

## **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-348 (Ozanimod )**

**Stand: Januar 2021**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO

### Ozanimod

#### 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 Arzneimittelanwendungen 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"><li>- 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</li><li>- 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</li></ul> <p>Verfahren nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)</li><li>- Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019)</li></ul> <p>Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 17.11.2017)</li></ul> <p>Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V:</p> <p>Heilmittel-Richtlinie/2.Teil Heilmittelkatalog: 4 Sonstige Erkrankungen: vorrangige Heilmittel: Bindegewebsmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)</p>

<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>
<b>II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</b>	
<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet</b>
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Ozanimod Zeposia®	<u>erwartetes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Ozanimod 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.
<b>Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren</b>	
Infliximab L04AB02 generisch z.B. REMICADE®	<p>[...] <u>Colitis ulcerosa</u>            Remicade [oder Remsimab®; Inflectra®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.</p> <p>...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]</p>
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p>[...] <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]</p>
Golimumab L04AB04 Simponi®	<p>[...] <u>Colitis ulcerosa (CU)</u>            Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.  „Therapieansprechen:“</p>

	<p>Den verfügbaren Daten zufolge wird ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d. h. nach 4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.</p> <p>[Stand Fl: Feb 19]</p>
<b>Integrininhibitor</b>	
Vedolizumab L04AA33 ENTYVIO®	<p>Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF <math>\alpha</math>)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</p> <p>„Therapieansprechen.“</p> <p>Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.</p> <p>[Stand Fl: Feb 19]</p>
<b>JAK-Inhibitor</b>	
Tofacitinib L04AA29 Xelianz®	<p>Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>[Stand Fl: Januar 2020]</p>
<b>Interleukin-Inhibitor</b>	
Ustekinumab L04AC05. Stelara®	<p>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.</p> <p>[Stand Fl: Februar 2020]</p>
<b>5- Aminosalicylsäuren</b>	
Mesalazin A07EC02 generisch z.B. Asacol Tab.	<p>Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa.</li> <li>• Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs.</li> </ul> <p>[Stand Fl: Jan 19]</p>
Sulfasalazin A07EC01 Colo-Pleon® Tabl.	<p>Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa [...]</p> <p>[Stand Fl: März 16]</p>
Olsalazin A07EC03 Dipentum® Tabl.	<p>Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa.</p> <p>Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa.</p> <p>[...][Stand Fl: Sept 14]</p>

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 z.B. Budenofalk® Rektalschaum	(topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist. [Stand Fl: Mai 17]
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	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). [...]

z.B. Prednisolon acis Tab.	<u>Gastroenterologie/Hepatologie:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Methylprednisolon H02AB04 generisch z.B. Methylprednisolon JENAPHARM®	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa,
Betamethason A07EA04 generisch z.B. Betnesol Rektal-Instillation	(topisch) Linksseitige Colitis ulcerosa im unteren Darmbereich

Quellen: AMIS Datenbank, Fachinformationen

## Abteilung Fachberatung Medizin

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

**Vorgang: 2020-B-348 (Ozanimod)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 17. Dezember 2020

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	10
3.3 Systematische Reviews.....	12
3.4 Leitlinien.....	30
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	48
Referenzen .....	50

## 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 laut AWG: 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.

Indikation Evidenzsynopse: 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 (CU)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.11.2020 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 1211 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 27 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### 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

Arzneimittel und sonstige Produkte	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
22. Darmflora-Regulantien, einschließlich Stoffwechselprodukte, Zellen, Zellteile und Hydrolysate von bakteriellen Mikroorganismen enthaltende Präparate  - ausgenommen E. coli 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]

