



**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-388 Mirikizumab**

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

### Mirikizumab

#### Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa

##### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

*siehe Übersicht II.* Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Patientenindividuell: Operation

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

Escherichia coli:

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

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)
- Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019)
- Filgotinib (Beschlussfassung Mitte Mai 2022)
- Ozanimod (Beschlussfassung Anfang Juni 2022)

Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:

- Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 17.11.2017)

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

**Mirikizumab  
Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

	<p>Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V: Heilmittel-Richtlinie/2.Teil Heilmittelkatalog: 4 Sonstige Erkrankungen: vorrangige Heilmittel: Bindegewebsmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mirikizumab	<p><u>geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u>            „indiziert für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver colitis Ulcerosa“            Mirikizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</p>
<b>Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren</b>	
Infliximab L04AB02 generisch z.B. REMICADE®	<p>[...] <u>Colitis ulcerosa</u>            Remicade [oder Remsima®; Inflectra®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.</p> <p>...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 FI: 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 FI: 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>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Den verfügbaren Daten zufolge wird ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d. h. nach 4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.  
[Stand FI: Feb 19]

### Integrin-Inhibitor

Vedolizumab  
L04AA33  
ENTYVIO®

Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ )-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.  
*„Therapieansprechen:“*  
Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.  
[Stand FI: Feb 19]

### JAK-Inhibitor

Tofacitinib  
L04AA29  
Xelanz®

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.  
[Stand FI: Januar 2020]

Filgotinib  
L04AA45  
Jyseleca®

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.  
[Stand FI: Nov. 2021]

### Interleukin-Inhibitor

Ustekinumab  
L04AC05.  
Stelara®

STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.  
[Stand FI: Februar 2020]

### Weitere

Ozanimod  
L04AA38

Zeposia 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.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Zeposia®	[Stand FI: Nov. 2021]
<b>5- Aminosalicylsäuren</b>	
Mesalazin A07EC02 generisch z.B. Asacol Tab.	Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 zur: <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> [Stand FI: Jan 19]
Sulfasalazin A07EC01 Colo-Pleon® Tabl.	Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa [...] [Stand FI: März 16]
Olsalazin A07EC03 Dipentum® Tabl.	Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa. Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. [...] [Stand FI: Sept 14]
<b>Immunsuppressiva</b>	
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: <p>[...]</p> – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) [Stand FI: Juni 18]
<b>Kortikosteroide</b>	
Budesonid A07EA06 Generisch z.B. Budenofalk® Rektalschaum	(topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist. [Stand FI: Mai 17]
Budesonid A07EA09 Generisch	(systemisch) Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis masig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht. [Stand FI: Feb 18]

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>z.B. Cortiment® Retardtabl.</p>	
<p>Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum</p>	<p>(topisch) Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis. [Stand FI: Dez 17]</p>
<p>Prednison H02A B07 generisch z.B. Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten</p>	<p>Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatology:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)</p>
<p>Prednisolon H02AB06 generisch z.B. Prednisolon acis Tab.</p>	<p>Prednisolon acis ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatology:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)</p>
<p>Methylprednisolon H02AB04 generisch z.B. Methylprednisolon JENAPHARM®</p>	<p>Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa,</p>
<p>Betamethason A07EA04 generisch</p>	<p>(topisch) Linksseitige Colitis ulcerosa im unteren Darmbereich</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. Betnesol Rektal-  
Instillation

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen



## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2021-B-388 (Mirikizumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 7. Dezember 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	9
3.3 Leitlinien.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	46
Referenzen.....	49

## Abkürzungsverzeichnis

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

## 1 Indikation

Indikation laut Anwendungsgebiet: Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Indikation Evidenzsynopse: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.

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

## 2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 18.11.2020 durchgeführt, die folgende am 10.11.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1713 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 21 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Davies SC et al., 2020 [5].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

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

##### Intervention:

- JAK inhibitor

##### Komparator:

- placebo or an active comparator

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

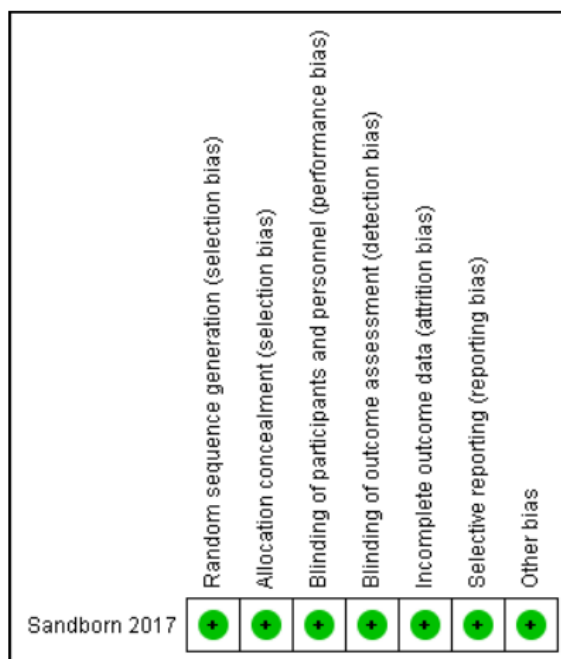
- 1 study

### Charakteristika der Population:

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

### Qualität der Studien:

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



### Studienergebnisse:

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

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

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

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

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

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

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

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

<sup>1</sup> Downgraded two levels due to very serious imprecision (34 events)

<sup>2</sup> Downgraded one level due to serious imprecision (74 events)

### **Fazit der Autoren**

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

### *Kommentare zum Review*

Es liegt ein weiterer SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Taneja et al., 2021 [20]

Fazit der Autoren: In conclusion, our meta-analysis demonstrates that the effectiveness and safety of tofacitinib in moderate-severe UC is consistent with data from OCTAVE clinical trials. Notably, the clinical response rates after induction did not differ among biologic naive versus biologic-experienced patients. While we noted a nonsignificant dose-dependent increase in AEs, no new safety events were observed. Most studies reported short-term efficacy and safety outcomes. Further long-term studies of tofacitinib use in UC are needed to better define the maintenance of efficacy and to identify any late emerging safety signals.



