



**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: 2021-B-227 Vedolizumab

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-227 (Vedolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 19. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	13
Referenzen.....	15

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSG	British Society of Gastroenterology
CU	Colitis ulcerosa
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FMT	Fäkaler Mikrobiomtransfer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HR	Hazard Ratio
IPAA	Ileoanale Pouchanlage
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PDAI	Perianal Disease Activity Index
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VSL	Arzneimittel mit den Bakterien <i>Lactobacillus gasseri</i> und <i>Bifidobacterium longum</i>
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Pouchitis, die auf antibiotische Therapie entweder unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen und die sich einer Proktokolektomie und ileoanaler Pouch-Anlage zur Behandlung der Colitis ulcerosa unterzogen hatten. [Kurz: Chronische, Antibiotika-refraktäre Pouchitis]

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Pouchitis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.06.2021 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 259 Referenzen. 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 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

3.4 Leitlinien

Kucharzik T et al., 2020 [1,2].

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

Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa; aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Colitis ulcerosa; Leitlinienreport zur aktualisierte S3-Leitlinie

Zielsetzung

„Ziel der Leitlinie soll sein, in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Die Behandlung besonders schwerer oder komplizierter Fälle, wie sie in Spezialambulanzen und spezialisierten Praxen erfolgt, kann durch diese Leitlinie nicht vollständig abgebildet werden.“

„Patientenzielgruppe sind Patienten mit Colitis ulcerosa jeden Alters.“

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: Letzte Aktualisierung September 2019 (siehe „Sonstige methodische Hinweise“)

Recherche/Suchzeitraum:

- 8. Februar 2019 bis 8. Januar 2020 in der Medline-Datenbank (schließt an die Vorgängerversion an)

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011

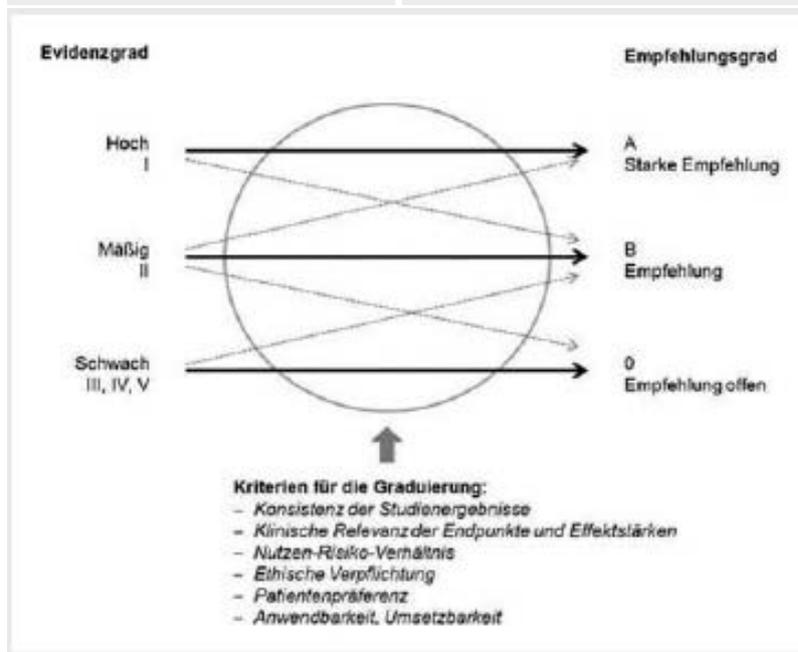
GoR

► **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

- Es handelt sich um eine „Living Guideline“, die fortlaufend aktualisiert wird.
- Die Überprüfung 2021 auf Basis einer systematischen Literaturrecherche (nicht weiter beschrieben) ergab keine Notwendigkeit für eine Überarbeitung.
- Die nächste Überprüfung ist Anfang 2022 vorgesehen.

Empfehlungen

5.2 Pouchitis

EMPFEHLUNG 5.2.3

Als Primärtherapie der akuten Pouchitis sollen Ciprofloxacin oder Metronidazol eingesetzt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Bei Versagen der Monotherapie kann auch eine Kombination eingesetzt werden. Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Antibiotikarefraktäre Verlaufsformen sollten mit oralem oder lokalem Budesonid behandelt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Weitere Therapieoptionen können unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab oder Calcineurininhibitoren sein.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Hintergrund

[...]