---

#### 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)

### 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, 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

#### 4 Sonstige Erkrankungen

Indikation		Ziel der Physikalischen Therapie	Heilmittelverordnung im Regelfall	
Diagnosengruppe	Leitsymptomatik: Funktionelle/strukturelle Schädigung		A. vorrangige Heilmittel	Verordnungsmengen je Diagnose weitere Hinweise
<b>S01</b> <b>Störung der Dickdammfunktion</b> z. B. - neurogene Darmlähmungen bei ZNS-Erkrankungen/ Rückenmarkserkrankungen - Colon irritable - Colitis ulcerosa - M. Crohn - Megakolon	<b>a</b> 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	<b>Erst-VO:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• bis zu 8xVO</li></ul> <b>Folge-VO:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• bis zu 8xVO</li></ul> <b>Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• bis zu 12 Einheiten</li></ul> <b>Frequenzempfehlung:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• mind. 2x wöchentlich</li></ul>

### 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

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, 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 (TNFα)-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 $\alpha$ )-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)

#### **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.

## 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:

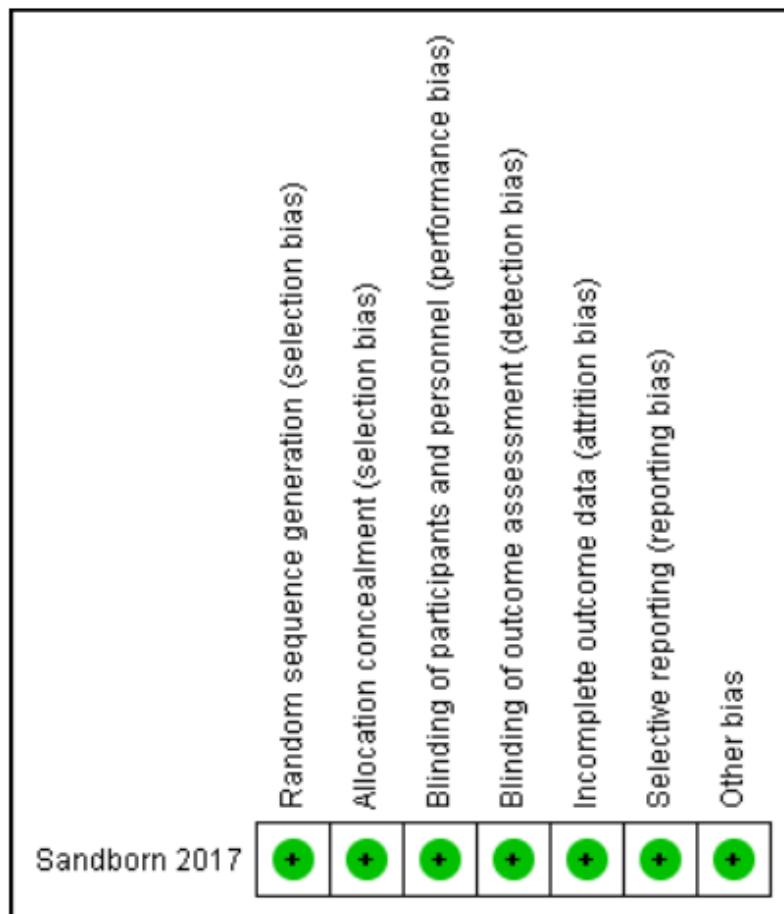
- 1 study

### Charakteristika der Population:

- XXX

### Qualität der Studien:

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



### Studienergebnisse:

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

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

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

### Fazit der Autoren

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

### Kommentare zum Review

## 3.3 Systematische Reviews

---

### Singh S et al., 2020 [27].

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 $\alpha$  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 $\alpha$  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.

## 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.

## Kommentare zum Review

---

### 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.

#### Methodik

##### Population:

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

##### Intervention:

- IFX as rescue therapy

##### Komparator:

- Not mentioned (see results)

##### Endpunkte:

- primary outcome: 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

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Forty-one cohorts (n = 2158 cases)

- 5 RCTs, 30 retrospective and 6 prospective observational cohorts
- Of the 5 RCT populations, 3 reported on IFX vs placebo and 2 reported on IFX vs cyclosporine
- Only the IFX-treated arms from these RCTs were extracted for this review. Additional data were obtained from 12 studies by correspondence

#### Qualität der Studien:

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

#### Studienergebnisse:

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

#### **Fazit der Autoren**

In conclusion, IFX 5-mg/kg multiple-dose induction is effective as medical salvage therapy for ASUC. Although our data do not presently demonstrate the superiority of dose intensification over standard induction, it remains to be seen whether a dose-intensified strategy can further reduce the risk of colectomy when applied uniformly to all patients. However, this approach risks overtreating patients who are destined for a favorable outcome at the expense of increased costs and potential morbidity. Prospective RCTs comparing dose-intensified with standard-dose therapy in ASUC are both planned<sup>71</sup> 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.