## 3.2 Systematische Reviews

---

### **Singh S et al., 2020 [18].**

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

Network Meta-Analysis:

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

### **Fazit der Autoren**

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

---

### **Choy MC et al., 2019 [3].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

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

##### Intervention:

- IFX as rescue therapy

##### Komparator:

- Not mentioned (see results)

##### Endpunkte:

- primary outcome: colectomy-free survival at 3 months after commencement of IFX therapy
- Secondary outcomes: colectomy-free survival survival at 1 and 12 months, adverse drug events, mortality, and postoperative complications

- In all studies, cases were representative of hospitalized steroid-refractory ASUC, and colectomy was utilized as an objective outcome measure

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach / Newcastle Ottawa Scale

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Forty-one cohorts (n = 2158 cases)
- 5 RCTs, 30 retrospective and 6 prospective observational cohorts
- Of the 5 RCT populations, 3 reported on IFX vs placebo and 2 reported on IFX vs cyclosporine
- Only the IFX-treated arms from these RCTs were extracted for this review. Additional data were obtained from 12 studies by correspondence

#### Qualität der Studien:

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

#### Studienergebnisse:

- Overall colectomy-free survival with infliximab salvage was 79.7% (95% confidence interval [CI], 75.48% to 83.6%) at 3 months and 69.8% (95% CI, 65.7% to 73.7%) at 12 months.
- Colectomy-free survival at 3 months was superior with 5-mg/kg multiple ( $\geq 2$ ) 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.

---

**Damiao A et al., 2019 [4].**

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.

---

#### **Bonovas S et al., 2018 [1].**

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:

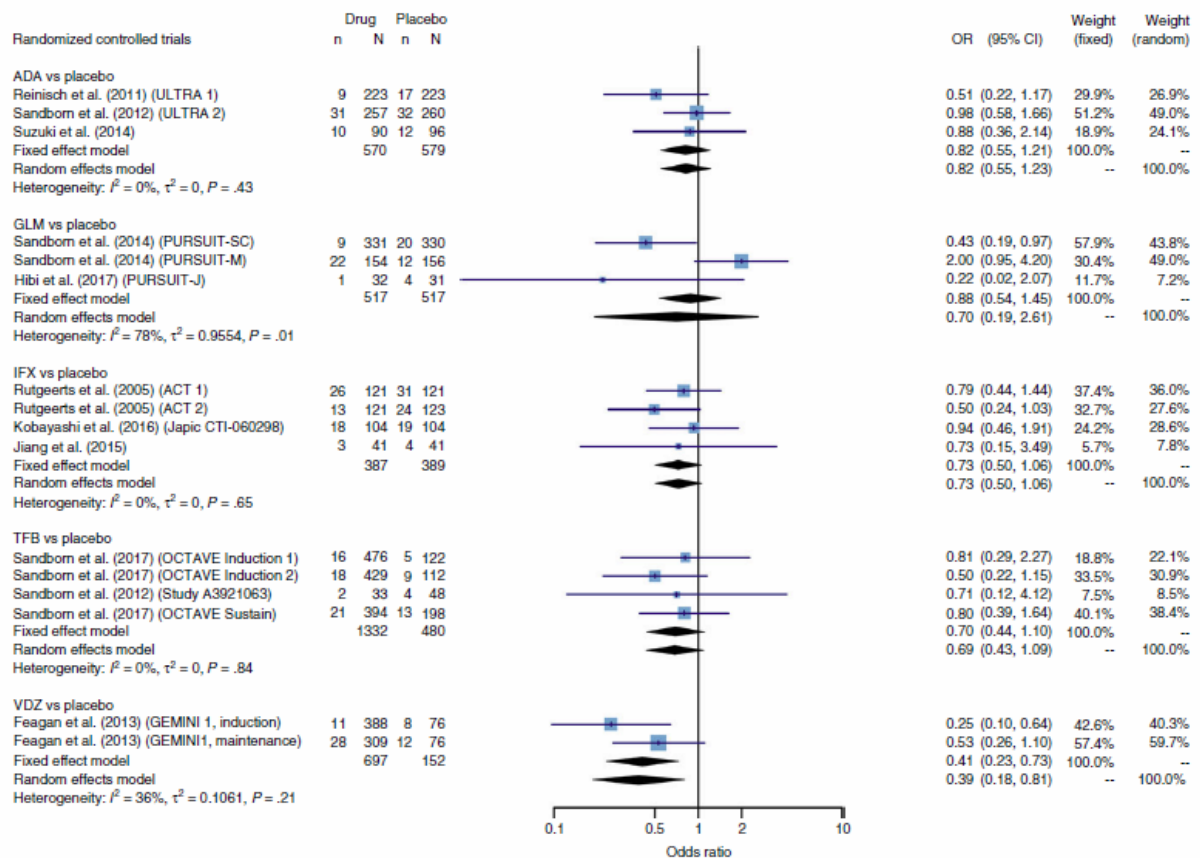
- 15 randomised, double-blind, placebo-controlled trials (n = 3130)
- There were no head-to-head trials

### 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, tofacitinib; 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 [2].

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 [14].**

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	33	43.2±12.8	64	10.9±6.6	8±1.7	42	70	58
	10 mg	48	42.5±14.7	48	8.87±5.4	8.2±1.6	43	69	27
OCTAVE 1 (01465763) [23]	Tofacitinib	476	41.3±14.1	58	6.5 (0.3-42.5)	9.0±1.4	53.1	53.4	45
	10 mg	122	41.8±15.3	63	6 (0.5-36.2)	9.1±1.4	54.1	53.3	47.5
OCTAVE 2 (01458951) [23]	Tofacitinib	429	41.1±13.5	60	6 (0.4-39.4)	9.0±1.5	49.3	54.5	46.2
	10 mg	112	40.4±13.2	49	6.2 (0.4-27.9)	8.9±1.5	50.5	58	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, I2: 41%, GRADE: moderate)
- Clinical response (OR 2.95, 95%CI 2.21-3.95, I2: 0%, GRADE: high)
- Mucosal healing (OR 2.70, 95%CI 1.81-4.03, I2: 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, I2: 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 <sup>†</sup>	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 <sup>‡</sup>	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  $\leq 2$  points, with individual subscores  $\leq 1$  point and a rectal bleeding subscore of 0

<sup>†</sup>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  $\leq 1$

<sup>‡</sup>Mucosal healing: Endoscopic subscore  $\leq 1$

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 [17].