Bei antibiotikarefraktärer Pouchitis kann ein Versuch mit topischem Budesonid unternommen werden [684]. Die lokale Budesonidtherapie ist der lokalen Gabe von Metronidazol gleichwertig, scheint aber etwas besser verträglich zu sein [685].

Eine Behandlung mit TNF-Antagonisten und/oder Immunsuppressiva ist möglich. In einem kürzlich erschienenen Review wurden 19 Publikationen mit insgesamt 192 Patienten diesbezüglich ausgewertet [686]. Indikationen für eine Anti-TNF-Therapie waren antibiotikarefraktäre Verlaufsformen, fistulierende Verläufe und inflammatorische, stenosierende Pouchitisformen. Basierend auf den 3 größten eingeschlossenen Studien (n = 87), erreichte die Therapie mit Infliximab ein kombiniertes partielles und komplettes Ansprechen von 84–88 % nach 6–10 Wochen und von 45–58 % nach 52 Wochen [686].

In einer retrospektiven kanadischen Studie wurde der Verlauf von 152 Patienten mit einer therapieresistenten Pouchitis analysiert. 42 davon wurden mit Infliximab behandelt. Das Post-Induktionsansprechen wurde in 74 % der Fälle erreicht und ein anhaltendes Ansprechen in 62,6 % der Fälle. Der mittlere PDAI und das CRP zeigten unter der Therapie einen statistisch signifikanten Rückgang [687].

Der Effekt von Adalimumab konnte in einer Fallserie an 48 Patienten gezeigt werden. In ihr betrug das kombinierte partielle und komplette Ansprechen 71 % und 54 % nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 8 bzw. 25 Wochen [688]. Bei Patienten mit einer therapierefraktären Pouchitis und einem Infliximab-Therapieversagen konnte zu Woche 52 in 50 % der Fälle durch eine Adalimumab-Zweitlinientherapie ein permanentes Ileostoma verhindert werden [689].

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Vedolizumab, Ustekinumab oder Calcineurininhibitoren, wobei die Studien dazu bei einer akuten, antibiotikarefraktären Pouchitis durchgeführt wurden und es sich um retrospektive Daten und Fallserien mit heterogenen Patientenkollektiven handelt [672, 690–692].

EMPFEHLUNG 5.2.4

Bei einer häufig rekurrenden oder einer chronischen Pouchitis sollte intermittierend eine Monotherapie oder eine kombinierte antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin und/oder Metronidazol eingesetzt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Antibiotikarefraktäre Verlaufsformen sollten mit oralem oder lokalem Budesonid behandelt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Rifaximin, Calcineurininhibitoren oder Alicaforsen.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Hintergrund

[...]

In einem kürzlichen Review wurde der Stellenwert der verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen für die chronische Pouchitis nach IPAA bei CU untersucht [672]. Darin wurden 21 Manuskripte eingeschlossen. Es zeigte sich, dass Antibiotika in 74 % eine Remission (95 %-KI: 56–93 %), ($P < 0,001$) erreichen können. TNF-Antikörper erreichten Remissionsraten von 53 % (95 %-KI: 30–76 %), ($P < 0,001$). Die Therapie mit Steroiden, Bismuth, Elementardiät oder Tacrolimus erreichte ebenfalls eine, allerdings nicht signifikante, Remission. Zur lokalen Therapie mit Tacrolimus-Suppositorien gibt es Einzelfallberichte. Die Datenlage zum Effekt einer FMT bei Pouchitis ist für eine Empfehlung noch unzureichend und konnte keine Remissionsinduktion zeigen [693, 694].

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Rifaximin, Calcineurininhibitoren oder Alicaforsen [672, 686, 690–692, 695–698]. Zu der Bakterienformulierung VSL # 3 liegen ältere Studien vor, die eine Wirksamkeit in der Behandlung der Pouchitis gezeigt haben. Eine gepoolte Analyse von 2 Studien (76 Teilnehmer) legt nahe, dass VSL # 3 wirksamer als Placebo für die Aufrechterhaltung der Remission ist [699–701]. 85 % (34/40) der Patienten konnten mit VSL # 3 ihre Remission über 9–12 Monate aufrechterhalten, im Gegensatz zu der Placebogruppe, in der dies nur bei 3 % (1/36) der Fall war (RR 20,24; 95 %-KI 4,28–95,81). Eine GRADE-Analyse zeigte aber, dass, aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen die Evidenzstärke dieser Daten gering ist [675]. Inwieweit das derzeit verfügbare Präparat in der Zusammensetzung dem in den oben genannten klinischen Studien verwendeten Präparat entspricht, ist unklar.