#### *Kommentare zum Review*

---

#### **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 healing<sup>27</sup> 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.

#### **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.

#### *Kommentare zum Review*

---

#### **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

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

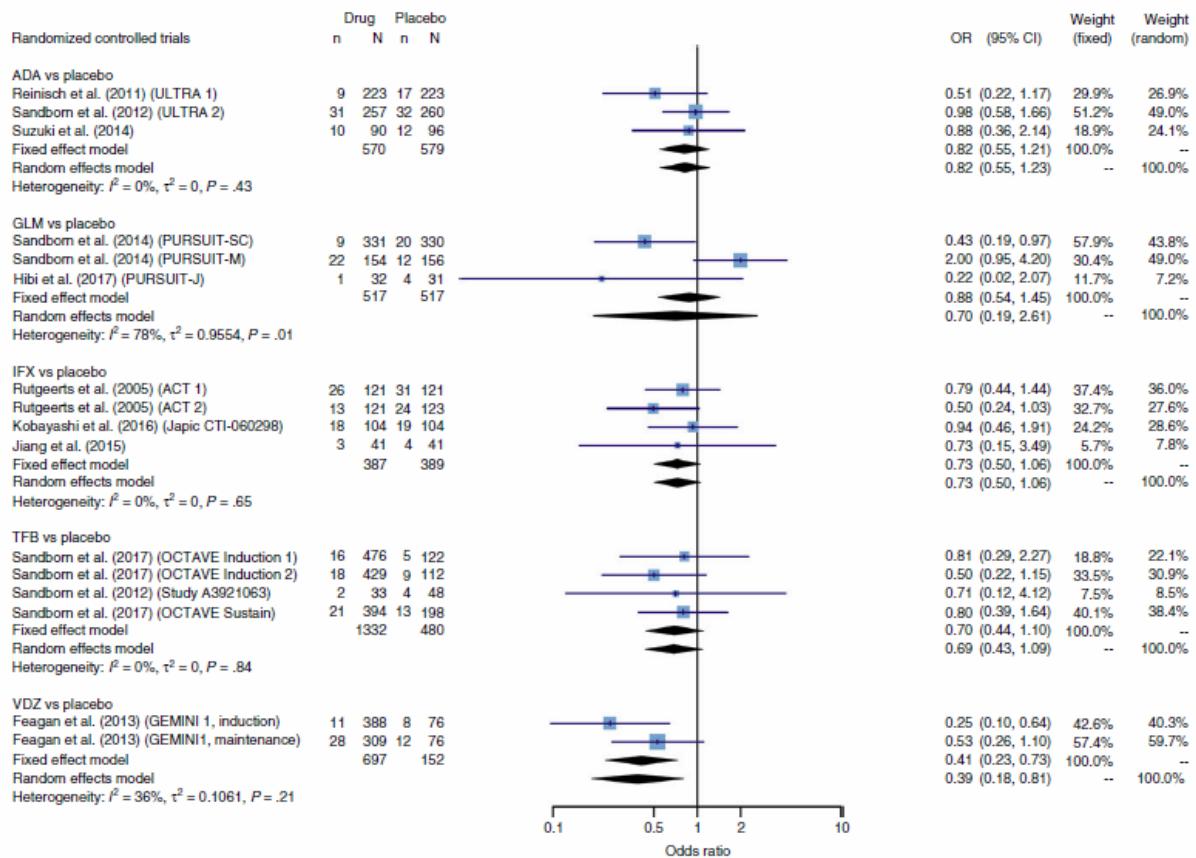
- 15 randomised, double-blind, placebo-controlled trials (n = 3130)
- There were no head-to-head trials