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 (tofacitinib)

##### Komparator:

- another biologic agent, small molecule or placebo

##### Endpunkte:

- induction of clinical remission (ulcerative colitis: Mayo Clinic Score  $\leq 2$  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-naive 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-naive 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 Quality of Evidence).
- 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 Quality of Evidence). 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.

### 3.3 Leitlinien

---

**Raine T et al., 2021 [15].**

*European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie Repräsentatives Gremium:

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- 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:

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

##### LoE

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

##### GoR

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

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

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

- Recommendation 11: We recommend oral prednisolone for induction of remission in non-hospitalised patients with moderately-to-severely active UC [strong recommendation; very low quality of evidence].

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

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

- Recommendation 16: We recommend anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, or golimumab] for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with the same drug [strong recommendation, high quality evidence].
- Recommendation 17: In UC patients who have lost response to an anti-TNF agent, there is currently insufficient evidence to recommend for or against the use of therapeutic drug monitoring to improve clinical outcomes.
- Recommendation 18: We recommend vedolizumab for maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with vedolizumab [strong recommendation, moderate-quality evidence].
- Recommendation 19: We suggest the use of vedolizumab rather than adalimumab for the induction and maintenance of remission in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis [weak recommendation, low level of evidence].
- Recommendation 20: We recommend tofacitinib for maintaining remission in patients with UC who responded to induction therapy with tofacitinib [strong recommendation, moderate quality of evidence].
- Recommendation 21: We recommend ustekinumab for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with ustekinumab [strong recommendation, moderate quality of evidence].

---

#### **Spinelli A et al., 2021 [19].**

*European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

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

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

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

- Repräsentatives Gremium;
- 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:

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

### LoE/GoR

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

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

## 1 Medical management of ASCU

### Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

#### 1.1 Statement 1.1

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

#### 1.2 Statement 1.2

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

#### 1.3 Statement 1.3

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

#### 1.4 Statement 1.4

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

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

### **2.1 Statement 2.1**

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

## **4 Surgical strategy of refractory moderate-to-severe UC**

### **4.1 Statement 4.1**

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

### **4.2 Statement 4.2**

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

---

### **Feuerstein JD et al., 2020 [6] & Singh S et al., 2020 [16].**

*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., 2020 [8,21].**

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

Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline; August 2020.

### 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 18. Februar 2019 bis 8. Januar 2020 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche durchgeführt. Es wurden 43 Suchtreffer aus Medline erzielt.

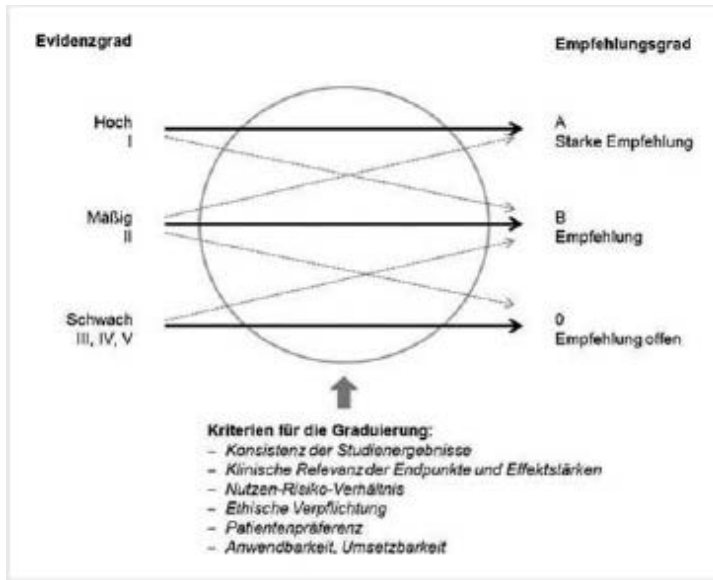
### LoE/GoR

► **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.

- Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 durchgeführt.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Die neue S3-Leitlinie Colitis stellt aktuelle und evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung der Colitis ulcerosa zur Verfügung. Die letzte Aktualisierung der Leitlinie wurde im September 2019 publiziert. Es ergaben sich wichtige Neuerungen in der Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa, die eine erneute Aktualisierung sinnvoll erschienen ließen.

### 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. Bezüglich 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 [84, 313–317]. Basierend auf mehreren Studien wird eine Dosis von 1mg Prednisolon /kg KG/ Tag empfohlen, höhere Dosierungen bringen keinen zusätzlichen Nutzen [318]. Eine Therapiedauer unter drei Wochen ist mit einer erhöhten Rückfallquote assoziiert, weiter gelten Dosierungen unter 15mg Prednisolon/Tag als ineffektiv [313]. 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 Therapieeskalation bzw. ein Wechsel der Therapiestrategie erwogen wird. Dies ist von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass Patienten, die mit einer nicht effektiven Medikation inklusive Steroiden behandelt wurden, nicht nur eine erhöhte Morbidität aufwiesen, sondern auch verzögert operiert wurden [319–322]. (...)*

## Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie

### **EMPFEHLUNG 3.26 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)**

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), Ustekinumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Im Fall von Infliximab sollte vorzugsweise eine Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B). Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

*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 [350, 351]. Allerdings zeigte fast die Hälfte der Patienten in dieser Studie später einen steroidabhängigen Krankheitsverlauf. Eine generelle Priorisierung der unter 3.26 genannten Biologika und Januskinase(JAK)-Inhibitoren kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund fehlender kontrollierter Vergleichsstudien nicht empfohlen werden. Dazu sei auch auf die Diskussion der Empfehlung 3.30 verwiesen. Die Reihenfolge der Aufzählung spiegelt daher auch keine



Priorisierung wider. 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 [352–355]. In die 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. Der Nutzen der verschiedenen TNF-Antikörper wird unter 3.30 ausführlich diskutiert. (...) 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 UND 2020)

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).

