerance [LE: 3; GR: C].

Thiopurines can be given for at least 5 years [LE: 5; GR: D].

3.2.2. Methotrexate**Statement 10**

Methotrexate is not indicated in the maintenance of remission in patients with steroid-dependent chronic active UC [LE: 1b; GR: B].

NICE, 2019 [24] & [4].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Ulcerative colitis Management in adults, children and young people.

Leitlinienorganisation/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;
- 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:

- 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 [22]
 - 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 [25]
 - 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 [23]
 - 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.
 - 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]
- Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]

Maintaining remission in people with ulcerative colitis

All extents of disease

- Consider oral azathioprine[6] 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]

Feuerstein JD et al., 2020 [8] & Singh S et al., 2020[28].

American Gastroenterological Association (AGA)

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

Leitlinienorganisation/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.

- 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: 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 3 of 12, March 2020)
am 31.03.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] this term only
3	colitis:ti,ab,kw NEAR/3 (ulcerosa OR ulcerative):ti,ab,kw
4	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Mar 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 31.03.2020

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative/therapy[mh]
2	inflammatory bowel disease/therapy[mh:noexp]
3	inflammatory bowel disease/drug therapy[mh:noexp]
4	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
5	(inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti])
6	((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 ((#4 OR #5) AND #6))
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment

	outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab)))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analy*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))))
9	(#8) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 31.03.2020

#	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 ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al.** Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(10):1385-1397.
2. **Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S.** Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(4):454-465.
3. **Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S.** Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(2):239-251.
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** CADTH Canadian drug expert committee recommendation: Infliximab biosimilar (Renflexis) [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2018. [Zugriff: 03.04.2020]. (Common drug review). URL: <https://www.cadth.ca/infliximab-20>.
5. **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.
6. **Damiao A, de Azevedo MFC, Carlos AS, Wada MY, Silva TVM, Feitosa FC.** Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2019;25(9):1142-1157.
7. **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>.
8. **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S.** AGA Clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450-1461.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III; Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten; zuletzt geändert am 15. Februar 2019 [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-520/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2019-02-15.pdf.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung; Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V vom 17. November 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3132/2017-11-17_AM-RL-IX_Infliximab_G1S1_BAnz.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 08.01.2015 - Vedolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-125/2015-01-08_Geltende-Fassung_Vedolizumab_D-122%20.pdf.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21.02.2019 - Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-380/2019-02-21_Geltende-Fassung_Tofacitinib-nAWG_D-374.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL); Zweiter Teil - Zuordnung der Heilmittel zur Indikation (Heilmittelkatalog); zuletzt geändert am 21. September 2017 [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01.pdf.
14. **Gionchetti P, Rizzello F, Annese V, Armuzzi A, Biancone L, Castiglione F, et al.** Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2017;49(6):604-617.
15. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreja A, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. AWMF-Registernummer 021/009. 28.11.2019 (Addendum). Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-009.html>.
16. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreja A, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Leitlinienreport der aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. AWMF-Registernummer 021-009. 28.11.2019 (Addendum). Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-009.html>.
17. **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.

18. **LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK.** The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(9):Cd008655. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008655.pub3>.
19. **Ma C, Lee JK, Mitra AR, Teriaky A, Choudhary D, Nguyen TM, et al.** Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(1):5-23.
20. **Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN.** Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(1):3-13.
21. **Mocko P, Kawalec P, Pilc A.** Safety profile of biologic drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2017;37(1):25-37.
22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Infliximab, adalimumab and golimumab, for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 03.04.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 329). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/chapter/1-Guidance#>.
23. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 03.04.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 547). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/chapter/1-Recommendations>.
24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ulcerative colitis: management [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 03.04.2020]. (NICE guideline; Band NG 130). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>.
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 03.04.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 342). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/chapter/1-Guidance>.
26. **Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E, et al.** Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2018;31(5):572-582.
27. **Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme O, Athanasiadou E, Tsapas A.** Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(11-12):1174-1185.
28. **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.
29. **Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH.** Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(2):162-175.

30. **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.
31. **Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK.** Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(5):Cd000478. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000478.pub4>.
32. **Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK.** Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(4):Cd000543. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub4>.
33. **Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK.** Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(5):Cd000544. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub4>.
34. **Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B.** Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):52.
35. **Yang C, Huang J, Huang X, Huang S, Cheng J, Liao W, et al.** Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-tumour necrosis factor alpha agents: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018;12(9):1042-1052.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020-B-222

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

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.

Was ist der Behandlungsstandard in der 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“?

Die derzeit gültige Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa (CU), die zuletzt 2019 aktualisiert wurde, beschreibt in verschiedenen Empfehlungen die Behandlungsstandards bei diesen Patientengruppen¹.

Bei Therapieversagen auf eine konventionelle Therapie unterscheiden wir zwischen einem steroidabhängigem und einem steroidrefraktären Verlauf. Bezuglich der Therapie der steroidabhängigen Form der Colitis ulcerosa wird in der aktuellen CU-Leitlinie aufgeführt:

Empfehlung 3.30: „Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2) oder TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2)), mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) oder mit Tofacitinib (Evidenzgrad 2) behandelt werden. (Empfehlungsgrad B, starker Konsens)“.