Qualität der Studien:

- The assessment of the RCTs, using the Cochrane Collaboration's tool, revealed low RoB across the induction trials and high RoB in the whole group of maintenance studies

Studienergebnisse:

- All treatments are superior to placebo.
- Indirect treatment comparisons showed that infliximab is better than adalimumab (OR: 2.01, 95% CI: 1.36-2.98) and golimumab (1.67, 1.08-2.59) in clinical response, better than adalimumab (2.10, 1.21-3.64) in clinical remission, and better than adalimumab (1.87, 1.26-2.79) and golimumab (1.75, 1.13-2.73) in mucosal healing.
- No indirect comparisons between tofacitinib and biologics reached statistical significance.
- Nine studies (n = 1776) contributed maintenance data showing that all treatments have higher clinical efficacy than placebo.
- Safety analyses indicated no increased rates of adverse events for the treatments under evaluation (except for infliximab), while vedolizumab may have an advantage regarding the occurrence of serious adverse events.



**FIGURE 5** Serious adverse events in moderate-to-severe ulcerative colitis: forest plot. ADA, adalimumab; GLM, golimumab; IFX, infliximab; OR, odds ratio; TFB, tofakinib; VDZ, vedolizumab

## 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 pharmacoeconomic 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

## Bonovas S al., 2018 [3].

Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis.

## Fragestellung

This study assessed corticosteroids' comparative harm using network meta-analysis.

## Methodik

### Population:

- adult patients (>90% of participants over the age of 18 years) with IBD (either CD or UC)

### 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.

## 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

---

#### **Pachos P et al., 2018 [24].**

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.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with moderate-to-severe ulcerative colitis

##### Intervention:

- Tofacitinib

##### Komparator:

- placebo or any active comparator

##### Endpunkte:

- clinical remission (primary); clinical response, mucosal healing, and symptomatic and endoscopic remission, AEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, the Cochrane Library and gray literature for articles published up to May 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane and GRADE approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- three trials with 1220 participants

## Charakteristika der Population:

**Table 1** Studies and participants' baseline characteristics

Study (NCT number)	Interventions	Number of patients	Age, years	Males, %	Disease duration, years	Disease severity, Mayo score	% of patients with extensive colitis/ Pancolitis at baseline	% of anti- TNF naïve patients	% of patients with concomitant treatment with corticosteroids
Sandborn 2012 (00787202) [24]	Tofacitinib 10 mg Placebo	33 48	43.2±12.8 42.5±14.7	64 48	10.9±6.6 8.87±5.4	8±1.7 8.2±1.6	42 43	70 69	58 27
OCTAVE 1 (01465763) [23]	Tofacitinib 10 mg Placebo	476 122	41.3±14.1 41.8±15.3	58 63	6.5 (0.3- 42.5) 6 (0.5- 36.2)	9.0±1.4 9.1±1.4	53.1 54.1	53.4 53.3	45 47.5
OCTAVE 2 (01458951) [23]	Tofacitinib 10 mg Placebo	429 112	41.1±13.5 40.4±13.2	60 49	6 (0.4- 39.4) 6.2 (0.4- 27.9)	9.0±1.5 8.9±1.5	49.3 50.5	54.5 58	46.2 49.1

Data are mean±SD or median (range) unless otherwise indicated

NCT, ClinicalTrials.gov registry number; TNF, tumor necrosis factor

## Qualität der Studien:

- Phase 3 studies were methodologically rigorous with low attrition rates, ranging from 3.3-13.4%, and were deemed to have a low risk of bias. The phase 2 study was deemed to have a high risk of bias because of the high attrition rate (27.1%) in the placebo arm.