Bei Ansprechen auf eine Therapie mit Ustekinumab 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 [368, 375, 403, 404]. Da Calcineurininhibitoren aufgrund der Nebenwirkungsraten nach spätestens 6 Monaten abgesetzt werden sollten, sollten zur Remissionserhaltung andere Substanzen, beispielsweise Thiopurine, eingesetzt werden. Retrospektive Analysen belegen, dass Thiopurine das Risiko einer Kolektomie nach Induktion mit Cyclosporin reduzieren [377, 404]. Insbesondere bei thiopurinnaiven Patienten empfiehlt sich ein überlappender Therapiebeginn mit Thiopurinen, sobald ein Ansprechen bzw. eine Remission mit einem Calcineurininhibitor erreicht wurde. Nach einer intravenösen Remissionsinduktion mit Cyclosporin 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 [405]. 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 [356]. In sie wurden Patienten aus der OCTAVE-1- und 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 vs. 11,1 % in der Placebogruppe ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche mit Placebo). Studien zur Sicherheit von Tofacitinib in der Langzeittherapie zeigen vergleichbare Nebenwirkungen von Tofacitinib und Placebo mit Ausnahme einer numerischen Erhöhung der Rate an Herpes-Zoster-Infektionen bei den Patienten, die 5mg Tofacitinib zweimal täglich erhielten (IR 2,1; 95 %-KI 0,4– 6,0) und statistisch höher bei den Patienten, die 10mg zweimal täglich erhielten (IR 6,6; 95 %-KI 3,2–12,2), im Vergleich zu Placebo (IR 1,0; 95 %-KI 0,0–5,4) [406]. Die STIKO empfiehlt daher eine Immunisierung mit dem neuen Herpes-Zoster-Totimpfstoff (Shingrix®) bei CU-Patienten ab einem Alter von 50 Jahren. In einem Rote-Hand-Brief wurde darauf hingewiesen, dass in einer derzeit laufenden klinischen Prüfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die Tofacitinib 10mg 2-mal täglich erhielten, ein erhöhtes Risiko für Lungenembolie und Gesamt mortalität beobachtet wurde. Die Studie umfasste Patienten mit RA im Alter ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Bei dieser klinischen Prüfung war die Gesamtinzidenz von Lungenembolie im Studienarm mit Tofacitinib 10mg 2-mal täglich im Vergleich zum Kontrollarm der Studie um das 5-Fache 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 empfohlene Dosis der Erhaltungstherapie, die für das Anwendungsgebiet CU 2-mal täglich 5mg beträgt, sowie weitere Sicherheitsempfehlungen der EMA, die unter <https://www.ema.europa.eu/en/news/res-trictions-use-xeljanz-while-ema-reviews-risk-blood-clots-lungs> abrufbar sind, beachten. Die Dosis von 2-mal täglich 10mg Tofacitinib wird für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit CU und bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative. Patienten über 65 Jahre haben ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von Infektionen. Bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, sollte Tofacitinib laut Fachinformation nicht bzw. nur bei Fehlen anderer möglicher Therapieoptionen eingesetzt werden. Die Wirksamkeit von Ustekinumab in der Erhaltungstherapie wurde in den UNIFI-Studien untersucht [358]. Bei den Patienten, die in der Induktionsphase auf die Therapie mit Ustekinumab ansprachen und in die Erhaltungstherapie eingeschlossen wurden, konnte in Woche 52 (Woche 44 der Therapiephase), bei den Patienten, die alle 12 Wochen oder alle 8 Wochen 90mg Ustekinumab s. c. erhalten hatten, häufiger eine klinische Remission gezeigt werden als bei den Placebopatienten (38,4 % bzw. 43,8 % vs. 24,0 %;  $p = 0,002$  bzw.  $p < 0,001$ ). In beiden Ustekinumab-Gruppen waren die Ergebnisse hinsichtlich der sekundären Endpunkte (klinisches Ansprechen, endoskopische Heilung, kortikosteroidfreie klinische Remission und gesundheitsbezogene Lebensqualitätswerte) signifikant besser als in der Placebogruppe. Maligne Tumoren wurden in UNIFI bei 7 Patienten in der Ustekinumab-Gruppe festgestellt (davon 3 Patienten mit „Nicht-Melanom“-Hautkrebs) und nur bei einem Patienten in der Placebogruppe. Diese potenzielle Assoziation muss weiter beobachtet werden. Mutmaßlich opportunistische Infektionen wurden bei 4 Patienten in der Ustekinumab-Gruppe festgestellt. Auch diese potenzielle Nebenwirkung, die sich in der bisherigen klinischen Anwendung bei Patienten mit Morbus Crohn nicht gezeigt hat, muss bei CU weiter beobachtet werden.

### Colitis ulcerosa mit steroidabhängigem Verlauf

#### **EMPFEHLUNG 3.30 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)**

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

*Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

*Hintergrundinformation:* Die Wirksamkeit von Thiopurinen, TNF-Antikörpern, Vedolizumab, Tofacitinib und Ustekinumab 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 und der mutmaßlichen Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, den Kosten sowie dem Patientenwunsch und letztlich der persönlichen Erfahrung mit der Anwendung der entsprechenden Substanz. (...)

### Colitis ulcerosa mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen

#### **EMPFEHLUNG 3.31 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)**

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

*Empfehlungsgrad B, 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 eines zweiten TNF-Antikörpers nach Versagen einer Anti-TNF-Therapie vor. Bezüglich Vedolizumab wurden bei der GEMINI-1-Studie 48 % der 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 zeigten ein Therapieversagen auf Azathioprin. Die Ergebnisse der OCTAVE-Studien und mögliche Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 detaillierter diskutiert. Damit stellt Tofacitinib eine Option für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU dar, die refraktär auf eine Therapie mit Thiopurinen sind. Da keine vergleichenden Studiendaten vorliegen, kann keine Rangfolge der Therapieoptionen nach Versagen einer Thiopurintherapie empfohlen werden. Ustekinumab wurde in den UNIFI-Studien auch bei etwa einem Drittel der Patienten mit Therapieversagen unter einer Therapie mit Thiopurinen untersucht [358]. Diese Daten sind in der analysierten Gesamtpopulation enthalten. Wirksamkeitsdaten innerhalb dieser Patientensubpopulation liegen nicht vor. Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab werden unter den Empfehlungen 3.26–3.29 ausführlich diskutiert. Neben einigen Fallserien, die den Einsatz von Tacrolimus bei CU unterstützen [250, 421], gibt es keine kontrollierten klinischen Studien zu dieser Therapie bei Patienten mit Versagen einer immunsuppressiven Therapie. Mit den Patienten sollten die Vorzüge und Risiken einer kombinierten immunsuppressiven Therapie auch im Vergleich zur Option einer operativen Therapie kritisch besprochen werden.