[...]

[672] Segal JP, Ding NS, Worley G et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 581–592

[675] Singh S, Stroud AM, Holubar SD et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD001176 [684] Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1231–1236

[685] Sambuelli A, Boerr L, Negreira S et al. Budesonide enema in pouchitis – a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 27–34

[686] Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of Biologics in Pouchitis: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 647–654

- [687] Kelly OB, Rosenberg M, Tyler AD et al. Infliximab to Treat Refractory Inflammation After Pelvic Pouch Surgery for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 410–417
- [688] Li Y, Lopez R, Queener E et al. Adalimumab therapy in Crohn’s disease of the ileal pouch. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2232–2239
- [689] Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 756–758
- [690] Mir F, Yousef MH, Partyka EK et al. Successful treatment of chronic refractory pouchitis with vedolizumab. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1517–1518
- [691] Tran-Minh ML, Allez M, Gornet JM. Successful Treatment With Ustekinumab for Chronic Refractory Pouchitis. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1156
- [692] Winter TA, Dalton HR, Merrett MN et al. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and “pouchitis”. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 701–704
- [693] Fang S, Kraft CS, Dhere T et al. Successful treatment of chronic Pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 1093–1094
- [694] Schmid M, Frick JS, Malek N et al. Successful treatment of pouchitis with Vedolizumab, but not fecal microbiota transfer (FMT), after proctocolectomy in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 597–598
- [695] Miner P, Wedel M, Bane B et al. An enema formulation of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule-1, in the treatment of chronic, unremitting pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 281–286
- [696] Shen B, Remzi FH, Lopez AR et al. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 26
- [697] Greuter T, Biedermann L, Rogler G et al. Alicaforsen, an antisense inhibitor of ICAM-1, as treatment for chronic refractory pouchitis after proctocolectomy: A case series. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 97–104
- [698] Shen B, Remzi FH, Lavery IC et al. Administration of adalimumab in the treatment of Crohn’s disease of the ileal pouch. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 519–526
- [699] Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001176
- [700] Mimura T, Rizzello F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–114
- [701] Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–309

Lamb CA et al., 2019 [3].

British Society of Gastroenterology (BSG)

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

Zielsetzung

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:

- Medline and EMBASE in March 2017, updated in March 2018

LoE/GoR
GRADE

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Angabe, wie die GRADE zugrundeliegende Risk of Bias-Bewertung erfolgte.

Empfehlungen

3.14.3 Treatment of chronic pouchitis

Statement 24. We suggest that chronic pouchitis may be treated with a combination of antibiotics (ciprofloxacin, metronidazole, tinidazole, rifaximin), oral budesonide or oral beclomethasone (GRADE: weak recommendation, very low-quality evidence. Agreement: 85.7%).

Chronic pouchitis or chronic refractory pouchitis is defined as occurring when patients with pouchitis remain symptomatic despite 4 weeks' treatment with antibiotics. Patients who fail to respond to 2 weeks of an antibiotic, or relapse rapidly after stopping, can be treated with a combination of antibiotics for 4 weeks. Ciprofloxacin plus rifaximin and ciprofloxacin plus tinidazole have been shown to be effective in randomised controlled trials.³⁰¹ Oral budesonide 9 mg and oral beclomethasone dipropionate 10 mg daily given for 8 weeks have also been shown to be effective,^{317 318} and if symptoms worsen on stopping, biologics should be considered rather than continuing long-term steroids. Some antibiotic-dependent patients may require long-term rotating antibiotic therapy, and coliform sensitivity testing may help to choose appropriate agents.³¹⁹ Patients with pre-pouch ileitis (occurring in 6% of patients with pouchitis) represent a high-risk group for chronic refractory pouchitis and should be considered for early escalation to immunomodulatory therapy.³²⁰

3.14.4 Treatment with biologics in chronic refractory pouchitis

Statement 25. Chronic refractory pouchitis not responding to antibiotics or locally-acting corticosteroids should be reassessed to consider other factors, and if excluded, we suggest that patients may be offered biologics (GRADE: weak recommendation, low-quality evidence. Agreement: 90.9%).