## Studienergebnisse:

- Compared with placebo, tofacitinib was effective in inducing clinical remission (odds ratio [OR] 3.84, 95% confidence interval [CI] 2.29- 6.44, I<sub>2</sub>:41%, GRADE: moderate)
- Clinical response (OR 2.95, 95%CI 2.21-3.95, I<sub>2</sub>:0%, GRADE: high)
- Mucosal healing (OR 2.70, 95%CI 1.81-4.03, I<sub>2</sub>:0%, GRADE: high).
- Tofacitinib was effective in both anti-TNF-naïve and -experienced patients.
- Tofacitinib had a favorable effect on quality of life.
- There were no significant differences in the safety profile in terms of the incidence of any or serious adverse events compared to placebo.
- The risk for infections was increased (OR 1.51, 95%CI 1.05-2.19, I<sub>2</sub>:0%, GRADE: moderate), but the incidence of serious infections did not differ between tofacitinib and placebo.

### Subgroup analysis based on prior exposure to anti-tumor necrosis factor (TNF):

**Table 3** Subgroup analysis based on prior anti-TNF exposure

Outcome	Subgroup	Number of studies	Tofacitinib		Placebo		Odds ratio, 95%CI, I <sup>2</sup>
			Events	Total	Events	Total	
Clinical Remission*	Anti-TNF naïve	2	99	417	13	104	2.20, 1.18-4.10, 0%
	Anti-TNF experienced	2	60	488	1	130	12.15, 2.38-62.07, 0%
Clinical Response†	Anti-TNF naïve	3	328	512	57	131	2.32, 1.57-3.43, 0%
	Anti-TNF experienced	3	272	526	34	143	3.43, 2.25-5.22, 48%
Mucosal healing‡	Anti-TNF naïve	2	159	417	24	104	2.06, 1.25-3.40, 0%
	Anti-TNF experienced	2	112	488	8	130	4.53, 2.15-9.56, 0%

\*Clinical remission: Total Mayo score of ≤2 points, with individual subscores ≤1 point and a rectal bleeding subscore of 0

†Clinical response: Decrease from induction study baseline in Mayo score of at least 3 points and at least 30%, with an accompanying decrease in the rectal bleeding subscore of at least 1 point or an absolute rectal bleeding subscore ≤1

‡Mucosal healing: Endoscopic subscore ≤1

CI, confidence interval; TNF, tumor necrosis factor

### Fazit der Autoren

In conclusion, tofacitinib is effective in inducing remission in patients with moderate-to-severe active UC. Its convenience of administration, acceptable tolerability profile and favorable effect on important patient outcomes support its use. Further research is warranted to assess its long-term efficacy and safety profile.

---

### Singh S et al., 2018 [26].

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-naïve) 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-naïve (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 (tocilizumab)

#### 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.

**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.

*Kommentare zum Review*

---

**Mao EJ et al., 2017 [18].**

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

### Charakteristika der Population:

Table 1 | Characteristics of included studies

Author	Year	Treatment	Follow-up (in weeks)	Total number (treatment)	Total number (placebo)	Number on IMM (treatment)	Number on steroids (treatment)	Number hospitalised (treatment)	Number Surgery (treatment)	Number hospitalised (placebo)	Number Surgery (placebo)
Crohn's disease											
Rutgeerts	2004	Infliximab	54	385	188	102	196	90	11	71	14
Lichtenstein*	2005	Infliximab	54	139	143	N.A.	N.A.	19	3	45	18
Feagan	2008	Adalimumab	56	517	261	233	225	43	3	40	10
Feagan	2008	Vedolizumab	104	127	58	0	N.A.	N.A.	6	N.A.	6
Panes	2013	Azathioprine	76	68	63	0	47	11	1	5	1
Ulcerative colitis											
Sandborn	2009	Infliximab	54	484	244	227	269	97	46	98	36
Feagan	2014	Adalimumab	52	480	483	181	287	58	19	87	24

IBD, inflammatory bowel diseases; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; IMM, immunomodulator.

\* Fistulising Crohn's disease.

### Qualität der Studien:

- All the studies except one were deemed to be high quality studies.