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

#### **EMPFEHLUNG 3.32 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)**

Patienten mit primärem Versagen unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Ustekinumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit sekundärem Versagen unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit alternativen TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B), Vedolizumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Ustekinumab (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 kann durch den sogenannten „fecal loss“ applizierter Antikörper über den Darm verloren gehen und eine Dosiserhöhung notwendig sein [390]. 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 dann eine rasche Remissionsinduktion zu erwarten ist. Bei geringgradiger Entzündungsaktivität mit geringerem Remissionsdruck 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 [422], 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, in 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 zwischen 23 % und 92 %, die Remissionsraten zwischen 0 % und 50 % [422]. 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-Antikörpern [412]. In einer deutschen Kohortenstudie waren 25 % der Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn nach 14 Wochen in klinischer Remission [423]. Daten zur Wirkung von TNF-Antikörpern nach primärem Therapieversagen von Vedolizumab liegen derzeit nicht vor. In die OCTAVE-1- und die 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 zeigten ein Therapieversagen auf TNF-Antikörper. [424]. Die Studiendaten zu Tofacitinib einschließlich der Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 genauer diskutiert. Basierend auf den Ergebnissen der OCTAVE-Studien stellt Tofacitinib eine Therapieoption bei Patienten mit einem Versagen auf einen TNF-Antikörper dar. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Versagen einer TNF-Antikörper-Therapie kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden. In die UNIFI-Studien wurden etwa 50 % Therapieversager gegenüber Biologika (ca. 33 % gegenüber TNF-Antikörpern) eingeschlossen [358]. Diese Daten sind in der analysierten Gesamtpopulation enthalten. Wirksamkeitsdaten innerhalb dieser Patientensubpopulation belegen, dass auch bei der Gruppe der Patienten mit Biologika-Versagen eine signifikante Wirksamkeit gegenüber Placebo sowohl für die Induktionstherapie als auch für die Erhaltungstherapie vorlag, wenngleich die Wirksamkeit geringer war im Vergleich zur Biologika-naiven Gruppe. Randomisierte Vergleichsstudien, die uns einen Hinweis geben, welche Biologika oder JAK-Inhibitoren in dieser Patientengruppe besonders wirkungsvoll sind, gibt es bisher nicht. Eine Rangfolge kann daher nicht vorgeschlagen werden. Kriterien für eine individuelle Priorisierung werden unter der Empfehlung 3.30 diskutiert. Da es sich bei den Patienten mit primärem oder sekundärem Therapieversagen auf einen TNF-Antikörper grundsätzlich um eine sehr kranke und häufig „austherapierte“ Patientenpopulation handelt, sollte in dieser Situation die Möglichkeit einer Proktokolektomie immer mit in Erwägung gezogen und mit den Patienten diskutiert werden.

### Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa

#### **EMPFEHLUNG 3.33**

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 UND 2020)**

Bei Patienten, die auf eine remissionsinduzierende Therapie mit TNF-Antikörpern ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern mit oder ohne Thiopurine fortgesetzt werden.

*Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A*

Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Vedolizumab ansprechen, sollte eine Remissionserhaltung mit Vedolizumab fortgesetzt werden.

*Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A*

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

*Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B*

Bei Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit Ustekinumab 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*

*Hintergrundinformation:* Bisher liegen keine ausreichenden Studiendaten vor, die einen Einsatz von Methotrexat oder Tacrolimus zur Remissionserhaltung nahelegen würden.

### **EMPFEHLUNG 3.36 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)**

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

*Expertenkonsens, starker Konsens*

*Hintergrundinformation:* Zu keiner der genannten Substanzen liegen ausreichend Daten vor, um die optimale Therapiedauer oder die optimalen Voraussetzungen, die Therapie zu beenden, abzuschätzen. Über die Dauer der remissionserhaltenden Therapie sollte daher im Einzelfall entschieden werden.



### EMPFEHLUNG 3.37

Ein therapeutisches Drug Monitoring kann unter einer Therapie mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab durchgeführt werden, wenn dadurch eine klinische Entscheidung unterstützt wird.

*Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens*

Unter einer Therapie mit Calcineurininhibitoren sollen regelmäßig Spiegelbestimmungen durchgeführt werden.

*Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens*

## Operative Verfahren

### EMPFEHLUNG 5.1.1

Als Standardoperation sollte eine restaurative Proktokolektomie durchgeführt werden.

*Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

*Hintergrundinformation:* Die restaurative Proktokolektomie hat sich in den letzten 35 Jahren als Standardoperation zur Behandlung der therapierefraktären Colitis ulcerosa oder bei maligner Entartung im Rahmen der Erkrankung etabliert. Die ileoanale Pouchoperation erzielt für den Patienten eine bestmögliche Lebensqualität mit durchschnittlich 5–6 Stuhlgängen pro Tag und dem Erhalt der Kontinenz in über 90 % der Patienten [572, 573].

### EMPFEHLUNG 5.1.2

Die restaurative Proktokolektomie sollte in der Regel mit protektivem Ileostoma erfolgen, eine einzeitige Operation sollte nur in selektionierten Einzelfällen erfolgen.

*Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 5.1.3

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

*Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 5.1.4

Die freie oder gedeckte Perforation sollte als Notfallindikation operiert werden.

*Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 5.1.6

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

#### EMPFEHLUNG 5.1.7

Bei trotz Einsatzes von Immunsuppressiva und/oder Biologika therapierefraktärem Verlauf sollte operiert werden.  
*Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

Hintergrundinformation: Nach Versagen einer intensivierten, konservativen Therapie (Immunsuppressiva und/oder Biologika) ist die chirurgische Entfernung des Kolons indiziert. Die Operation kann je nach Dauer und Intensität der Vormedikation und der klinischen Symptomatik drei- oder zweizeitig erfolgen. Bei therapierefraktärem Verlauf sollte frühzeitig eine interdisziplinäre Betreuung durch einen Gastroenterologen und Chirurgen erfolgen. Insgesamt ist die Definition eines therapierefraktären Verlaufs in der klinischen Realität variabel, was häufig dazu führt, dass Patienten erst zu spät ernsthaft die Option einer Operation als Alternative zu einer weiteren Intensivierung der medikamentösen Therapie empfohlen bekommen. Bei schwerem Verlauf führt eine protrahierte Therapie aber zu einer Erhöhung der Morbidität [590]. Daher sollte ein Festhalten an einer intensivierten konservativen Therapie zeitlich limitiert bleiben.

#### EMPFEHLUNG 5.1.8

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

#### EMPFEHLUNG 5.1.19

Das kontinente Ileostoma nach Kock kann als mögliche Alternative für besondere Fälle angeboten werden.  
*Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens*  
Es sollte in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden.  
*Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens*

Hintergrundinformation: Das kontinente Ileostoma nach Kock ist ein technisch komplexes Operationsverfahren mit hoher Komplikationsrate hinsichtlich Funktion und hoher Revisionsrate. Durch das kontinente Ileostoma nach Kock kann die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu einem herkömmlichen, nicht kontinenten Ileostoma gesteigert und das Körperempfinden verbessert werden [629–631]. Bei Pouchversagen kann, bei ausgeprägtem Wunsch des Patienten, eine Umwandlung in ein kontinentes Ileostoma nach Kock erfolgen [632].

#### Referenzen aus Leitlinien

- [84] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2: 1041–1048
- [250] Benson A, Barrett T, Sparberg M et al. Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease: a single-center experience. Inflamm Bowel Dis 2008; 14: 7–12
- [313] Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. BrMed J 1962; 2: 441–443
- [314] Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC et al. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. Gut 1960; 1: 217– 222



- [315] Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1: 1067–1070
- [316] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1954; 2: 375–378
- [317] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J* 1959; 1: 387–394
- [318] Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 40–41
- [319] Bartels SA, Gardenbroek TJ, Bos L et al. Prolonged preoperative hospital stay is a risk factor for complications after emergency colectomy for severe colitis. *Colorectal Dis* 2013; 15: 1392–1398
- [320] Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL et al. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2001–2010
- [321] Randall J, Singh B, Warren BF et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97: 404–409
- [322] Roberts SE, Williams JG, Yeates D et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *BMJ* 2007; 335: 1033
- [350] Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 831–835
- [351] Llao J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A et al. Intravenous corticosteroids in moderately active ulcerative colitis refractory to oral corticosteroids. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1523–1528
- [352] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–2476
- [353] Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257–265 e1–e3
- [354] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85–95; quiz e14–e15
- [355] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96–109 e1
- [356] Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine* 2017; 376: 1723–1736
- [358] Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201–1214
- [368] Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841–1845
- [375] Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760–765
- [377] Walch A, Meshkat M, Vogelsang H et al. Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 398–404
- [390] Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 350–355 e2
- [403] Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2471–2476
- [404] Actis GC, Fadda M, David E et al. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 13
- [405] Szanto K, Molnar T, Farkas K. New promising combo therapy in inflammatory bowel diseases refractory to anti-TNF agents: cyclosporine plus vedolizumab. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 629
- [406] Sandborn WJ, Panes J, D'Haens GR et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1541–1550
- [412] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710
- [421] Yamamoto S, Nakase H, Mikami S et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 589–597
- [422] Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG et al. Systematic review with metaanalysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 613–623
- [423] Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1090–1102

- [424] Sandborn WS, D’Haens G. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from two phase 3 randomized controlled trials. *Gastroenterology* 2016; 150 (4): S157
- [572] Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B et al. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 669–677
- [573] Heuschen UA, Heuschen G, Rudek B et al. [Long-term quality of life after continence-preserving proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis]. *Chirurg* 1998; 69: 1052–1058
- [590] Kimura H, Kunisaki R, Tatsumi K et al. Prolonged Medical Therapy Increases the Risk of Surgical Complications in Patients with Severe Ulcerative Colitis. *Dig Surg* 2016; 33: 182–189
- [629] Nessar G, Fazio VW, Tekkis P et al. Long-term outcome and quality of life after continent ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 336–344 [630] Berndtsson I, Lindholm E, Ekman I. Thirty years of experience living with a continent ileostomy: bad restrooms—not my reservoir—decide my life. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2005; 32: 321–326; quiz 327–328
- [631] Litle VR, Barbour S, Schrock TR et al. The continent ileostomy: longterm durability and patient satisfaction. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 625–632
- [632] Lian L, Fazio VW, Remzi FH et al. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1409–1414; discussion 4414–4416

---

## **NICE, 2019 [12].**

*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 [10]
  - 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 [13]
  - 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 [11]
  - Tofacitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults when conventional therapy or a biological agent cannot be tolerated or the disease has responded inadequately or lost response to treatment. It is recommended only if the company provides tofacitinib with the discount agreed in the commercial arrangement.

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

The multidisciplinary team

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

#### Step 1 therapy

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

#### Step 2 therapy

- Consider adding intravenous ciclosporin to intravenous corticosteroids or consider surgery for people:
  - who have little or no improvement within 72 hours of starting intravenous corticosteroids or
  - whose symptoms worsen at any time despite corticosteroid treatment.

Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]

- Infliximab is recommended as an option for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis only in patients in whom ciclosporin is contraindicated or clinically inappropriate, based on a careful assessment of the risks and benefits of treatment in the individual patient. [2008]
- In people who do not meet the criterion above, infliximab should only be used for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis in clinical trials. [2008]

### **Maintaining remission in people with ulcerative colitis**

All extents of disease

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

---

### **Lamb CA et al., 2019 [9].**

*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 [7].**

#### *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].

---

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 10.11.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Colitis, Ulcerative"]
2	[mh "Inflammatory Bowel Diseases"[mj]]
3	colitis:ti,ab,kw NEAR/3 (ulcerosa OR ulcerative):ti,ab,kw
4	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.11.2021

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	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]

#	Suchfrage
	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 ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.11.2021

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative[mh]
2	inflammatory bowel disease[mh:noexp]
3	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
4	(inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am TT.MM.20JJ**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database



## Referenzen

1. **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.
2. **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.
3. **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.
4. **Damiao A, de Azevedo MFC, Carlos AS, Wada MY, Silva TVM, Feitosa FC.** Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2019;25(9):1142-1157.
5. **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>.
6. **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al.** AGA Clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450-1461.
7. **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.
8. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreja A, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Colitis ulcerosa - Living Guideline; S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. AWMF-Registernummer 021-009LG. 04.2021. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 12.11.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-009LGI\\_S3\\_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline\\_2021-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009LGI_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-04.pdf).
9. **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.
10. **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>.
11. **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>.

12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ulcerative colitis: management [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 12.11.2021]. (NICE guideline; Band NG130). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>.
13. **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>.
14. **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.
15. **Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2021.
16. **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 e1417.
17. **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.
18. **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.
19. **Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2021.
20. **Taneja V, El-Dallal M, Haq Z, Tripathi K, Systrom HK, Wang LF, et al.** Effectiveness and safety of tofacitinib for ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021.
21. **Van Leeuwen P, Dignaß A, Kucharzik T, Jansen PL.** Colitis ulcerosa; Leitlinienreport der aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) - Living Guideline [online]. AWMF-Registernummer 021-009LG. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 12.11.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-009m\\_S3\\_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline\\_2021-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009m_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-01.pdf).

---

[A] Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2021-B-388**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);  
Stand: 29.11.2021

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

...ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

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

**Wie definiert sich in der Colitis ulcerosa eine konventionelle Therapie?**

Unter „konventioneller Therapie“ versteht die deutsche Leitlinie zur Colitis ulcerosa (CU) (1) die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, und unter „biologischer Therapie“ die Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Antikörpern, Vedolizumab und Ustekinumab.

In der initial eingereichten Stellungnahme wurde davon ausgegangen, dass alle Substanzen der biologischen Therapie primär oder sekundär unzureichend wirksam waren, also ein Wechsel innerhalb der biologischen Therapeutika nicht mehr infrage kommt. Nach einem klärenden Telefonat mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde der nachfolgende Text dahingehend angepasst, dass in der beschriebenen klinischen Situation die Patienten auf eine konventionelle oder auf eine oder mehrere biologische Therapien unzureichend angesprochen haben, nicht mehr ansprechen oder eine entsprechende Unverträglichkeit aufweisen.

Thiopurine (Azathioprin und 6-Mercaptopurin), Calcineurininhibitoren (Cyclosporin und Tacrolimus) und der JAK-Kinase-Inhibitor Tofacitinib fallen weder unter „konventionelle“ noch unter „biologische Therapie“. Thiopurine sind nicht indiziert zur Induktion einer Remission bei aktiver CU, sondern nur in der Erhaltung einer Remission.

Eine bereits klinisch gescheiterte Substanz wird man nicht erneut einsetzen.

Bei Patienten mit im vorangegangenen Krankheitsverlauf unbefriedigender Therapierbarkeit unter verschiedenen Substanzen sollte immer anstelle eines weiteren medikamentösen Therapieversuchs die Indikation zur Proktokolektomie geprüft werden, da dies eine Heilung (unter Verlust des Dickdarmes) bedeutet.

Nach Versagen einer konventionellen Therapie wird im klinischen Alltag in Übereinstimmung mit der aktuellen Leitlinie eine Behandlung mit einem TNF- $\alpha$ -Antikörper (im Falle von Infliximab möglichst in Kombination mit Azathioprin), Vedolizumab, Ustekinumab oder Tofacitinib eingeleitet. Hat ein biologisches Therapeutikum beziehungsweise Tofacitinib versagt, wird man auf eine andere der verbliebenen Substanzgruppen wechseln. Ein Wechsel von einem TNF- $\alpha$ -Antikörper auf einen anderen ist grundsätzlich möglich. Wenn noch möglich, wird man im klinischen Alltag aber die Substanzgruppe wechseln. Nach einer unzureichenden Behandlung mit einem Biologikum oder Tofacitinib ist ein Wechsel auf die konventionelle Therapie nicht indiziert.

Sofern bei Versagen der konventionellen und biologischen Therapie nicht die Entscheidung zur Proktokolektomie fällt, empfiehlt die Leitlinie den Einsatz von Calcineurininhibitoren oder Tofacitinib (1).

<b>Kontaktdaten</b> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 29.11.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag  ...ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
Die Calcineurininhibitoren dienen der Remissionsinduktion bei schwerer bis fulminanter Colitis. Sie haben keine Empfehlung zur Dauertherapie. Nach Erreichen einer Remission muss innerhalb von ca. drei Monaten umgestellt werden auf eine bislang noch nicht eingesetzte Therapie (Biologikum oder Tofacitinib). Grundsätzlich kommen in dieser Situation auch Thiopurine infrage, wobei in der Gruppe der Patienten mit Versagen von konventioneller und biologischer Therapie kaum eine Person sein wird, die nicht schon früher auch Thiopurine erhalten hatte.  Tofacitinib wird bei refraktärer, mittelschwerer bis schwer aktiver CU in der Leitlinie zur Remissionsinduktion empfohlen. Dabei wird in den Erläuterungen zum Statement ausführlich auf das relevante Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Tofacitinib eingegangen (u. a. Infektionen, Gefäßembolien insbesondere bei erhöhtem Risikoprofil bzw. der für die CU empfohlenen Initialdosis). Die Substanz wird in der Therapie der fulminanten Colitis nicht empfohlen.  <b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b>  Nach Versagen einer konventionellen Therapie oder eines Biologikum wird im klinischen Alltag und in Übereinstimmung mit der Leitlinie auf ein anderes Biologikum gewechselt. (sofern noch möglich auf eine andere Substanzgruppe und nur als 2. Wahl innerhalb der TNF- $\alpha$ -Antikörper).  Calcineurininhibitoren werden bei schwerer oder fulminanter Colitis dann erwogen, wenn die Erkrankungsschwere ein rasches Therapieansprechen erfordert, um unmittelbar eine Operation mit Entfernung des kompletten Dickdarms zu vermeiden beziehungsweise in einen Zeitraum mit geringer Entzündungsaktivität zu verschieben.  Bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis kann Tofacitinib eingesetzt werden. Im klinischen Alltag wird Tofacitinib aufgrund seines Spektrums an unerwünschten Arzneimittelwirkungen, dass bei bestimmten Risikokonstellationen eine erhöhte Mortalität einschließt, als Reservetherapeutikum nach Versagen der gesamten Gruppe der biologischen Therapeutika gesehen (2;3).  Die Empfehlungen der Leitlinie haben eine hohe Durchdringung und Umsetzung im klinischen Alltag von Fachpraxen und spezialisierten Kliniken.

<b>Kontakt Daten</b> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 29.11.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag  ...ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
<b>Literatur</b>  1. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R et al.: Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline: <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009LGI_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-04.pdf">https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009LGI_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-04.pdf</a> . Z Gastroenterol 2020; 58: e241-e326; AWMF-Register-Nr.: 021-009, Aktualisierung der Living Guideline: April 2021.  2. Burmester GR, Nash P, Sands BE et al.: Adverse events of special interest in clinical trials of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis and psoriasis with 37 066 patient-years of tofacitinib exposure. RMD Open 2021; 7: e001595.  3. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohenet S al.: Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1400-1413.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-388**

**Kontaktdaten**

DGVS

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

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

Der Behandlungsstandard der Colitis ulcerosa sieht im ersten Therapieschritt in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität und Lokalisation der Erkrankung eine Therapie mit Mesalazin und/oder Glucokortikoiden vor. Erst nach Versagen oder unzureichendem Ansprechen auf diese Therapien wird in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf bei Steroidabhängigkeit oder bei steroidrefraktärem Verlauf auf eine Reihe von Immunsuppressiva zurückgegriffen<sup>1,2</sup>. Hier gibt es unter klinischen Gesichtspunkten keine eindeutige Priorisierung der verschiedenen Immunsuppressiva bzw. Immunmodulatoren, zu denen u.a. Azathioprin, die TNF-Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab, der anti-Integrin-Antikörper Vedolizumab, der IL12/IL23-AK Ustekinumab, die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Filgotinib und neuerdings der S1P-Rezeptor-Agonist Ozanimod zählen. Es gibt derzeit keine eindeutig definierte Rangfolge bzgl. des Einsatzes der genannten zugelassenen Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren weder beim Versagen der konventionellen Therapie noch bei Versagen einer Biologikatherapie, da bis auf die Varsity-Studie randomisierte Vergleichsstudien, die evtl. eine Priorisierung erlauben können, fehlen. Klinisch werden als Entscheidungskriterien für den Einsatz und die Priorisierung der genannten Medikamente verschiedene Kriterien wie Wirksamkeit, Nebenwirkung, Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, Vergleichsstudien incl. Netzwerkanalysen, Komorbiditäten, Nebenwirkungen, die persönliche Erfahrung und andere Kriterien herangezogen.

In der klinischen Praxis wird in Deutschland bei steroidabhängigem Verlauf primär meist mit Azathioprin behandelt gefolgt von TNF-Antikörpern bei Unverträglichkeit oder fehlendem Therapieerfolg auf Thiopurine. Bei steroidrefraktärem Verlauf werden primär meist TNF-Antikörper ± Azathioprin eingesetzt. Dieser Priorisierung in der Behandlungspraxis liegt jedoch nicht unbedingt eine medizinische Rationale zu Grunde.

**Wie definiert sich in der Colitis Ulcerosa eine konventionelle Therapie?**

Eine konventionelle Therapie bei Colitis ulcerosa ist weder in Deutschland noch international einheitlich definiert. Zu den konventionellen Therapeutika zählen bei der Colitis ulcerosa sicherlich Mesalazin in den unterschiedlichen Applikationsformen sowie Glucokortikoide einschließlich Budesonid in unterschiedlicher Galenik und Applikationsform. Einige Autoren zählen auch Azathioprin zur konventionellen Therapie und sprechen von einem Versagen der konventionellen Therapie erst bei Unverträglichkeit oder Versagen von Azathioprin. Dieser Einschätzung liegt historisch vor allem zu Grunde, dass die ersten Biologika, die bei Colitis ulcerosa eingesetzt wurden, nämlich die TNF-Antikörper, im Zulassungstext auch ein Therapieversagen auf Azathioprin bzw. eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation hierfür aufweisen müssen. Der Zulassungstext der TNF-Antikörper ist wiederum eng verknüpft mit den Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien<sup>3-5</sup>. Den Zulassungstexten

<b>Kontaktdaten</b>
DGVS
Indikation gemäß Beratungsantrag
...ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
jüngerer Biologika, JAK-Inhibitoren, Anti-Integrine oder S1P-Rezeptor-Agonisten bei Colitis ulcerosa liegen Studien mit etwas anderen Einschlusskriterien zugrunde, die u.a. nicht mehr ein Therapieversagen auf Azathioprin fordern <sup>6-10</sup> . Der Begriff der konventionellen Therapie wird daher in jüngerer Zeit enger definiert und schließt bei der Colitis ulcerosa nur Mesalazin und Glucokortikoide mit ein. Im Prinzip ist der Terminus „konventionelle Therapie“ veraltet und spiegelt die Behandlungsrealität der Colitis ulcerosa nur noch unzureichend wider.
Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.
<i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i>
<b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b>
Die Antwort ergibt sich aus der Beantwortung der ersten Frage bzgl. des Behandlungsstandards und der Versorgungspraxis.
Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen
<i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i>

## Literatur

1. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa - Living Guideline. Z Gastroenterol 2020;58:e241-e326.
2. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, et al. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. Dtsch Arztebl Int 2020;117:564-574.
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.
4. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142:257-65 e1-3.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:85-95; quiz e14-5.

6. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.
7. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017;377:496-7.
8. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1201-1214.
9. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397:2372-2384.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2021;385:1280-1291.