Patients developing chronic treatment-refractory pouchitis should be re-evaluated to exclude other causes [...]. A recent systematic review with meta-analysis of the literature regarding the use of anti-TNF therapy for patients with chronic refractory pouchitis has shown moderate to good benefit in eight case series for infliximab and adalimumab therapy with a pooled remission rate of 53%.³⁰¹ A preliminary report of a small double-blind randomised trial of adalimumab for chronic refractory pouchitis showed that six patients on adalimumab all improved, with only two of seven on placebo improving. The

study was too small for statistical significance.³²¹ A series of 20 patients with chronic antibiotic-dependent, or refractory pouchitis showed benefit with vedolizumab therapy. Assessed at 14 weeks, PDAI and Oresland scores improved with 17/19 patients able to stop antibiotic therapy.³²² A small open-label study of 10 patients using tacrolimus enemas (0.08 mg/kg) showed response in nine, and remission in seven.³²³

301 Segal JP, Ding NS, Worley G, et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:581–92.

317 Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1231–6.

318 Gionchetti P, Calabrese C, Calafiore A, et al. Oral beclomethasone dipropionate in chronic refractory pouchitis. *J Crohns Colitis* 2014;8:649–53.

319 McLaughlin SD, Clark SK, Tekkis PP, et al. The bacterial pathogenesis and treatment of pouchitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:335–48.

320 Samaan MA, de Jong D, Sahami S, et al. Incidence and severity of prepouch ileitis: a distinct disease entity or a manifestation of refractory pouchitis? *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:662–8.

321 Kjær MD, Qvist N, Nordgaard-Lassen I, et al. Adalimumab in the treatment of chronic pouchitis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:AB269.

322 Bär F, Kühbacher T, Dietrich NA, et al. Vedolizumab in the treatment of chronic, antibiotic-dependent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:581–7.

323 Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, et al. Topical tacrolimus therapy for antibioticrefractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1166–73.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2021) am 22.07.2021

#	Suchfrage
1	[mh pouchitis]
2	pouchitis OR (pouch NEXT ileitis) OR (ileal pouch*):ti,ab,kw
3	"pelvic ileal pouch" OR "pelvic pouch" OR "ileal pouch*":ti,ab,kw
4	{OR #1-#3
5	#4 with Cochrane Library publication date from July 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.07.2021

#	Suchfrage
1	pouchitis[mh] OR "Colonic Pouches"[mh]
2	Pouchitis[tiab] OR pouches[tiab] OR (pouch[tiab] AND ileitis[tiab]) OR (ileal[tiab] AND pouch*[tiab]) OR "Pouch Disorder"[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) 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

#	Suchfrage
	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]))))
5	((#4) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.07.2021

#	Suchfrage
1	pouchitis[mh] OR "Colonic Pouches"[mh]
2	Pouchitis[tiab] OR pouches[tiab] OR (pouch[tiab] AND ileitis[tiab]) OR (ileal[tiab] AND pouch*[tiab]) OR "Pouch Disorder*[tiab]
3	"Inflammatory Bowel Diseases"[mh] OR "Colitis, Ulcerative"[mh]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	((#5) AND ("2016/07/01"[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]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Colitis ulcerosa; Leitlinienreport zur aktualisierten S3-Leitlinie [online]. e241-e326. 01.12.2020. 2020. [Zugriff: 23.07.2021]. (Z Gastroenterol; Band 2020/12/02). URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009m_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-01.pdf.
2. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, 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. 01.12.2020. Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 23.07.2021]. (Band 2020/12/02). URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009LGI_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-04.pdf.
3. **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.

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

**Vedolizumab
[Chronische, Antibiotika-refraktäre Pouchitis]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

nicht angezeigt

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

Es liegen keine Beschlüsse vor

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vedolizumab <i>Entyvio</i> [®]	Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Pouchitis, die auf antibiotische Therapie entweder unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen und die sich einer Proktokolektomie und ileoanaler Pouch-Anlage zur Behandlung der Colitis ulcerosa unterzogen hatten.
Bisher kein zugelassenes Arzneimittel in dem beschriebenen Anwendungsgebiet.	

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-227

Kontaktdaten

DGVS

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Pouchitis, die auf antibiotische Therapie entweder unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen und die sich einer Proktokolektomie und ileoanaler Pouch-Anlage zur Behandlung der Colitis ulcerosa unterzogen hatten. [Kurz: Chronische, Antibiotika-refraktäre Pouchitis]

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Chronischer, Antibiotika-refraktärer Pouchitis“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Das Risiko für das Auftreten einer akuten Pouchitis nach Proktokolektomie wird in den ersten zwei Jahren nach Operation mit etwa 30% angegeben. Im weiteren Verlauf steigt das Risiko bis auf 50% an. Bei ungefähr 5% der Patienten geht eine Pouchitis in eine chronische Pouchitis über, die durch häufig rekurrende Pouchitisschübe gekennzeichnet ist. Aktuelle Versorgungsdaten zur Pouchitis liegen für Deutschland nicht vor.

Die aktuelle DGVS-Leitlinie, die zuletzt 2021 aktualisiert wurde, beschreibt folgenden Behandlungsstandard bei der antibiotikarefraktären akuten und chronischen Pouchitis ¹:

Empfehlung 5.2.3: Therapie der antibiotikarefraktären akuten Pouchitis

Antibiotikarefraktäre Verlaufsformen der akuten Pouchitis sollten mit oralem oder lokalem Budesonid behandelt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Weitere Therapieoptionen können unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab oder Calcineurininhibitoren.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Empfehlung 5.2.4: Therapie der antibiotikarefraktären chronischen Pouchitis

Antibiotikarefraktäre Verlaufsformen der chronischen Pouchitis sollten mit oralem oder lokalem Budesonid behandelt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Rifaximin, Calcineurininhibitoren oder Alicaforsen.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Bei **antibiotikarefraktärer Pouchitis** kann ein Versuch mit topischem Budesonid unternommen werden [684]. Die lokale Budesonidtherapie ist der lokalen Gabe von Metronidazol gleichwertig, scheint aber etwas besser verträglich zu sein ². Eine Behandlung mit TNF-Antagonisten und/oder Immunsuppressiva ist

möglich. In einem kürzlich erschienenen Review wurden 19 Publikationen mit insgesamt 192 Patienten diesbezüglich ausgewertet³. Indikationen für eine Anti-TNF-Therapie waren antibiotikarefraktäre Verlaufsformen, fistulierende Verläufe und inflammatorische, stenosierende Pouchitisformen. Basierend auf den 3 größten eingeschlossenen Studien (n = 87), erreichte die Therapie mit Infliximab ein kombiniertes partielles und komplettes Ansprechen von 84–88 % nach 6–10 Wochen und von 45–58 % nach 52 Wochen³. In einer retrospektiven kanadischen Studie wurde der Verlauf von 152 Patienten mit einer therapieresistenten Pouchitis analysiert. 42 davon wurden mit Infliximab behandelt. Das Post-Induktionsansprechen wurde in 74 % der Fälle erreicht und ein anhaltendes Ansprechen in 62,6 % der Fälle. Der mittlere PDAI und das CRP zeigten unter der Therapie einen statistisch signifikanten Rückgang⁴. Der Effekt von Adalimumab konnte in einer Fallserie an 48 Patienten gezeigt werden. In ihr betrug das kombinierte partielle und komplette Ansprechen 71 % und 54 % nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 8 bzw. 25 Wochen⁵. Bei Patienten mit einer therapiefraktären Pouchitis und einem Infliximab-Therapieversagen konnte zu Woche 52 in 50 % der Fälle durch eine Adalimumab-Zweitlinientherapie ein permanentes Ileostoma verhindert werden [689]. Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Vedolizumab, Ustekinumab oder Calcineurininhibitoren, wobei die Studien dazu bei einer akuten, antibiotikarefraktären Pouchitis durchgeführt wurden und es sich um retrospektive Daten und Fallserien mit heterogenen Patientenkollektiven handelt⁶⁻⁹.

Für die **chronische antibiotikarefraktäre Pouchitis** gibt es ähnliche Therapieoptionen wie für die akute Pouchitis.

TNF-Antikörper erreichten Remissionsraten von 53 % (95 %-KI: 30–76 %), (P < 0,001). Die Therapie mit Steroiden, Bismuth, Elementardiät oder Tacrolimus erreichte ebenfalls eine, allerdings nicht signifikante, Remission. Zur lokalen Therapie mit Tacrolimus-Suppositorien gibt es Einzelfallberichte. Die Datenlage zum Effekt einer FMT bei Pouchitis ist für eine Empfehlung noch unzureichend und konnte keine Remissionsinduktion zeigen^{10,11}.

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Rifaximin, Calcineurininhibitoren oder Alicaforsen^{3, 6-9, 12}.

Zu der Bakterienformulierung VSL # 3 liegen ältere Studien vor, die eine Wirksamkeit in der Behandlung der Pouchitis gezeigt haben. Eine gepoolte Analyse von 2 Studien (76 Teilnehmer) legt nahe, dass VSL # 3 wirksamer als Placebo für die Aufrechterhaltung der Remission ist^{13, 14}. 85 % (34/40) der Patienten konnten mit VSL # 3 ihre Remission über 9–12 Monate aufrechterhalten, im Gegensatz zu der Placebogruppe, in der dies nur bei 3 % (1/36) der Fall war (RR 20,24; 95 %-KI 4,28–95,81). Eine GRADE-Analyse zeigte aber, dass, aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen die Evidenzstärke dieser Daten gering ist¹⁵. Inwieweit das derzeit verfügbare Präparat in der Zusammensetzung dem in den oben genannten klinischen Studien verwendeten Präparat entspricht, ist unklar.

Letztlich gibt es weder für die akute noch für die chronische antibiotikarefraktäre Pouchitis aufgrund der unzureichenden Datenlage und der lediglich kleinen Fallserien außer einer oralen oder rektalen Therapie mit Budesonid keinen allgemeingültigen Therapiestandard bzw. keine Indikatoren für weitere Therapien. Die Erkrankung wird mit verschiedenen Biologika¹⁶, sowie den übrigen genannten Substanzen im freien Heilversuch und nach individueller Expertise therapiert. Differenzierte Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Chronischer, Antibiotika-refraktärer Pouchitis“ die regelhaft nach Versagen von Budesonid angewendet werden, gibt es demnach nicht.

Literatur:

1. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. Z Gastroenterol 2020;58:e241-e326.
2. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis--a double-blind, double-dummy, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:27-34.
3. Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of Biologics in Pouchitis: A Systematic Review. J Clin Gastroenterol 2015;49:647-54.
4. Kelly OB, Rosenberg M, Tyler AD, et al. Infliximab to Treat Refractory Inflammation After Pelvic Pouch Surgery for Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis 2016;10:410-7.
5. Li Y, Lopez R, Queener E, et al. Adalimumab therapy in Crohn's disease of the ileal pouch. Inflamm Bowel Dis 2012;18:2232-9.

6. Segal JP, Ding NS, Worley G, et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:581-592.
7. Mir F, Yousef MH, Partyka EK, et al. Successful treatment of chronic refractory pouchitis with vedolizumab. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:1517-1518.
8. Tran-Minh ML, Allez M, Gornet JM. Successful Treatment With Ustekinumab for Chronic Refractory Pouchitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:1156.
9. Winter TA, Dalton HR, Merrett MN, et al. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and 'pouchitis'. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:701-4.
10. Schmid M, Frick JS, Malek N, et al. Successful treatment of pouchitis with Vedolizumab, but not fecal microbiota transfer (FMT), after proctocolectomy in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:597-598.
11. Fang S, Kraft CS, Dhere T, et al. Successful treatment of chronic Pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:1093-1094.
12. Greuter T, Biedermann L, Rogler G, et al. Alicaforsen, an antisense inhibitor of ICAM-1, as treatment for chronic refractory pouchitis after proctocolectomy: A case series. *United European Gastroenterol J* 2016;4:97-104.
13. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001176.
14. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.
15. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD001176.
16. Chandan S, Mohan BP, Kumar A, et al. Safety and Efficacy of Biological Therapy in Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:481-491.