### Studienergebnisse:

- Ulcerative colitis:
  - Direct treatment comparisons on hospitalisation and surgery:

Hospitalisation: This analysis included two trials (1 each IFX and ADA) that consisted of 727 patients receiving placebo and 964 receiving active treatment. The pooled proportions of hospitalisation with placebo and anti-TNF medications were 0.23 and 0.15 respectively. In a random-effects model, anti-TNF biologics were associated with a lower odds of hospitalisation compared to placebo (OR 0.57, 95% CI 0.43–0.76) with statistical significance individually for infliximab and adalimumab. However, there was significant heterogeneity between the trials.

Surgery: The same two trials were eligible for inclusion in an analysis of rates of surgery. Pooled proportion of patients undergoing colectomy was 0.06 with anti-TNF biological use and 0.07 for placebo. In a random effects model, anti-TNF biological use was associated with a lower rate of surgery (OR 0.69, 95% CI 0.49–0.97) with a statistically significant reduction for IFX (OR 0.61, 95% CI 0.38–0.97) but not adalimumab (OR 0.79, 95% CI 0.43–1.46).

- Bayesian network meta-analysis was performed to compare efficacy of infliximab against adalimumab: No differences between the two treatments were observed in the rates of UC-related hospitalisation (OR 1.67, 95% CrI 0.42–6.88). The rates of colectomy were also comparable for adalimumab compared to infliximab (OR 1.28, 95% CrI 0.29–5.85). Similar results were noted in a sensitivity analysis using a random effects model with an uninformative prior. In a fixed-effect model, adalimumab was associated with a higher likelihood of surgery compared to infliximab (OR 1.67, 95% CrI 1.01–2.75) with a 98% probability of superiority of infliximab over adalimumab.

Treatment rankings analysis demonstrated the probability of infliximab being the best treatment for reducing hospitalisation and surgery to be 85.85% and 66.49% respectively.

### Fazit der Autoren

In conclusion, we demonstrate that anti-TNF biologics were associated with a statistically significant and meaningful reduction in hospitalisation and surgery in CD and UC. For these outcomes, we observed no difference between infliximab and adalimumab though the available data points were few. We did not note a statistically significant reduction in surgery or hospitalisation among those with Crohn's disease treated with vedolizumab or azathioprine 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-tumor 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)

## 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

---

### Mocko P et al., 2016 [19].

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.

### 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

---

**Feuerstein JD et al., 2020 [8] & Singh S et al., 2020 [25].**

American Gastroenterological Association (AGA)

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

### Fragestellung

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

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### LoE/GoR

- GRADE approach

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

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

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

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

## Recommendations

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

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

---

### 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.

#### **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.

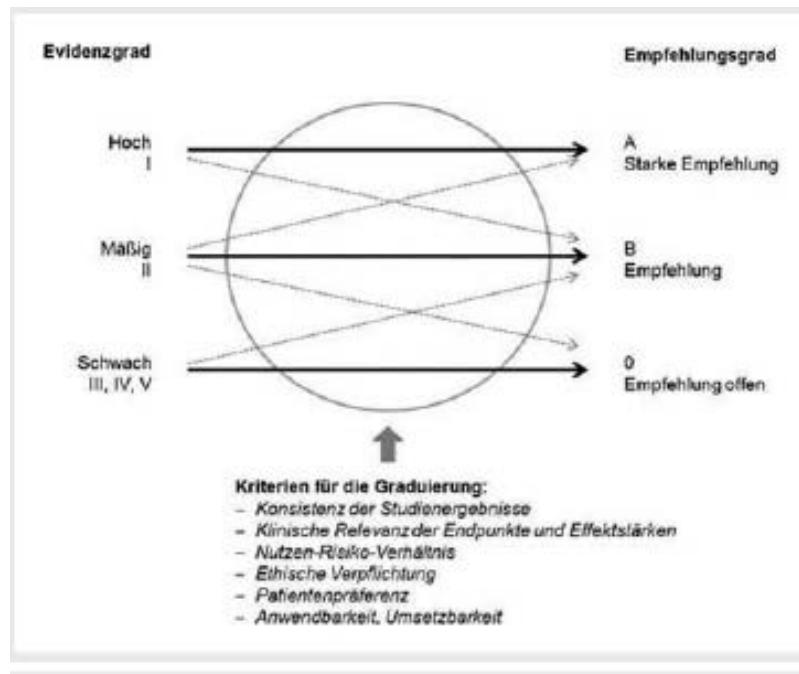
## LoE/GoR

► 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 Nebenwirkungsrraten 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 Plazebo Gruppe ( $p<0,001$  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 Gesamtmortalität 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 Therapieversagen auf einen TNF-Antikörper grundsätzlich um eine sehr kranke und häufig „austerapierte“ 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*