Empfehlung 3.26: „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 TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Im Fall von Infliximab sollte vorzugsweise eine Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B). Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens)“.

Bezuglich der Patientengruppe, die eine sehr schwere Krankheitsaktivität aufweist (fulminanter Verlauf), führt die Leitlinie in der Empfehlung 3.27 aus: „Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, die 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)“.

Bei Therapieversagen auf eine Therapie mit einem TNF-Antikörper wird in der Leitlinie empfohlen:

Empfehlung 3.32: „Patienten mit primärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2,

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

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.

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

Eine bisher nicht in der Leitlinie aufgeführte Therapieoption, die aber seit 2019 auch in Deutschland zugelassen und erstattungsfähig ist und die mutmaßlich in die für 2020 geplante Aktualisierung der Leitlinie Einzug halten wird, ist Ustekinumab. Ustekinumab wird sowohl bei der steroidabhängigen als auch bei der steroidrefraktären Verlaufsform der Erkrankung eingesetzt. In der aktualisierten Leitlinie wird Ustekinumab vermutlich bei den Empfehlungen 3.30, 3.26 und 3.32 mit aufgeführt werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder auf ein oder auf mehrere Biologika unzureichend angesprochen haben oder eine Kontraindikation aufweisen“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die Reihenfolge, in der die Substanzen in den Leitlinien-Empfehlungen aufgeführt sind, keine empfohlene Rangfolge bzw. Priorisierung darstellt. Da es bis auf die jüngst publizierte VARSITY-Studie², die Adalimumab mit Vedolizumab bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa in einer randomisierten Studie miteinander vergleicht, keine Head-to-Head Studien mit jeweiligem Vergleich der Einzelsubstanzen gibt, ist eine klare Priorisierung in der Rangfolge nicht möglich. Selbst die VARSITY-Studie erlaubt als Einzelstudie nicht die Empfehlung einer klaren Rangfolge, da Teilergebnisse der Studie keine eindeutige Aussage zulassen.

Allgemeingültige Kriterien für unterschiedliche Therapieentscheidungen, welche die Therapieoptionen bei Versagen auf die konventionelle Therapie oder auf ein oder auf mehrere Biologika determinieren, gibt es bisher nicht. Vor der Etablierung klarer Kriterien müssen weitere Studienergebnisse abgewartet werden.

Die Kriterien, die bei der Wahl der entsprechenden Biologika verwendet werden, sind individuell und umfassen die persönliche Erfahrung mit den jeweiligen Medikamenten, die Ergebnisse von Netzwerk-Metaanalysen, die unterschiedliche Substanzen in verschiedenen Krankheitsstadien miteinander vergleichen^{3,4}, das Alter und Vorerkrankungen/Komorbiditäten der Patienten (z. B. Tumorerkrankungen, opportunistische Infekte, Herzinsuffizienz), die vermutete Latenz bis zum Wirkbeginn, potentielle Nebenwirkungen oder vorheriges Versagen anderer Therapien, der zu erwartende Wirkverlust über die Zeit sowie ein möglicher Schwangerschaftswunsch.

Eine Sondersituation stellt die fulminant verlaufende Colitis ulcerosa dar. Bei Versagen der konventionellen Therapie mit steroidrefraktärem Verlauf einer fulminanten CU würden diese Patienten entweder mit Cyclosporin/Tacrolimus i.v. oder mit Infliximab behandelt.

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

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.

Ist eine Aufteilung der Patienten, die auf eine erstmalige Biologika Therapie unzureichend bzw. auf mehrere Biologika Therapien unzureichend angesprochen haben, sinnvoll?

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

Eine Aufteilung der Patienten, die auf eine erstmalige Biologika-Therapie bzw. auf mehrere Biologika-Therapien unzureichend angesprochen haben, ergibt hinsichtlich der Stratifizierung der Therapieoptionen derzeit wenig Sinn. Die Gruppe der Patienten, die kein oder ein unzureichendes Ansprechen auf mehrere Biologika-Therapien hat, beschreibt grundsätzlich ein Patientenkollektiv, das aufgrund des Verlaufs als besonders kompliziert bzw. therapierefraktär angesehen werden muss. Auch diese Patienten werden mit den gleichen Biologika behandelt, wie diejenigen, die nur inkomplett auf ein Biologika angesprochen haben. Andere medikamentöse Therapieoptionen stehen dieser Patientengruppe derzeit nicht zur Verfügung. In der klinischen Praxis würde man sich bei den auf mehrere Biologika refraktären Patienten häufig – wie auch in der Leitlinie aufgeführt – für eine Proktokolektomie entscheiden.

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

Literatur

1. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. [August 2019 - AWMF-Registriernummer: 021-009]. Z Gastroenterol 2019;57:1321-1405.
2. 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.
3. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:454-465.
4. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:162-175.