---

**NICE, 2019 [22].** (siehe auch CADTH 2019 [4])

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Ulcerative colitis Management in adults, children and young people.

#### Fragestellung

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

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- 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 [20]
    - 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 [23]
  - 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 [21]
  - Tofacitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults when conventional therapy or a biological agent cannot be tolerated or the disease has responded inadequately or lost response to treatment. It is recommended only if the company provides tofacitinib with the discount agreed in the commercial arrangement.

### Treating acute severe ulcerative colitis: all extents of disease

The multidisciplinary team

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

### Step 1 therapy

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis (either a first presentation or an inflammatory exacerbation):
  - offer intravenous corticosteroids to induce remission and

- assess the likelihood that the person will need surgery. [2013]
  - Consider intravenous ciclosporin or surgery for people:
    - who cannot tolerate or who decline intravenous corticosteroids or
    - for whom treatment with intravenous corticosteroids is contraindicated.
- Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]

### Step 2 therapy

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

### Maintaining remission in people with ulcerative colitis

#### All extents of disease

- Consider oral azathioprine[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]

---

**Lamb CA et al., 2019 [17].**

*British Society of Gastroenterology (BSG)*

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

### Fragestellung

Management of inflammatory bowel disease in adults over 16 years.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;

- 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%).

---

**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.

## 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].

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 17.11.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Colitis, Ulcerative"]
2	[mh "Inflammatory Bowel Diseases"[mj]]
3	colitis:ti,ab,kw NEAR/3 (ulcerosa OR ulcerative):ti,ab,kw
4	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti,ab,kw
5	{OR #1-#4}
	#5 with Cochrane Library publication date from Nov 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 17.11.2020

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative/therapy[mh]
2	"inflammatory bowel diseases/therapy"[mh:noexp]
3	"inflammatory bowel diseases/drug therapy"[mh:noexp]
4	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
5	(inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti])
6	(#4 OR #5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (((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 analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab)))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
9	((#8) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.11.2020

#	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 ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])))
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.e1310.
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).** Infliximab biosimilar (Renflexis); CADTH Canadian drug expert committee recommendation [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2019. [Zugriff: 18.11.2020]. (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. **Damião 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: 18.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-520/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung\\_2019-02-15.pdf](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: 18.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3132/2017-11-17\\_AM-RL-IX\\_Infliximab\\_G1S1\\_BAnz.pdf](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: 18.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-125/2015-01-08\\_Geltende-Fassung\\_Vedolizumab\\_D-122%20.pdf](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: 18.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-380/2019-02-21\\_Geltende-Fassung\\_Tofacitinib-nAWG\\_D-374.pdf](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: 18.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL\\_2017-09-21\\_iK-2018-01-01.pdf](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.** Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa; aktualisierte S3-Leitlinie 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: 18.11.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-009.html>.
16. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreja A, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa; Leitlinienreport der aktualisierte S3-Leitlinie 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: 18.11.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/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. **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.
19. **Moćko P, Kawalec P, Pilc A.** Safety profile of biologic drugs in the therapy of ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2016;36(8):870-879.
20. **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: 18.11.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 329). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/chapter/1-Guidance>.

21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 18.11.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 547). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/chapter/1-Recommendations>.
22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ulcerative colitis: management [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 18.11.2020]. (NICE guideline; Band NG 130). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>.
23. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 18.11.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 342). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/chapter/1-Guidance>.
24. **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.
25. **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.
26. **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.
27. **Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ.** First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18(10):2179-2191.e2176.

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

- keine fristgerecht eingegangen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO