

**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: 2024-B-318-z Mirikizumab

Stand: Februar 2025

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

Mirikizumab

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn

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

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)
- Risankizumab (Beschluss vom 15.06.2023)
- Upadacitinib (Beschluss vom 19.10.2023)

Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 (Beschluss vom 17.11.2017)

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX und X:

Festbetragsgruppenbildung und Vergleichsgrößenaktualisierung – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 (Beschluss vom 20.11.2020)

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: Bindegewebssmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)

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

Mirikizumab

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mirikizumab L04AC24 Omvoh®	Anwendungsgebiet laut Positive Opinion: „Omvoh is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment.“
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 generisch z.B. REMICADE®	Remicade ist indiziert zur: -Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. -Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben.
Adalimumab L04AB04 Humira®	Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.
Interleukin-Inhibitoren	
Ustekinumab L04AC05 STELARA® Konzentrat, Injektionslösung, Fertigspritze	Stelara ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
Risankizumab L04AC18	Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Skyrizi® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	[Stand FI: November 2023]
Integrininhhibitoren	
Vedolizumab L04AA33 ENTYVIO®	Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
Januskinase(JAK)-Inhibitoren	
Upadacitinib L04AA44 RINVOQ®	RINVOQ wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: August 2023]
Immunsuppressiva	
Azathioprin L04AX01 generisch z.B. Azathioprin- ratiopharm®	Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt: – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
Methotrexat L01BA01 generisch z.B. Metex® 50mg Fertigspritze	Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.
Aminosalicylsäuren	
Mesalazin A07EC02	Morbus Crohn: zur Behandlung des akuten Schubs

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. Salofalk®	
Sulfasalazin A07EC01 z.B. Azulfidine®	Akutbehandlung des milden bis moderaten Morbus Crohn bei Befall des Kolon
Kortikosteroide	
Budenosid A07EA06 generisch z.B. Budenofalk®, Tab	Akuter Morbus Crohn leichten bis mittelschweren Grades mit Beteiligung des Ileums (Krummdarm) und/oder des Colon ascendens (Teil des Dickdarms).
Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum	Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis.
Prednison H02A B07 generisch z.B. Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten	Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)
Prednisolon H02AB06 generisch z.B. Decortin-H®, Tab	Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)
Methylprednisolon H02AB04 generisch	Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B.
Methylprednisolon
JENAPHARM®

Quellmittel

Indische Flohsamen
und
Flohsamenschalen
A06AC51
Agiocur Madaus

Stuhlnunregelmäßigkeiten beim irritablen Kolon, bei Divertikulose, beim Anus praeter und unterstützend beim Morbus Crohn.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-318z (Mirikizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. Januar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	44
Referenzen	46

Abkürzungsverzeichnis

6-TGN	6 Thioguanin-Nucleotide
6-MMPR	6 Methyl-Mercaptopurine-Ribonucleotide
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CD	Crohn's disease
ECCO	European Crohn's & Colitis Organisation
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
M. Crohn	Morbus Crohn
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF- α -Antikörper	Tumor-Nekrose-Faktor- α -Antikörper
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

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 *Morbus Crohn* 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), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.01.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1776 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 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2024 [2,3].

Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; S3 Leitlinie, Langfassung

Zielsetzung

- Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit Morbus Crohn jeden Alters.
- Die Behandlung besonders schwerer oder komplizierter Fälle, wie sie in Spezialambulanzen und spezialisierten Praxen erfolgt, kann durch diese Leitlinie nicht vollständig abgebildet werden.
- **Update 2024:** Die letzte Publikation der Leitlinie Morbus Crohn liegt bereits über zwei Jahre zurück. Zu diesem Zeitpunkt waren unter anderem die Studiendaten zu den Substanzen Risankizumab und Upadacitinib noch nicht publiziert. Daher wurde die aktuelle Studienlage noch einmal geprüft und die Leitlinie partiell aktualisiert.

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 02. Juni 2012 bis 12. Mai 2020 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche für 16 Schlüsselfragen [...] durchgeführt.
- **Update 2024:** Basis dieser partiellen Überarbeitung war die Leitlinie von 2021. Bei einem Online-Treffen der Steuergruppe wurde der mögliche Aktualisierungsbedarf diskutiert. Anschließend wurde individuell in den einzelnen Arbeitsgruppen der Aktualisierungsbedarf der einzelnen Empfehlungen überprüft und entsprechend neue Literatur recherchiert. Zusätzlich wurde Ende August 2023 in der Datenbank des G-BA nach abgeschlossenen Verfahren der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) zu Verdauungskrankheiten recherchiert und Treffer von 2023 zu Medikamenten zu Morbus Crohn eingeschlossen.
- Insgesamt wurden 11 Empfehlungen und die dazugehörigen Hintergrundtexte überarbeitet [...] Alle anderen Empfehlungen der Leitlinie wurden durch die Steuergruppe geprüft und behalten ihre Gültigkeit [...] entsprechend mit geprüft 2023 gekennzeichnet.

LoE

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

Tab.3
Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.

Question	Step 1 (Level 1[<u>*</u>])	Step 2 (Level 2[<u>*</u>])
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances[<u>**</u>]
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>n</i> -of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial

Step 3 (Level 3[<u>*</u>])	Step 4 (Level 4[<u>*</u>])	Step 5 (Level 5)
Local non-random sample[<u>**</u>]	Case-series[<u>**</u>]	n/a
Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards[<u>**</u>]	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard"[<u>**</u>]	Mechanism-based reasoning
Cohort study or control arm of randomized trial[<u>*</u>]	Case-series or casecontrol studies, or poor quality prognostic cohort study[<u>**</u>]	n/a
Non-randomized controlled cohort/follow-up study[<u>**</u>]	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies[<u>**</u>]	Mechanism-based reasoning
Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)[<u>**</u>]	Case-series, case-control, or historically controlled studies[<u>**</u>]	Mechanism-based reasoning
Non -randomized controlled cohort/follow-up study[<u>**</u>]	Case-series, case-control, or historically controlled studies[<u>**</u>]	Mechanism-based reasoning

- GoR

► **Tab.3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

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

¹ Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenz-basierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegeben Beschreibung.

► **Tab.4** Einteilung der Konsensstärke.

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

Empfehlungen

EMPFEHLUNG 2.4 (GEPRÜFT 2023)

Vor der Einleitung einer Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika sollte eine chirurgische Intervention als Alternative geprüft werden. Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Kommentar: Komplexe Therapieempfehlungen sollten interdisziplinär mit einem auf CED spezialisierten Team kritisch diskutiert werden, um die möglichst beste Therapieoption für jede*n einzelne*n Patient*in zu evaluieren [...]. Vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie müssen lokale Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und Stenosen aber auch infektiologische Komplikationen ausgeschlossen werden. Beim Vorliegen einer der hier genannten Komplikationen muss in einer Nutzen-Risiko-Abwägung evaluiert werden, ob eine chirurgische und/oder interventionelle Behandlungsoption angezeigt ist und der medikamentösen Therapie überlegen ist. Unter diesen Umständen kann eine immunsuppressive Therapie

sogar auf Grund einer möglichen Aggravation septischer Komplikationen kontraindiziert sein [...]. Bei der Therapieentscheidung sollte nicht nur die Expertise des interdisziplinären Expertenteams berücksichtigt werden, sondern auch die Patient*innenpräferenz berücksichtigt werden [...].

EMPFEHLUNG 2.6 (GEPRÜFT 2023)

Bei Versagen der bisherigen Therapie sollten die Diagnosesicherheit geprüft, eine Re-Evaluierung der Erkrankungsaktivität und ein Ausschluss anderer Ursachen einer klinischen Verschlechterung erfolgen, sowie der Einsatz anderer, bisher nicht verwendeter Wirkprinzipien oder chirurgischer Therapieoptionen interdisziplinär diskutiert werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Ein Versagen der bisherigen Therapie sollte immer zu einer Re-Evaluierung der Erkrankung führen. Hierzu gehört die kritische Prüfung der Diagnosesicherheit, wie auch der Ausschluss infektiöser Komplikationen. Dies trifft vor allem für die steroidrefraktäre Situation zu, hier sollte eine Diagnostik auf *C. difficile*- und CMV-Infektionen bzw. Reaktivierungen erfolgen. Dies trifft insbesondere nach einer vorausgegangenen Antibiotikaeinnahme zu [138,139, 289]. Die Evaluierung der Erkrankungsaktivität sollte mit objektivierbaren Verlaufsparemtern (z. B. CRP, fäkales Calprotectin) erfolgen. Darüber hinaus sollte mittels entsprechender Bildgebung (primär Sonografie) geprüft werden, inwieweit Fisteln, Abszesse oder Stenosen vorliegen, welche den Schweregrad des Krankheitsbildes beeinflussen können. In Abhängigkeit der Ergebnisse sollen chirurgische Behandlungsoptionen mit den Patient*innen diskutiert werden. Ebenso sollte vor Veränderung der medikamentösen Therapie die Therapieadhärenz des*der Patient*in optimiert werden.

Sollte durch eine Dosisoptimierung (siehe 2.5) keine Remission erreicht werden, sollte der Einsatz eines bisher nicht verwendeten Wirkprinzips zum Einsatz kommen. **Auf Grund von fehlenden randomisierten Studien**, welche die Wirksamkeit der verschiedenen Wirkprinzipien (TNF- α -Antikörper, Ustekinumab, Vedolizumab) direkt miteinander vergleichen, gibt es **keine klare Empfehlung über die zu verwendende Therapiesequenz**.

Referenzen

- [138] Issa M, Vijayapal A, Graham MB et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 345–351
[139] Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA et al. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 339–344
[289] Siegmund B. Cytomegalovirus infection associated with inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 369–376.

Akuter Schub, hohe Krankheitsaktivität

EMPFEHLUNG 2.9 (GEPRÜFT 2023)

M. Crohn-Patient*innen mit Befall der Ileozökalregion und/ oder des rechtsseitigen Colons und hoher Entzündungsaktivität sollen initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden. Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Patient*innen mit aktiver Colitis-Crohn sollen initial mit systemischen Glukokortikoiden behandelt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens

Akuter Schub, Befall des oberen Gastrointestinaltraktes

EMPFEHLUNG 2.11 (MODIFIZIERT 2023)

M. Crohn-Patient*innen mit ausgedehntem Dünndarmbefall und/oder Befall des oberen GI-Traktes sollten initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden (Evidenzgrad 2). Eine frühzeitige immunsuppressive Therapie oder Therapie mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab sollten erwogen werden (Evidenzgrad 3)*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

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

Akuter Schub, steroidrefraktärer Verlauf

EMPFEHLUNG 2.12 (MODIFIZIERT 2023)

Der steroidrefraktäre M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität sollte primär mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden (Evidenzgrad 3)*.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

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

Hintergrund

Um ein rasches Therapieansprechen zu erreichen, sollten Patient*innen mit einem steroidrefraktären Erkrankungsverlauf mit **Biologika** behandelt werden. Studien, die die Effektivität von Biologika ausschließlich bei steroidrefraktären Patient*innen untersucht haben, liegen nicht vor. Mehrere Metaanalysen von randomisierten klinischen Studien belegen die Wirksamkeit von TNF- α -Antikörpern bei Patient*innen, die unzureichend auf Steroide oder Immunsuppressiva angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben [252, 258, 312–315]. Unter Einbeziehung von Certolizumab pegol wurde mit TNF- α -Antikörpern signifikant häufiger eine klinische Remission (RR 1,6; CI 1,17–2,36) bzw. ein klinisches Ansprechen (RR 1,43; 95 %-KI: 1,17–1,73) als mittels Placebo erreicht.

Isoliert betrachtet, war die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer klinischen Remission mittels Infliximab 3,7fach und für Adalimumab 2,9fach höher als durch Placebo. Die ergänzende Netzwerk-Metaanalyse konnte keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Infliximab und Adalimumab darstellen, sodass eine Gleichwertigkeit angenommen und die Auswahl des Präparates nach individuellen Kriterien getroffen werden kann [316]. Zudem konnte für ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) kürzlich die nicht-Unterlegenheit der Therapiefortsetzung als subkutane Gabe gegenüber der intravenösen Gabe (nach 2 initialen intravenösen Applikationen) gezeigt werden [317, 318].

In der SONIC-Studie, die jedoch auch nicht die steroidrefraktäre Situation adressierte, wurde eine **Kombinationstherapie von Infliximab und Azathioprin mit der jeweiligen Monotherapie** verglichen. In die Studie wurden 508 Patient*innen, die bislang keine Therapie mit Immunsuppressiva bzw. TNF- α -Antikörpern erhalten hatten, eingeschlossen. Eine steroidfreie Remission nach 26 Wochen wurde mit der Kombinationstherapie bei 56,8 % der Patient*innen erreicht, mit einer Infliximab-Monotherapie bei 44,4 % und mit einer Azathioprin-Monotherapie bei 30,0 % der Patient*innen [105]. Nach einer Vortherapie mit Immunsuppressiva oder TNF- α -Antikörpern zeigte hingegen eine metaanalytische Auswertung von 11 RCT, die bis 2008 publiziert worden waren, keine höhere Effektivität der Kombinationstherapie in der Remissionsinduktion.

Einer randomisierten klinischen Studie zufolge führt die **Kombination von Adalimumab und Azathioprin** nicht zu einer gesteigerten Remissionsrate nach 26 Therapiewochen (Monotherapie: 71,8 %, Kombinationstherapie 68,1 %, $p = 0,63$) [319]. Auch in einer Metaanalyse von vier RCT konnte kein positiver Effekt bzgl. der Remissionsrate nach bis zu 12 Wochen gezeigt werden (OR: 1,11; 95 %-KI: 0,72–1,73; $p = 0,64$), so dass eine Kombinationstherapie von Adalimumab mit einem Immunsuppressivum in der primären Biologikatherapie nicht empfohlen werden kann [320, 321]. Zudem fand eine RCT bei 126 Patient*innen mit M. Crohn auch keine Reduktion des Therapieversagens mittels der Kombinationstherapie von Infliximab und Methotrexat gegenüber der Infliximab-Monotherapie nach 50 Wochen [322].

Die Entscheidung für oder gegen eine Kombinationstherapie sollte daher individuell getroffen werden, wobei der mögliche Vorteil einer solchen Therapie (z. B. niedrigere Frequenz von ADA) gegen vermehrte Komplikationen der Kombinationstherapie (insbesondere vermehrte Infektionen) abgewogen werden muss [323,324].

Die Effektivität und Sicherheit der Therapie mit **Ustekinumab** und **Vedolizumab** konnte in randomisierten klinischen Studien sowie in nachfolgenden Metaanalysen demonstriert werden [325–331]. Für Ustekinumab wurde in der ECCO-Leitlinie zur Therapie des M. Crohn aus drei RCT ein RR von 1,76 (95 %-KI: 1,4–2,22) für das Erreichen einer klinischen Remission vs. Placebo kalkuliert [291]. Für Vedolizumab betrug das sich aus ebenfalls drei RCT ergebende RR 2,01 (95 %-KI: 1,5–2,71) [291]. Zwischenzeitlich wurde die Effektivität beider Substanzen in systematischen Reviews und Metaanalysen von Kohortenstudien aus der täglichen klinischen Praxis bestätigt [332–335]. Eine Metaanalyse von fünf RCT zur Therapie von Patient*innen mit TNF- α -Antikörper-refraktärem M. Crohn fand keine Unterschiede zwischen Ustekinumab und Vedolizumab bzgl. der Induktion einer klinischen Remission oder des klinischen Ansprechens [336]. Eine 2020 publizierte Metaanalyse von sechs randomisierten kontrollierten Studien und 27 Kohortenstudien bei CED-Patient*innen zeigte, dass die Addition eines Immunsuppressivums zu einer Therapie mit Vedolizumab oder Ustekinumab die Häufigkeit eines klinischen Ansprechens bzw. einer klinischen Remission nicht steigert, sodass eine Kombinationstherapie in der Regel nicht empfohlen wird [262].

Durch einen indirekten Vergleich im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse aus dem Jahr 2018 wurde für Biologika-naive Patient*innen die Therapie mit Infliximab und Adalimumab hinsichtlich des Erreichens einer klinischen Remission als gut geeignet bewertet.

Für Patient*innen mit einer vorherigen TNF- α -Antikörper-Therapie wurden wiederum **Adalimumab** und **Ustekinumab** als am vermutlich wirksamsten bewertet [263]. Derartige indirekte Analysen sollten jedoch mit großer Vorsicht interpretiert werden und können in **Ermangelung aussagekräftiger direkter Vergleiche („head-to head“)** allenfalls Hinweise auf die unterschiedliche Effektivität der betrachteten Substanzen geben. **Die Auswahl einer Therapie sollte sich daher an individuellen Charakteristika der Patient*innen (z. B. Prädiktoren des Erkrankungsverlaufes, Wirkungen und Nebenwirkungen früherer Therapien, EIM, Fisteln) und den gemeinsam definierten Therapiezielen orientieren.**

Upadacitinib wurde ebenfalls in der Remissionsinduktion in den Zulassungsstudien (U-EXCEL und U-EXCEED) mit Placebo verglichen. In der U-EXCEED-Studie konnten auch Patient*innen mit > 1 Therapieversagen eingeschlossen werden. Unter der Induktionsdosis von 45mg Upadacitinib/Tag erreichten 49,5 % versus 29,1 % in U-EXCEED und 38,9 % versus 21,1 % in der U-EXCEL-Studie eine klinische Remission in Woche 12 ($p < 0,001$ für alle Vergleiche) [337]. Patienten, die ein Ansprechen in Woche 12 zeigten, wurden randomisiert für die Erhaltungsstudie (U-ENDURE). In Woche 52 hatte mehr Patient*innen, die entweder 15 mg (37,3 %) oder 30mg (47,6 %) Upadacitinib/Tag erhielten, eine klinische Revision als in der Placebogruppe (15,1 %). In Bezug auf Nebenwirkungen traten insbesondere bei den 45 mg und 30mg/Tag Dosierungen vermehrt Herpes zoster, hepatische Veränderungen sowie Neutropenien auf im Vergleich zu den Placebogruppen. Daten, die auf ein erhöhtes Malignitätsrisiko hinweisen existieren für Upadacitinib nicht.

In einem im März 2023 veröffentlichten Rote-Hand Brief wurde auf **Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Einsatz von JAK-Inhibitoren hingewiesen**. Grundlage der Sicherheitswarnung sind in erster Linie Daten aus der bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durchgeführten ORAL Surveillance Studie, bei der bei älteren RA-Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor und Komedikation mit Methotrexat eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE), schwerwiegenden Infektionen, venösen Thromboembolien (VTE) und Mortalität im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren beobachtet wurde (siehe dazu Ytterburg et al, NEJM 2022). Diese Risiken wurden von der EMA als Klasseneffekte und als relevant für alle zugelassenen JAKi-Indikationen bei entzündlichen Erkrankungen betrachtet, also auch für alle bei CED zum Einsatz kommenden JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib. Der Inhalt der Warnung sieht vor, dass bei Patienten JAKi nur angewendet werden sollten, wenn keine geeigneten alternativen Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: Im Alter von 65 Jahren oder älter, Raucher oder ehemalige Langzeitraucher, Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen. Bei Patienten mit anderen als den aufgeführten VTE-Risikofaktoren sollten JAKi mit Vorsicht angewendet werden. Regelmäßige Hautuntersuchungen werden bei allen Patienten empfohlen. Verordnende Ärzte sollten mit den Patienten die Risiken besprechen, die mit der Anwendung von JAKi verbunden sind. Die im Rahmen der Oral Surveillance Studie bei Patienten mit RA beobachteten Nebenwirkungen konnten für Patienten mit Colitis ulcerosa in den bisher vorliegenden Studien und auch in Post-Marketing-Registerstudien nicht beobachtet werden, so dass denkbar ist, dass die beobachteten Daten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht auf Patienten mit CED übertragbar sind. Nichtsdestotrotz sollte der Einsatz der JAKi unter den oben genannten Aspekten mit der gebotenen Vorsicht erfolgen und weitere klinische Daten im Indikationsbereich Colitis ulcerosa gesammelt werden.

Risankizumab ist der erste anti-p19-Antikörper, der in der Therapie des Morbus Crohn zugelassen wurde. In zwei Induktionsstudien, der ADVANCE und der MOTIVATE Studie [338] wurde die Wirksamkeit von Risankizumab bei Patient*innen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn untersucht, wobei die Patient*innen in der MOTIVATE-Studie mehr Vorthapien erfahren hatten. Die Remissionsinduktion erfolgte mit einer intravenösen Gabe von entweder 600mg oder 1200mg Risankizumab in den Wochen 0, 4 und 8. In der ADVANCE-Studie betrug die klinische Remission (CDAI) in Woche 12 45 % (95 % CI 12–29) mit 600mg Risankizumab und 42 % (95 % CI 8–25) mit 1200mg Risankizumab versus 25 % bei Placebo. Es wurden keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet. Für die Erhaltungsstudie FORTIFY [339] erfolgte bei Patient*innen mit einem klinischen Ansprechen nach der Induktion die Rerandomisierung. In der FORTIFY-Studie erhielten die Patient*innen entweder 180mg oder 360mg Risankizumab oder Placebo alle 8 Wochen. In Woche 52 wurde die klinische Remission bei 52 % der Patient*innen mit 360mg Risankizumab versus 41 % der Placebogruppe erreicht. Eine größere Rate an Remission (CDAI) wurden ebenso bei der Gruppe mit 180 mg Risankizumab (55 %). Jedoch konnte bei der 180mg Gruppe bei den Endpunkten Stuhlfrequenz, abdominelle Schmerzen keine statistische Signifikanz erreicht werden. Die Adverse Events waren zwischen allen Gruppen vergleichbar und waren insbesondere durch eine Verschlechterung des Morbus Crohn, Arthralgien und Kopfschmerzen bedingt.

Referenzen

- [105] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395
- [252] Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333
- [258] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–1035
- [263] Singh S, Fumery M, Sandborn WJ et al. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 394–409
- [312] Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003574. doi:10.1002/14651858.CD003574.pub2
- [313] Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006893. doi:10.1002/14651858.CD006893
- [314] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549
- [315] Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–838
- [316] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1349–1362
- [317] Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2021; 160: 2340–2353
- [318] Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R et al. OP24 A novel subcutaneous infliximab (CT-P13): 1-year results including switching results from intravenous infliximab (CT-P13) in patients with active Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020; 14: 021–022
- [319] Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1259–1266
- [320] Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L et al. Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2233–2240 e1-2
- [321] Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1632–1641
- [322] Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 681–688 e1
- [323] Kirchesner J, Lemaitre M, Carrat F et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2018; 155: 337–346 e10
- [324] Marebian J, Arrighi HM, Hass S et al. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2524–2533
- [325] Feagan BG, Greenberg GR, Wild G et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1370–1377
- [326] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–1960

- [327] MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD007572
- [328] Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130–1141
- [329] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–721
- [330] Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519–1528
- [331] Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618–627 e3
- [337] Loftus EV Jr., Panés J, Lacerda AP et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 1966–1980
- [338] D'Haens G, Panaccione R, Baert F et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet* 2022; 399: 2015–2030

Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, Germino R, Menon S, Sun Y, Wang C, Shapiro AB, Kanik KS, Connell CA; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927. PMID: 35081280.

STATEMENT 2.13 (GEPRÜFT 2023)

Bei einem isolierten Befall der Ileozökalregion, kurzer Anamnese und fehlendem Ansprechen auf Steroide ist das operative Vorgehen (Ileozökalresektion) verglichen mit der Therapie mit Infliximab als gleichwertig anzusehen.

Expertenkonsens, Konsens

Klug Entscheiden

Hintergrund

Trotz der breiten Einführung verschiedenster immunsuppressiver Therapieansätze in den letzten Jahrzehnten hat sich die Rate an chirurgischen Interventionen im Langzeitverlauf der Erkrankung nicht signifikant verändert [340, 341]. Retrospektive Studien konnten zeigen, dass die frühzeitige chirurgische Therapie bei Patient*innen mit einem isolierten Befall der Ileozökalregion zwar die Re-Operationsrate im Langzeitverlauf nicht entscheidend beeinflussen kann, jedoch mutmaßlich die Notwendigkeit einer Antikörper-basierten Therapie und das Gesamtrisiko einer erneuten chirurgischen Intervention im weiteren Krankheitsverlauf reduziert [342–348]. Die Evidenz zur früh-elektiven Ileozökalresektion bei der limitierten Ileitis terminalis Crohn konnte in jüngster Vergangenheit durch prospektive randomisierte Studien weiter ausgebaut werden. Eine hohe Aussagekraft hat eine im Jahre 2017 publizierte randomisierte Multicenter-Studie (LIRIC Trial), die die laparoskopische Ileozökalresektion mit einer Monotherapie mit Infliximab bei der Ileitis terminalis Crohn verglich [349]. Hierzu wurden Patient*innen mit nicht-stenosierendem Ileozökalbefall und Versagen einer mindestens 3-monatigen immunsuppressiven Therapie 1:1 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war die krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen mittels „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (IBDQ) 12 Monate nach der jeweiligen Intervention. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die allgemeine Lebensqualität, die Dauer der Krankschreibung, die Morbidität sowie das „body image“ und kosmetische Aspekte. Die Ergebnisse zeigen, dass die Gruppe mit primärer Ileozökalresektion 12 Monate nach Intervention zwar keine signifikante, aber im Trend bessere Lebensqualität aufweist bei nicht erhöhter Komplikationsrate (Morbidität). Der einzige signifikante Unterschied zu Gunsten der Infliximab-Gruppe war die niedrige Anzahl an Krankentagen (3,4 vs. 1,4 Tage, $p < 0,0001$). Jedoch konnte gezeigt werden, dass mehr als ein Drittel der Patient*innen (37 %), die initial mit Infliximab therapiert wurden, im weiteren Verlauf weniger Jahre (medianes Follow-up: 48 Monate) trotzdem eine Ileozökalresektion benötigten. Dahingegen bedurfte nur jeder 4. Patient (26 %) der primären Operationsgruppe eine TNF- α -Antikörpertherapie.

Zwischenzeitlich wurden von den 134 der initial 143 eingeschlossenen Patient*innen im „LIRIC Trial“ auch Langzeitdaten (medianes Follow-up: 63,5 Monate) erhoben [350] und der positive Effekt der primären chirurgischen Therapie beim isolierten Ileozökalbefall bestätigt. In der primären Resektionsgruppe

benötigten nur 18 von 69 Patient*innen (26 %) eine TNF- α -Antikörpertherapie, 15 Patient*innen hatten gar keine Crohnspezifische Therapie (22 %) und 14 Patient*innen erhielten ausschließlich eine Sekundärprophylaxe mit Immunsuppressiva (20 %). Keiner der Patient*innen im Behandlungsarm der primären chirurgischen Therapie benötigte einen weiteren chirurgischen Eingriff. Anders in der Infliximab-Gruppe: hier benötigten 31 von 65 Patient*innen (48 %) im weiteren Nachbeobachtungszeitraum eine chirurgische Therapie auf Grund des M. Crohn. Die anderen 34 Patient*innen führten entweder die TNF- α -Antikörpertherapie fort oder wechselten auf ein anderes Präparat oder mussten sogar die Therapie eskalieren. Auf Grundlage dieser neuen Evidenzlage sollte bei einem isolierten Crohn-Befall in der Ileozökalregion die chirurgische Resektion als gleichwertige Alternative zur medikamentösen Therapie betrachtet werden und Patient*innen dementsprechend über beide Therapiemöglichkeiten aufgeklärt werden.

Referenzen

- [340] Burisch J, Kiudelis G, Kupcinkas L et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut* 2019; 68: 423–433
- [341] Wong DJ, Roth EM, Feuerstein JD et al. Surgery in the age of biologics. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2019; 7: 77–90
- [342] An V, Cohen L, Lawrence M et al. Early surgery in Crohn's disease a benefit in selected cases. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 492–500
- [343] Aratari A, Papi C, Leandro G et al. Early versus late surgery for ileocaecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1303–1312
- [344] de Buck van Overstraeten A, Eshuis EJ, Vermeire S et al. Short- and medium-term outcomes following primary ileocaecal resection for Crohn's disease in two specialist centres. *Br J Surg* 2017; 104: 1713–1722
- [345] Golovics PA, Lakatos L, Nagy A et al. Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7701–7710
- [346] Latella G, Cocco A, Angelucci E et al. Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 269–276
- [347] Lee JM, Lee KM, Kim JS et al. Postoperative course of Crohn disease according to timing of bowel resection: Results from the CONNECT Study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0459
- [348] Ryan EJ, Orsi G, Boland MR et al. Meta-analysis of early bowel resection versus initial medical therapy in patient's with ileocolonic Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 501–512
- [349] Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 785–792
- [350] Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIRIC trial. *Lancet Gastroenterol sHepatol* 2020; 5: 900–907

EMPFEHLUNG 2.17 (MODIFIZIERT 2023)

Patient*innen mit einem steroidabhängigen M. Crohn sollten mit Thiopurinen, MTX oder einem TNF- α -Antikörper (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden (Evidenzgrad 3)*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

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

Hintergrund

Gemäß der Definition der ECCO-Leitlinie liegt ein steroidabhängiger Verlauf bei Patient*innen vor, die innerhalb von drei Monaten nach Beginn einer Steroidtherapie die Dosis nicht unter ein Prednisolonäquivalent von 10mg pro Tag (oder Budesonid auf unter 3 mg/Tag) reduzieren können, ohne dass die Krankheitsaktivität wieder zunimmt, die einen erneuten Schub innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der Steroide erfahren oder mehr als einer Steroidtherapie pro Jahr bedürfen [263]. Azathioprin (2,0–2,5mg/kg KG/Tag) bzw. 6-Mercaptopurin (1,0–1,5mg/ kg KG/Tag) sind zur Remissionsinduktion

mangels Effektivität nicht geeignet, wirken jedoch remissionserhaltend und weisen einen steroideinsparenden Effekt auf [372, 373]. In der gepoolten Analyse von sechs Studien (489 Teilnehmer*innen) konnte durch Azathioprin (1,0–2,5mg/kg KG) nach 6–18 Monaten eine Remissionserhaltung in 73 % gegenüber 62 % durch Placebo erreicht werden [372]. Eine langsame Dosissteigerung bis zum Erreichen der therapeutischen Dosierung kann (insbesondere gastrointestinale) Nebenwirkungen, nicht aber die Pankreatitis vermeiden, wohingegen die sofortige Gabe der vollen therapeutischen Dosis möglicherweise zu einem rascheren Wirkungseintritt führt [374].

Methotrexat stellt bei einem steroidabhängigen Erkrankungsverlauf eine geeignete Alternative zu Thiopurinen dar. Die Therapie wird zumeist in einer Dosierung von 25mg/Woche über die Dauer von 16 Wochen eingeleitet, und nachfolgend in einer Dosis von 15mg/Woche fortgesetzt [375–378]. In der Induktionstherapie einer RCT erreichten 39,4 % der Patient*innen mittels MTX (initiale Komedikation von 20mg Prednisolon) eine Remission (Placebo 19,1 %). Bei 65 % der Patient*innen, die eine klinische Remission erreicht hatten, konnte diese nach 40 Wochen aufrechterhalten werden, was in der Placebogruppe nur bei 39 % der Patient*innen gelang [375, 376]. Zur Reduktion potentieller Nebenwirkungen sollte am Tag nach der Applikation Folsäure (z. B. in einer Dosierung von 5 mg) substituiert werden. Eine subkutane Applikation ist einer intramuskulären Gabe gleichwertig, eine orale Therapie sollte wegen der unsicheren Bioverfügbarkeit jedoch vermieden werden. Bei beiden Immunsuppressiva sollte die Wirksamkeit gegenüber einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen abgewogen werden [372, 378].

Studien mit Biologika, die ausschließlich Patient*innen mit einem steroidabhängigen Verlauf eingeschlossen haben, liegen nicht vor. Die Wirksamkeit von Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab wurde jedoch bei Patient*innen mit moderatem bis schwerem M. Crohn mit unzureichendem Ansprechen oder bei Intoleranz einer konventionellen Therapie (Steroide u./o. Immunsuppressiva) gezeigt. Die genannten Substanzen waren bzgl. der Remissionsinduktion und -erhaltung sowohl bei Biologika-naiven als auch Biologika-erfahrenen Patient*innen effektiv. Details zur Wirksamkeit der verschiedenen Biologika wurden unter der Empfehlung 2.10 dargestellt [252, 258, 312–314, 316, 326–330]. Direkte Vergleichsstudien der hier dargestellten Präparate (Immunsuppressiva und Biologika) liegen derzeit ebenfalls nicht vor. Die bisher vorliegenden Studien zu Upadacitinib und Risankizumab wurde oben unter dem Abschnitt akuter Schub, therapierefraktärer Verlauf ausgeführt.

Referenzen

- [252] Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333
- [258] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–1035
- [312] Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003574. doi:10.1002/14651858.CD003574.pub2
- [313] Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006893. doi:10.1002/14651858.CD006893
- [314] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549
- [316] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1349–1362
- [326] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–1960
- [327] MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD007572
- [328] Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130–1141
- [329] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–721
- [330] Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519–1528
- [372] Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub3
- [373] Chande N, Townsend CM, Parker CE et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD000545

- [374] Bastida Paz G, Nos Mateu P, Aguas Peris M et al. [Optimization of immunomodulatory treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 511–516
- [375] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627–1632
- [376] Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292–297
- [377] McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD003459. doi:10.1002/14651858.CD003459.pub4
- [378] Patel V, Wang Y, MacDonald JK et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD006884. doi:10.1002/14651858.CD006884.pub3

Remissionserhaltung, einschließlich prä- und postoperativer Therapie

EMPFEHLUNG 3.2 (GEPRÜFT 2023)

Die Indikation zur remissionserhaltenden Therapie, die Wahl des anzuwendenden Medikamentes und die Dauer der Therapie sollte unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils, der Vortherapien und der Patient*innenpräferenz festgelegt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.5 (GEPRÜFT 2023)

Systemische Steroide sollen nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden.
Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Klug Entscheiden

EMPFEHLUNG 3.6 (MODIFIZIERT 2023)

Nach einer Remissionsinduktion sollte in Abhängigkeit von der remissionsinduzierenden Substanz und der Krankheitsvorgeschichte eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), MTX (Evidenzgrad 2), Risankizumab (Evidenzgrad 2), TNF- α -Antikörpern (Evidenzgrad 1), Upadacitinib (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 1) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) durchgeführt werden*.

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

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Azathioprin und 6-Mercaptopurin werden als Thiopurin- Analoga zusammengefasst. Azathioprin wird nicht-enzymatisch in 6-Mercaptopurin umgewandelt. Zur Wirksamkeit der Thiopurine gibt es einen Cochrane Systematic Review aus dem Jahr 2009 [427]. In dieser Metaanalyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien, die Azathioprin und Placebo verglichen [428, 429], war die Azathioprin-Therapie signifikant effektiver als eine Placebo-Therapie (RR: 0,21; 95 %-KI: 0,06–0,68). Die Effekte der remissionserhaltenden Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin bei steroidabhängigen M. Crohn-Patient*innen wurden auch in einer weiteren Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2015 untersucht [372]. In diese Cochrane-Analyse wurden insgesamt 489 mit Azathioprin behandelte Patient*innen aus sechs Studien eingeschlossen. Azathioprin war dabei der Therapie mit Placebo in der Remissionserhaltung steroidabhängiger M. Crohn-Patient*innen überlegen (RR: 1,19; 95 %-KI: 1,05–1,34). Das Risiko schwerer

Nebenwirkungen war allerdings in der Thiopurin-Gruppe mit 9 % gegenüber 2,9 % in der Placebo-Gruppe deutlich höher.

Im Hinblick auf die Hypothese, dass eine frühe Einleitung einer Thiopurin-Therapie den Krankheitsverlauf günstig modifizieren könne, sind zwei prospektive Studien von Interesse: AZTEC [430] und RAPID [431]. Die Häufigkeit für eine klinische oder klinische und steroidfreie Remission in der AZTEC-Studie waren zwischen den mit Azathioprin behandelten Patient*innen und der Placebo-Gruppe identisch. Schwere Nebenwirkungen traten aber in der Azathioprin-Gruppe mit 20,6 % gegenüber 11,1 % in der Placebo-Gruppe vermehrt auf (RR: 1,85, 95 %-KI: 0,8–4,29). Daraus folgt die Empfehlung, nicht pauschal frühzeitig eine Thiopurin-Therapie einzuleiten, da dann sicherlich auch bei manchen Patient*innen eine Übertherapie, die dann mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden wäre, durchgeführt würde. Hingewiesen sei auf die fehlende Zulassung für 6-Mercaptopurin zur Behandlung der CED in Deutschland. Auch zur Therapie von Methotrexat in der Remissionserhaltung beim M. Crohn gibt es einen Cochrane Systematic Review, der 2009 publiziert wurde [432] und zunächst drei Studien einschloss [375, 433, 434]. Allerdings erfüllte nur eine Studie [375] alle Kriterien, um in der Analyse berücksichtigt zu werden. In dieser Studie mit 76 Patient*innen zeigte sich eine Signifikanz in der Remissionserhaltung für Methotrexat gegenüber Placebo (RR: 1,67; 95 %-KI: 1,05–2,67).

Aufgrund der deutlich geringeren Datenlage im Vergleich zu den Thiopurinen kommt die Remissionserhaltung mit Methotrexat nur bei einer Unverträglichkeit oder Ineffektivität von Thiopurinen in Frage. Zusätzlich ist zu bemerken, dass in den Studien nur die parenterale MTX-Anwendung (i. m. oder s. c.) eine ausreichende Signifikanz zum Erreichen einer Remission zeigte [376].

Zur Effektivität von TNF- α -Antikörpern in der remissionserhaltenden Therapie des M. Crohn gibt es drei Metaanalysen einschließlich eines Cochrane Reviews [313, 435, 436]. Die aktuellste Metaanalyse zur Wirkung von TNF- α -Antikörpern zum Remissionserhalt [436] umfasst insgesamt 1390 M. Crohn-Patient*innen. Der positive Effekt der TNF- α -Antikörper war dabei statistisch signifikant (RR: 0,71; 95 %-KI: 0,65–0,76). In der neuesten Metaanalyse von Stidham et. al. wurden nochmals fünf Studien zur Wirkung von TNF- α -Antikörpern zwischen 2002–2007 zusammengefasst. Es fand sich ein ähnliches Ergebnis mit dem Nachweis einer sicheren Effektivität eines TNF- α -Antikörpers in der remissionserhaltenden Therapie [316]. Zusammenfassend findet sich eine klare Evidenz dafür, dass Infliximab, Adalimumab und Certolizumab Pegol in der remissionserhaltenden Therapie effektiv sind. Infliximab und Adalimumab sind in den meisten Ländern zugelassen, während Certolizumab Pegol nur in der Schweiz und den USA zur M. Crohn-Therapie zugelassen ist.

Ebenso wie die TNF- α -Antikörper zeigte sich auch Vedolizumab als Monotherapie mit einer Infusion von 300 mg Vedolizumab alle acht Wochen im Vergleich zu einer Placebo-Therapie in der Remissionserhaltung im Hinblick auf eine klinische Remission und eine steroidfreie Remission (RR: 2,00; 95 %-KI: 1,11–3,61) deutlich überlegen [329]. Das Auftreten von Nebenwirkungen gegenüber Placebo war dabei nicht erhöht (RR: 1,21; 95 %-KI: 0,73–2,00). Daten zu Patient*innen mit Colitis ulcerosa zeigen, dass Vedolizumab s. c. (108mg alle 2 Wochen) nach einer i. v. Induktionstherapie ähnlich effektiv und sicher ist wie die etablierte intravenöse Behandlung [437]. Wahrscheinlich können diese Ergebnisse auch auf Patient*innen mit M. Crohn übertragen werden (s. u.). Ustekinumab ist ebenfalls für die remissionserhaltende Therapie des M. Crohn zugelassen. Dieses basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie von Feagan et. al. [326]. Nach einem Jahr waren 51 % der Patient*innen, die s. c. Ustekinumab erhielten in einer klinischen Remission verglichen mit 35,9 % in der Placebo-Gruppe (RR: 1,42; 95 %-KI: 1,10–1,84). Schwere unerwünschte Ereignisse waren in der Ustekinumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe nicht signifikant erhöht.

Zusätzlich wurden in 2022 und 2023 Risankizumab aus der Gruppe der IL23-p19 Inhibitoren [338] und Upadacitinib aus der Gruppe der Januskinase-Inhibitoren [337] für die remissionserhaltende Therapie des Morbus Crohn zugelassen.

Bei der Auswahl der remissionserhaltenden Therapie sind die Schwere des Verlaufs und individuelle Patientenfaktoren unter der Berücksichtigung des Risikopotentials der Medikamente im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen zu berücksichtigen (siehe hierzu die ergänzende Diskussion möglicher Risikofaktoren bei den Empfehlungen 2.12 und 5.30).

Vedolizumab und das Infliximab-Biosimilar CT-P13 erhielten 2020, neben den bisherigen iv.-Formulierungen, jeweils auch als s. c.-Formulierung die Marktzulassung. Die vorliegenden Studien zu s. c.-Infliximab [318, 438, 439] und s. c.-Vedolizumab [437, 440] sprechen für eine vergleichbare Wirksamkeit im Vergleich zu den jeweiligen i. v.-Präparationen. Zusätzlich ergeben sich für s. c.-Infliximab Hinweise auf eine geringere Bildung von neutralisierenden Antikörpern (ADA), was ggf. zu höheren Effektivitätsraten für s. c.-Infliximab gegenüber i. v.-Infliximab führen könnte. Hier sind noch größere Untersuchungen mit längerer Nachverfolgung zur sicheren Beurteilung notwendig. Anaphylaktoide Reaktionen wurden in den bisherigen Untersuchungen bei s. c.-Infliximab nicht beschrieben.

[...]

In der klinischen Praxis werden häufig auch Aminosalicylate zur remissionserhaltenden Therapie beim M. Crohn verwendet [450]. In einem Cochrane Systematic Review [451] konnte in der primären

Gesamtbetrachtung der Mesalazin Studien (intention to treat- Prinzip) keine Effektivität für Mesalazin in der Remissionserhaltung nachgewiesen werden. Wenn nur die Teilnehmer*innen, die die Studien abgeschlossen hatten (per protocol (PP)-Analyse) berücksichtigt wurden, zeigte sich für sechs Studien mit einer Laufzeit von 12 Monaten ein signifikanter Effekt für Mesalazin (RR: 0,74; 95 %-KI: 0,57–0,96). Eine weitere Metaanalyse von Steinhart et. al. [452] fand bei einer etwas unterschiedlichen Auswahl der Arbeiten auch in der PP-Analyse einen signifikanten therapeutischen Vorteil für Mesalazin gegenüber Placebo (OR: 0,70; 95 %-KI: 0,52–0,93). Die NNT (number needed to treat) in dieser Metaanalyse für Mesalazin betrug 16. In einer weiteren Metaanalyse von Ford [453] mit 11 unterschiedlichen Studien ergab sich keine signifikante Wirksamkeit von Mesalazin in der Remissionserhaltung (RR: 0,4; 95 %-KI: 0,87–1,01). Wenn allerdings in dieser Metaanalyse wieder die PP-Analyse vorgenommen wurden, fand sich ein signifikanter Vorteil von Mesalazin gegenüber Placebo in der Remissionserhaltung (RR: 0,79; 95 %-KI: 0,66–0,95). Eine neuere Cochrane-Analyse von Akobeng et. al. aus 2016 [454] zeigte bei 11 Placebo-kontrollierten Studien mit 1–4g Mesalazin/Tag keinen signifikanten Unterschied bezüglich einer Remissionserhaltung.

Betrachtet man somit zusammenfassend die Bedeutung von Mesalazin in der Remissionserhaltung, sind die Ergebnisse nicht eindeutig. Metaanalysen ergeben nicht durchgehend eine Wirksamkeit, wohingegen einzelne Analysen (PP) jedoch einen Vorteil der Therapie zeigen [455]. Das Problem aller dieser Studien dürfte sein, dass hier die gesamte Bandbreite aller M. Crohn-Patient*innen in diese Studien zur Remissionserhaltung eingeschlossen wurden. [...]

Zusammenfassend ist angesichts des Verhältnisses von Nutzen, Risiken und Kosten derzeit keine ausreichende Basis für eine remissionserhaltende Therapie bei allen Patient*innen zu sehen. Die Indikation zur remissionserhaltenden Therapie, die Wahl der anzuwendenden Medikamente und die Dauer der Therapie werden unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils und der Patient*innenpräferenz festgelegt. [...]

Referenzen

- [318] Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R et al. OP24 A novel subcutaneous infliximab (CT-P13): 1-year results including switching results from intravenous infliximab (CT-P13) in patients with active Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020; 14: 021–022
- [372] Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub3
- [375] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627–1632
- [376] Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292–297
- [427] Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub2
- [428] Lemann M, Mary JY, Colombel JF et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812–1828
- [429] O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J et al. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978; 2: 955–957
- [430] Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 766–774 e1
- [431] Cosnes J, Bourrier A, Laharie D et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013; 145: 758–765 e2
- [432] Patel V, Macdonald JK, McDonald JW et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006884. doi:10.1002/14651858.CD006884.pub2
- [433] Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J et al. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227–1233
- [434] Oren R, Moshkowitz M, Odes S et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2203–2209
- [435] Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644–653
- [436] Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644–659
- [437] Sandborn WJ, Baert F, Danese S et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 562–572 e12

- [438] Hupe M, Riviere P, Nancey S et al. Comparative efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 852–860
- [440] Chen C, Rosario M, Polhamus D et al. DOP16 An evaluation of the exposure–efficacy relationship for subcutaneous vedolizumab maintenance treatment of Crohn’s disease: Pharmacokinetic findings from VISIBLE 2. *Journal of Crohn’s and Colitis* 2020; 14: 056–057
- [441] European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products. Zugriff am 23.10.2014 unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
- [442] Park W, Hrycaj P, Jeka S et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1605–1612
- [443] Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al. A randomised, double-blind, parallelgroup study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1613–1620
- [449] Kruis W, Katalinic A, Klugmann T et al. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn’s disease: A retrospective analysis. *J Crohns Colitis* 2012. doi:10.1016/j.crohns.2012.10.012
- [450] Bokemeyer B, Hardt J, Huppe D et al. Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: An online IBD registry. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 355–368
- [452] Steinhart AH, Forbes A, Mills EC et al. Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1389–1399
- [453] Ford AC, Kane SV, Khan KJ et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn’s disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617–629 [454] Akobeng AK, Zhang D, Gordon M et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD003715
- [455] National Institute for Health and Clinical Excellence NCGC. Crohn’s disease. Management in adults and children. 2012

EMPFEHLUNG 3.7 (GEPRÜFT 2023)

Erleidet ein*e Patient*in ein Rezidiv der entzündlichen Aktivität soll eine Re-Evaluation der Krankheitssituation vorgenommen werden, um über die weitere Therapie zu entscheiden. Dabei soll auch eine chirurgische Option bedacht werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.8 (MODIFIZIERT 2023)

Bei einem steroidabhängigen Verlauf sollte unter Berücksichtigung einer Nutzenrisikoabwägung eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), MTX (Evidenzgrad 2), Risankizumab (Evidenzgrad 2), TNF- α -Antikörpern (Evidenzgrad 1), Upadacitinib (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 1) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) durchgeführt werden*.

Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 1–2

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

Hintergrund

[...] Chirurgische Optionen sind auf jeder Stufe der Therapieeskalation, auch wenn dies nicht explizit im Statement erwähnt wurde, zu diskutieren.

Die immunsuppressive Therapie (Thiopurine, Methotrexat) ist in der Behandlung des steroidabhängigen M. Crohn effektiv [375, 458, 459]. Auch ist eine Biologika-Therapie in dieser Situation ein wirksames

Therapiekonzept [460, 461]. Die Selektion der Patient*innen mit steroidabhängigem Verlauf für eine primäre TNF- α -Antikörper-Therapie oder primäre Therapie mit anderen Biologika (Vedolizumab oder Ustekinumab) hängt von klinischen Charakteristika und prognostischen Kriterien ab [462]. **Wichtig ist, dass bei einem lokalisierten Ileumbefall auch eine operative Resektion eine primäre therapeutische Option ist** (siehe akuter Schub, Empfehlung 2.9).

Bei Patient*innen, bei denen eine Remission mit Thiopurinen erzielt werden konnte, sollte diese Medikation auch zur Remissionserhaltung fortgeführt werden. Für eine langfristige Therapie sind Azathioprin in einer Tagesdosis von 2,0–2,5mg/kg Körpergewicht und 6-Mercaptopurin in einer Tagesdosis von 1,0–1,5mg/kg Körpergewicht geeignet.

Bei einer Azathioprin-Unverträglichkeit kann außer nach einer vorherigen Pankreatitis oder einer nachhaltigen Knochenmarkstoxizität 6-Mercaptopurin eingesetzt werden [463]. Ein stark erniedrigter 6-TGN (Thioguanin-Nucleotide)-Spiegel, insbesondere in Verbindung mit einem ebenfalls erniedrigten 6-MMPR (Methyl-Mercaptopurin-Ribonucleotid)-Spiegel kann eine unzureichende Medikamenteneinnahme (nicht-Adhärenz) anzeigen.

Bei erniedrigten 6-TGN-Spiegeln und erhöhtem 6-MMPR-Spiegeln kann eine verstärkte Metabolisierung zu 6-MMPR vorliegen [464], wobei durch eine begleitende niedrig-dosierte Allopurinol-Therapie dann das Metaboliten-Profil mit einem Anstieg von 6-TGN optimiert werden kann. In dieser Situation sind aber engmaschige Kontrollen und eine Betreuung in einem sehr erfahrenen Setting erforderlich, um assoziierte schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden [465–467]. Andererseits hat sich gezeigt, dass eine Therapie, die sich vor allem am 6-TGN-Spiegel orientiert, nicht effektiver ist als eine Wirkspiegel unabhängige Therapie [468].

Nach der Evaluation einer Nicht-Adhärenz z. B. mittels des 6-TGN-Spiegels und der eventuellen Optimierung der Dosierung, bzw. Metabolisierung der Azathioprin/6-Mercaptopurin-Therapie im Falle einer fehlenden Wirkung nach 12 Wochen oder eines sekundären Wirkungsverlustes sind Risankizumab, TNF- α -Antikörper, Vedolizumab, Upadacitinib oder Ustekinumab (alle Evidenzgrad 1), sowie nachrangig auch Methotrexat (Evidenzgrad 2), weitere Therapieoptionen.

Referenzen

- [375] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 1627–1632
- [458] Kamm MA. Review article: chronic active disease and maintaining remission in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl. 4): 102–105
- [459] Ludwig D, Stange EF. Efficacy of azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: prospective one-year follow-up study. German Imurek Study Group. Z Gastroenterol 1999; 37: 1085–1091
- [460] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002; 359: 1541–1549
- [461] Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology 2007; 132: 52–65
- [462] D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? Am J Gastroenterol 2011; 106: 199–212
- [463] Hindorf U, Johansson M, Eriksson A et al. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 654–661
- [464] Bokemeyer B, Teml A, Roggel C et al. Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 217–225
- [465] Thomsen SB, Allin KH, Burisch J et al. Outcome of concomitant treatment with thiopurines and allopurinol in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study. United European Gastroenterol J 2020; 8: 68–76
- [466] Chavoushi SF, Jharap B, Friedrich P et al. Thiopurines with low-dose allopurinol (ThiLDA)-a prospective clinical one-way crossover trial. Eur J Clin Pharmacol 2019; 75: 1669–1674
- [467] Friedman AB, Brown SJ, Bampton P et al. Randomised clinical trial: efficacy, safety and dosage of adjunctive allopurinol in azathioprine/ mercaptopurine nonresponders (AAA Study). Aliment Pharmacol Ther 2018; 47: 1092–1102
- [468] Reinshagen M, Schutz E, Armstrong VW et al. 6-thioguanine nucleotide-adapted azathioprine therapy does not lead to higher remission rates than standard therapy in chronic active crohn disease: results from a randomized, controlled, open trial. Clin Chem 2007; 53: 1306–1314

EMPFEHLUNG 3.17 (GEPRÜFT 2023)

Bei einem Versagen der postoperativen Rezidivprophylaxe sollten die Therapieprinzipien der akuten Schubtherapie angewendet werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Gordon H et al., 2024 [5].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment

Zielsetzung/Fragestellung

The present manuscript represents an update to the 2020 guidelines and is focused specifically on medical management of CD.

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:

- [...] a comprehensive literature search on EMBASE, PubMed/Medline, and Cochrane Central databases [...] (2018).
- **Update 2024:**
 - For PICO questions retained from the 2020 guidelines, the same search string was used as during the prior literature search, and the start date of database queries set to the same as the end search date for the previous guidelines 1 April 2018. For all new PICO questions, the search start date was unlimited.
 - Suchzeitraum: je nach Fragestellung Jan. – März 2023

LoE

The quality of evidence was classified into the following four categories in accordance with the GRADE approach:

- 'high' [meaning that further research is unlikely to change our confidence in the effect estimates]
- 'moderate' [further research may change our confidence in the effect estimates]
- 'low' [further research likely to change our confidence in the effect estimates]
- 'very low' [meaning that any estimate of effect is very uncertain]

GoR

The strength of each recommendation was graded as either 'strong' [meaning the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects, or vice versa] or as 'weak' [meaning the balance is less certain], considering also the quality of evidence, values or preferences, and resource use.

- **Update 2024:**
 - During initial discussions and based on feedback from previous ECCO guidelines, we recognised that in certain areas of CD management there are limited high-quality sources of evidence available, but that clinicians and patients must make decisions nonetheless. There are also broad, overarching themes relating to approaches to care

that cannot be readily formulated into a PICO question. Use of the GRADE approach in these areas can be resource intensive and lead to recommendations of limited clinical utility. We therefore decided to frame a separate series of ‘**practice points**’ for such common areas of importance. For these, the systematic literature review and data extraction exercise were followed and the findings used to inform drafting of an expert recommendation. [...]. These are clearly delineated in the text as distinct from GRADE recommendations.

Empfehlungen

Übersicht über Empfehlungen zur medizinischen Therapie des Morbus Crohn

	Induction i	Maintenance i	Perianal disease ii	Peripheral Spondylo-arthropathy	Axial Spondylo-arthropathy	Pregnancy	Over 65 years
Systemic corticosteroids	iv			iv	iv	iv	iv
Enteral release corticosteroids						v	v
Enteral Nutrition							
Thiopurines monotherapy						vi	vii
Methotrexate							
Infliximab							
Adalimumab							
Certolizumab							
Vedolizumab							
Ustekinumab							
Risankizumab				viii	ix		
Upadacitinib			x	xi	xii		xiii

	Recommended
	Can be considered
	Not recommended
	Insufficient evidence

Figure 1. Medical therapy in the management of CD. i. This figure summarises a complex area with limitations to much of the available data, it is not intended to replace individualised decision making. Please see the main text of these guidelines for discussion of the evidence base; recommendations and considerations are derived from GRADE recommendations and suggestions, respectively, for induction and maintenance outcomes. ii. Recommendations on the medical management of perianal disease are adapted from the CD Treatment Guideline surgical manuscript⁵. iii. Recommendations on the safe medical management of CD during pregnancy are taken from the ECCO guidelines on sexuality, fertility, pregnancy and lactation,⁹ with strength of recommendation aligned to the GRADE recommendations of this guideline. iv. Systemic corticosteroids should only be used if there are no available alternatives, particularly in patients over the age of 65, or as a bridge to the initiation of an effective maintenance therapy. v. Enteral acting corticosteroids can only be considered as induction agents in pregnancy and in the over-65s, and are not recommended for maintenance of remission. vi. Thiopurines can be continued as maintenance therapy in pregnancy, but should not be newly started as monotherapy nor used as induction agents.⁹ vii. Can be considered case by case if there are no available alternatives. viii. Inferred from positive trial data in psoriatic arthritis.¹⁷²⁻¹⁷⁴ ix. Inferred from negative trial data in axial spondyloarthritis.¹⁷⁵ x. Upadacitinib may represent a therapeutic alternative in patients with prior anti-tumour necrosis factor (TNF) failure, intolerance, or contraindications. This is based upon post-hoc analysis of randomised controlled trial [RCT] data showing a significant benefit over placebo across a range of relevant fistula endpoints¹⁷⁶. xi. Inferred from positive trial data in psoriatic arthritis.¹⁷⁷ xii. Inferred from positive trial data in axial spondyloarthritis.¹⁷⁸ xiii. EMA recommend reserving for when no alternatives are available in patients over the age of 65.

3.2.2. Systemic corticosteroids

Statement 2.2. We suggest systemic corticosteroids can be used as induction therapy in patients with active, moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate quality evidence]. [Consensus 100%]

3.3. Immunomodulators

3.3.1. Thiopurines

Statement 3.1. We recommend against the use of thiopurine monotherapy as induction therapy for CD [strong recommendation, very low-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 3.2. We suggest thiopurine monotherapy can be used as maintenance therapy in CD [weak recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 95%]

3.3.2. Methotrexate

Statement 4.1. We suggest parenteral methotrexate can be used as induction therapy in moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 94%]

Statement 4.2. We suggest parenteral methotrexate monotherapy can be used as maintenance therapy in moderate to-severe CD [weak recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 97%]

3.4. TNF α antagonists

3.4.1. Infliximab

Statement 5.1. We recommend infliximab as induction therapy with moderate-to-severe active CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 5.2. We recommend infliximab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 5.3. We recommend combination therapy with a thiopurine when starting infliximab as induction therapy in patients with moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 5.4. We recommend combination therapy with infliximab and thiopurines for a minimum of 6–12 months when using infliximab as maintenance therapy in patients with CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.4.2. Adalimumab

Statement 6.1. We recommend adalimumab as induction therapy in patients with moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 6.2. We recommend adalimumab monotherapy as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 6.3. We suggest adalimumab monotherapy should be used over combination therapy with thiopurines as induction therapy in patients with moderate-to-severe CD naïve to biologics [weak recommendation, moderate-quality evidence].

Statement 6.4. We suggest adalimumab monotherapy should be used over combination with an immunomodulator as maintenance therapy in patients with moderate-to-severe CD naïve to biologics [weak recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 98%]

3.4.3. Certolizumab

Statement 7.1. We suggest certolizumab can be used as induction therapy in patients with moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 97%]

Statement 7.2. We suggest certolizumab can be used as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.5. IL-12/IL-23 inhibitors

3.5.1. Ustekinumab

Statement 9.1. We recommend ustekinumab as induction therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 9.2. We recommend ustekinumab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.5.2. Ustekinumab compared with adalimumab

Statement 10.1. We suggest adalimumab or ustekinumab are equally as effective as induction therapy in biologic-naïve patients with moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 10.2. We suggest adalimumab and ustekinumab are equally as effective as maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.5.3. Risankizumab

Statement 11.1. We recommend risankizumab as induction therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, high-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 11.2. We recommend risankizumab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation; high-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.6. Anti-integrin therapies

3.6.1. Vedolizumab

Statement 12.1. We recommend vedolizumab as induction therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 12.2. We recommend vedolizumab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.7. Janus kinase inhibitors in the treatment of CD

3.7.1. Upadacitinib

Statement 13.1. We recommend upadacitinib as induction therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation; high-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 13.2. We recommend upadacitinib as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation; moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.9. Sequencing and combination of therapies in CD

3.9.1. Sequencing of advanced therapies in CD

Practice Point 3. There is currently insufficient evidence to direct how advanced therapies should be positioned in a therapeutic algorithm for luminal CD. Decisions should consider efficacy, safety, patient preferences and characteristics, disease characteristics, and cost or access to therapies. [Consensus: 97%]

Hintergrund

Positioning of therapies in CD is one of the main challenges in daily clinical practice. This is particularly true of agents commonly termed advanced therapies: biologic therapies and targeted small molecules. All approved drugs can be effective for patients with CD, but data enabling direct comparison between drugs are largely absent. Limited, head-to-head RCT data exist, such as the SEAVUE trial, which compared adalimumab and ustekinumab in CD (134) and the SEQUENCE trial, which compared risankizumab and ustekinumab.¹⁶⁷ Even with these large and well-conducted RCTs, it is important to consider that they apply to specific comparisons made in specific populations. For example, in SEAVUE, the finding of broadly comparable efficacy between ustekinumab and adalimumab relates to the treatment of patients without prior biologic exposure and without the option of dose escalation. Likewise, the SEQUENCE trial, presented in abstract form only during the preparation of these guidelines, showed significantly higher rates of response and remission for clinical and endoscopic outcomes in patients treated in an open-label manner with risankizumab over those treated with ustekinumab, specifically among a population of patients with failure of prior anti-TNF therapy.^{167,168}

Even with other head-to-head RCTs in progress, there will still be insufficient direct evidence to address many questions that arise in routine clinical practice. In this context, clinicians can and should try to make treatment recommendations based upon understanding of the available evidence. This includes the consideration as to what extent evidence from populations that differ slightly from the patient under consideration may be used to inform decision making for the individual patient. Clinicians may also wish to consider indirect comparisons based on network meta-analyses.^{169–171} However, it is important to note that these are sensitive to differences between trial populations, definitions and timing of outcome measures, and design of maintenance studies. Cohort studies can provide complementary evidence on real-world populations, often including groups that might otherwise be excluded from clinical trials, with use of statistical methodologies to correct for baseline differences in measured confounders.⁷¹ These studies should be considered alongside assessment of potential sources of bias, unmeasured confounding factors, and difficulties inherent in the lack of randomisation. Additionally, understanding of safety data may be improved with analysis of similar data that may be available for patients exposed to a drug for a different licensed indication, although again, clinicians should consider to what extent the risk profile of the external population matches the patient under consideration.

Ultimately, whereas it is not appropriate to form firm conclusions from indirect methodologies such as network meta-analyses or large cohort studies, taken in isolation, these can provide valuable insight. Where alternative sources of indirect evidence are discrepant, it is not possible to form clear predictions of relative drug performance. When the findings are congruent, this may provide some confidence in the application of the results to clinical practice. [...]

Referenzen

71. Kapizioni C, Desoki R, Lam D, et al. Biologic therapy for inflammatory bowel disease: Real-world comparative effectiveness and impact of drug sequencing in 13,222 patients within the UK IBD BioResource. *J Crohns Colitis* 2024;18:790–800.

134. Sands BE, Irving PM, Hoops T, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet* 2022;399:2200–11.

167. Study Comparing Intravenous [IV]/Subcutaneous [SC] Risankizumab to IV/SC Ustekinumab to Assess Change in Crohn's Disease Activity Index [CDAI] in Adult Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease [CD] [SEQUENCE]. 2023. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04524611> Accessed March 2024.

168. Thomas H. UEG Week 2023. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:1076.

169. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2023;72:264–74.

170. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:1002–14.

171. Wu G, Yang Y, Liu M, Wang Y, Guo Q. Systematic review and network meta-analysis: comparative efficacy and safety of biosimilars, biologics and JAK1 inhibitors for active Crohn disease. *Front Pharmacol* 2021;12:655865.

3.9.2. Advanced combination therapies in treatment of CD Practice Point 4. Advanced combination therapy may be necessary when there are uncontrolled extraintestinal manifestations or symptomatic immune-mediated disorders needing more than one agent to achieve remission. Advanced combination therapy may also be an option for refractory CD. There is currently no evidence to support advanced combination therapy in patients naïve to advanced therapies, even in high-risk patients. [Consensus: 100%]

Hintergrund

Despite important progress in therapy for CD, up to 60% of patients fail to achieve long-term remission.¹⁷⁹ Advanced combination therapy [ACT] refers to the combination of biologic agents, targeted small molecules, or both, and can be considered for the following three different settings: uncontrolled extraintestinal manifestations, patients with concomitant immune-mediated diseases, and patients with a refractory IBD phenotype where no surgical options are feasible.¹⁸⁰ When considering refractory disease, it is reasonable to combine agents that have resulted at least in a

partial response before, without adverse side effects. When ACT is aimed at controlling extraintestinal manifestations or immune-mediated diseases, the preferred combination should be based on the specific clinical setting, including any prior evidence of partial response to a particular agent, availability of evidence suggesting potential efficacy from other relevant indications, and safety considerations. Whereas targeting more than one mechanistic pathway in patients naïve to advanced therapies may make sense, particularly if the underlying biology is better characterised, there is currently no evidence to support ACT upfront, even in patients judged to be at high risk of disease progression or complications.

Evidence on ACT in IBD is mostly retrospective with limited quality, and has recently been gathered in two systematic reviews with meta-analyses that include studies reporting on outcomes in both UC and CD.^{179,181} Table 1 summarises the single RCT and the cohorts that have reported outcomes with ACT specifically for CD patients. The use of ACT for CD was the focus of the phase 4 single-arm EXPLORER trial [NCT02764762], which was designed to investigate the safety and efficacy of the combination of vedolizumab,

adalimumab, and methotrexate in patients newly diagnosed with CD with the presence of features predictive of an increased risk of disease complications. There was no comparator arm, although post-hoc Bayesian analysis suggested a high degree of probability that the combination treatment was more effective than benchmark estimates for the efficacy of adalimumab or vedolizumab monotherapy.¹⁸⁵ Ongoing RCTs of ACT, including a trial of guselkumab with golimumab [NCT05242471], may improve understanding of potential efficacy and safety. Cost-effectiveness analyses will be important prior to any more widespread adoption of these approaches.

Referenzen

179. Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e361–79.
180. Raine T, Verstockt B, Kopylov U, et al. ECCO topical review: refractory inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:1605–20.
181. Alayo QA, Fenster M, Altayar O, et al. Systematic review with meta-analysis: safety and effectiveness of combining biologics and small molecules in inflammatory bowel disease. *Crohns Colitis* 2022;4:otac002.
185. Colombel JF, Ungaro RC, Sands BE, et al. Vedolizumab, adalimumab, and methotrexate combination therapy in Crohn's disease [EXPLORER]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023. doi: 10.1016/j.cgh.2023.09.010.

Macaluso FS et al., 2023 [1,6].

Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease

Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology

Zielsetzung/Fragestellung

clinical practice recommendations on the use of biologic treatments in adult patients with CD

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte dargelegt aber nicht beschrieben, wie mit Interessenskonflikten umgegangen wurde.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse und Begutachtungsverfahren dargelegt aber nicht detailliert beschrieben.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic search of PubMed, Embase and Scopus databases was initially conducted in January 2020 –and was regularly updated through December 2021

LoE

GRADE definitions of the quality of the evidence. Modified from [12].

Quality of evidence	Interpretation
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 (even if it is possible that the true effect is different).
Low	Our confidence in the effect 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 different from the estimate of effect.
Knowledge gap	There is insufficient evidence to determine the true effect.

GoR

GRADE interpretations of the strength of the recommendations. Modified from [12].

Strength of recommendation	For patients	For clinicians
Strong	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.
Conditional	The majority of individuals in this situation would want the suggested course, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients.
No recommendation	–	The confidence in the effect estimate is so low that any effect estimate is speculative.
"IG-IBD makes no recommendation"		

Empfehlungen

3. Setting 1: induction of remission in adults with moderate-to-severe CD

3.1. Biologics vs. no treatment in biologic-naïve patients

Statement 1 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to conventional therapy who are naïve to biologics, IG-IBD recommends using infliximab, adalimumab, vedolizumab or ustekinumab to induce remission. (Strong recommendation. Moderate-quality evidence for infliximab, adalimumab and vedolizumab; very low-quality evidence for ustekinumab. Agreement rate: 100%)

Hintergrund

To induce remission of moderate-to-severe CD that is refractory to conventional therapy in adults who are naïve to biologics, IGIBD recommends using any of the four biologics currently available for CD. They are all effective in this setting, even if the quality of evidence is not the same.

Regarding infliximab, the recommendation is based on a review of the literature (see PICO 01 of the technical review) that showed its clear superiority to placebo for inducing clinical remission (risk ratio [RR], 1.95; 95% confidence interval [CI], 1.59–2.40) and mucosal healing (RR, 2.66; 95% CI, 1.66–4.27). In contrast, infliximab was not found to be superior to placebo for inducing a clinical response (RR, 2.14; 95% CI, 0.91–5.03). Regarding safety outcomes, there were no differences between infliximab and placebo for the risks of adverse events (AEs) (RR, 1.01; 95% CI, 0.94–1.08) and SAEs (RR, 0.77; 95% CI, 0.51–1.17). The overall quality of the evidence was moderate due to serious inconsistency (high heterogeneity of the data on clinical response) and imprecision (scarce data on mucosal healing).

Similar findings were observed for adalimumab (PICO 02). Based on data from three studies that assessed efficacy at 4 weeks and from eight studies that evaluated safety at 4–56 weeks, adalimumab was superior to placebo for inducing clinical remission (RR, 3.60; 95% CI, 2.19–5.92) and clinical response (RR, 2.13; 95% CI, 1.44–3.16). Evidence was also sought for mucosal healing, but data were insufficient to draw conclusions. Furthermore, adalimumab posed a lower risk of SAEs compared to placebo (RR, 0.59; 95% CI, 0.40–0.86). The quality of the evidence for adalimumab was moderate (as it was for infliximab), mainly due to serious imprecision (sparse data) on clinical remission.

Panel comment beyond GRADE: Biosimilars of infliximab and adalimumab have equivalent efficacy/effectiveness and safety to the originator products [14–16] and cost less than the originator products. Their availability reinforces our recommendation to use these two drugs as first-line biologics in most patients. We expect to be able to make a similar recommendation for vedolizumab and ustekinumab when low-cost biosimilars for these two drugs become available.

The recommendation to use vedolizumab to induce remission in adults naïve to biologics is based on three studies that assessed efficacy at 6 weeks and on five studies with safety data at 6–46 weeks (PICO 07). These studies showed that vedolizumab is superior to placebo for inducing clinical remission (RR, 2.18; 95% CI, 1.29–3.69) and clinical response (RR, 1.47; 95% CI, 1.07–2.03), while there were no differences between vedolizumab and placebo on risks of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.95–1.09) and SAEs (RR, 1.04; 95% CI, 0.75–1.44). Data were insufficient regarding mucosal healing. The quality of the evidence was moderate due to serious imprecision (sparse data) on clinical remission.

Evidence on the efficacy of ustekinumab for inducing remission in biologic-naïve CD patients comes from only one study that assessed efficacy at 8 weeks, while five studies reported on safety at 8–44 weeks (PICO 09). The overall quality of evidence was judged to be very low due to very serious imprecision (sparse data and wide CI) for mucosal healing and to serious indirectness for clinical remission (approximately 30% of the tested population had previously received anti-TNF agents). The data, however, showed that ustekinumab was clearly superior to placebo for inducing clinical remission (RR, 2.06; 95% CI, 1.49–2.84) and clinical response (RR, 1.73; 95% CI, 1.30–2.29), while there was no difference for mucosal healing (RR, 1.89; 95% CI, 0.64–5.56). Finally, there were similar risks of AEs (RR, 0.96; 95% CI, 0.90–1.02) and SAEs (RR, 0.79; 95% CI, 0.56–1.11) between ustekinumab and placebo.

Panel comment beyond GRADE: Most studies investigated vedolizumab and ustekinumab as second-line agents. Nonetheless, recent studies demonstrated the effectiveness of these drugs also in patients who were naïve to biologics [17–20].

3.2. Comparisons among drugs in biologic-naïve patients

Statement 2 : For adults with moderate-to-severe active CD, refractory to conventional therapy, who are naïve to biologics, IG-IBD makes no recommendation on the preferential use of: - infliximab over adalimumab, vedolizumab, or ustekinumab - adalimumab over vedolizumab or ustekinumab, or - vedolizumab over ustekinumab (No recommendation. Very low-quality evidence for all comparisons, except for moderate-quality evidence for the comparison between adalimumab and ustekinumab. Agreement rate: 88%)

Hintergrund

In the choice between infliximab and adalimumab for moderate-to-severe CD, refractory to conventional therapy, in patients who are naïve to biologics, evidence came from indirect treatment comparisons. Literature review (PICO 05) revealed several methodological concerns, including serious inconsistency for clinical response and AEs, and serious imprecision for SAEs (sparse data). Thus, there was very low-quality evidence overall. Adalimumab was superior to infliximab – although with a wide CI – for inducing clinical remission (RR, 0.54; 95% CI, 0.32–0.93), but the two biologics were comparable in achieving clinical response (RR, 1.01; 95% CI, 0.39–2.57). They also posed similar risks of AEs (RR, 1.04; 95% CI, 0.92–1.18) and SAEs (RR, 1.31; 95% CI, 0.74–2.30).

However, the data were insufficient to draw a conclusion about mucosal healing. Given all the aforementioned methodological issues, and the lack of difference between the two biologics as maintenance treatment for all considered outcomes (PICO 22), IG-IBD decided to make no recommendation on a preferential use of infliximab or adalimumab despite the reported superiority of adalimumab in achieving clinical remission at induction.

Panel comment beyond GRADE : Several large, real-world studies have highlighted the substantial equality in effectiveness between infliximab and adalimumab for CD patients who are naïve to biologics [21–25] . Methodological concerns resulted in a very low overall quality of evidence for the comparisons between infliximab and vedolizumab (PICO 11) and between infliximab and ustekinumab (PICO 12). No difference between infliximab and vedolizumab was observed for critical outcomes including clinical remission (RR, 0.89; 95% CI, 0.51–1.57), clinical response (RR, 1.46; 95% CI, 0.58–3.63), and SAEs (RR, 0.74; 95% CI, 0.44–1.26), while data were insufficient for mucosal healing. In the comparison between infliximab and ustekinumab, no differences were detected for all critical outcomes, namely clinical remission (RR, 0.95; 95% CI, 0.65–1.39), clinical response (RR, 1.24; 95% CI, 0.50–3.04), mucosal healing (RR, 1.41; 95% CI, 0.43–4.58), and SAEs (RR, 0.98; 95% CI, 0.57–1.67). Similarly, no difference was observed for all outcomes between infliximab and vedolizumab (PICO 23), as well as between infliximab and ustekinumab (PICO 24) in the maintenance setting.

In the choice between adalimumab and vedolizumab for moderate-to-severe CD, in patients who are naïve to biologics, the evidence came from indirect treatment comparisons and was affected by serious or very serious imprecision for all critical outcomes. As a result, the overall quality of evidence was very low (PICO 13). In addition, no differences were observed for efficacy outcomes including clinical remission (RR, 1.65; 95% CI, 0.80–3.40) and clinical response (RR, 1.45; 95% CI, 0.87–2.41), while data were insufficient for mucosal healing. A reduced risk of SAEs was detected for adalimumab compared to vedolizumab (RR, 0.57; 95% CI, 0.34–0.94). Similarly, no difference in all efficacy outcomes was observed at maintenance between the two drugs (PICO 25).

Panel comment beyond GRADE : Real-world evidence has demonstrated a similar effectiveness between adalimumab and vedolizumab in CD patients, both naïve and experienced to biologics [26]

Differently from all the other comparisons, the evidence on the choice between adalimumab and ustekinumab came from a direct comparison (the SEAVUE study). At the time of drafting of this manuscript, this study had only been reported in a conference abstract, precluding full critical appraisal. The overall quality of evidence was moderate (PICO 14). No difference was detected for efficacy outcomes including clinical remission (RR, 1.05; 95% CI, 0.89–1.24) and clinical response (RR, 0.99; 95% CI, 0.87–1.11), while data were insufficient for mucosal healing. Furthermore, no difference was reported for SAEs (RR, 1.25; 95% CI, 0.77–2.03), and the comparison of the two drugs as maintenance therapy did not show any difference (PICO 26).

Finally, for the comparison between vedolizumab and ustekinumab in biologic-naïve patients (PICO 46), very low-quality evidence was found (indirect treatment comparisons, serious imprecision for critical outcomes). No differences were found at induction between the drugs regarding clinical remission (RR, 1.06; 95% CI, 0.57–1.96), clinical response (RR, 0.85; 95% CI, 0.55–1.30), AEs (RR, 1.05; 95% CI, 0.96–1.16), or SAEs (RR, 1.32; 95% CI, 0.82–2.11), while data were insufficient for mucosal healing. Similarly, no difference was detected between the two drugs used as maintenance therapies (PICO 27).

3.3. Biologics vs. no treatment in biologic-experienced patients

Statement 3 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to a previous therapy with adalimumab, IG-IBD makes no recommendation in favor of or against using infliximab to induce remission. (No recommendation. Knowledge gap. Agreement rate: 64%)

Hintergrund

There is insufficient evidence to inform this specific question. Therefore, IG-IBD is unable to make recommendations on the use of infliximab for the induction of remission in patients previously found to be refractory to a different anti-TNF agent (PICO 03).

Panel comment beyond GRADE: We could not address this clinical question using evidence from randomized controlled trials. Nonetheless, 20 years of clinical experience with infliximab and a demonstrated efficacy in observational studies [25 , 27] suggest that it is effective also in patients in whom previous treatment with adalimumab was unsuccessful. This point is reinforced by the efficacy of the other anti-TNF agent - adalimumab – in this setting (see below). However, it should be noted that the current availability of several biologics with different mechanisms of action makes clinicians quite reluctant to switch from one anti-TNF agent to another, particularly in cases of primary nonresponse. Conversely, a switch from one anti-TNF agent to another should be considered when an effective anti-TNF agent must be withdrawn due to intolerance [28] .

Statement 4 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic, IG-IBD recommends using adalimumab, vedolizumab or ustekinumab to induce remission. (Strong recommendation. Moderate-quality evidence for adalimumab and vedolizumab, very low-quality evidence for ustekinumab. Agreement rate: 80%)

Hintergrund

IG-IBD recommends using adalimumab, vedolizumab or ustekinumab in adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic. These three drugs are all effective in this setting, even if the quality of the evidence and the motivations underlying this recommendation differ between drugs.

Regarding adalimumab, the evidence comes from two studies with data on clinical remission and clinical response at 4 weeks and from eight studies with data on AEs and SAEs at 4–56 weeks (PICO 04). Of note, PICO 04 specifically refers to patients previously treated with an anti-TNF agent. About efficacy, evidence was in favor of adalimumab over placebo for the outcomes of clinical remission (RR, 3.00; 95% CI, 1.65–5.42) and clinical response (RR, 1.54; 95% CI, 1.20–1.97), while data were insufficient for the assessment of mucosal healing. Notably, adalimumab also had a better safety profile than placebo for SAEs (RR, 0.59; 95% CI, 0.40–0.86). The overall quality of evidence was moderate due to serious imprecision (sparse data) for clinical remission.

Panel comment beyond GRADE: See the aforementioned comments on the current utility of switching from one anti-TNF agent to another.

The recommendation to use vedolizumab to induce remission in adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic is based on three studies that assessed efficacy at 6 weeks and five studies with data on safety at 6–46 weeks (PICO 08). Vedolizumab was superior to placebo for the induction of one critical outcome, i.e. clinical response (RR, 1.51; 95% CI, 1.01–2.25), while there were no differences between vedolizumab and placebo on clinical remission (RR, 1.25; 95% CI, 0.62–2.53), risk of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.95–1.09) and risk of SAEs (RR, 1.04; 95% CI, 0.75–1.44). Data were insufficient regarding mucosal healing. The quality of the evidence was moderate due to serious imprecision for the outcome clinical remission (sparse data).

Panel comment beyond GRADE: Vedolizumab has been shown to be effective and safe in patients with CD [5] , and it has frequently been administered as a second-line biologic in clinical practice. Consequently, despite the drug being superior to placebo only for clinical response (a critical outcome), IG-IBD decided to give a strong recommendation for vedolizumab.

Regarding ustekinumab, the overall quality of evidence was very low due to very serious imprecision (sparse data) and serious indirectness on mucosal healing (PICO 10). Nonetheless, the recommendation made is strong due to the superiority of ustekinumab to placebo for inducing clinical remission (RR, 2.29; 95% CI, 1.40–3.76) and clinical response (RR, 1.77; 95% CI, 1.39–2.26). In contrast, there were no differences for mucosal healing (RR, 4.24; 95% CI, 0.15–123.1) and for the risks of AEs (RR, 0.96; 95% CI, 0.90–1.02) and SAEs (RR, 0.79; 95% CI, 0.56–1.11).

Panel comment beyond GRADE : Similarly to vedolizumab, ustekinumab has been used in clinical practice mostly in patients who were previously exposed to another biologic. The drug demonstrated clear effectiveness in this setting [29] .

3.4. Comparisons among drugs in biologic-experienced patients

Statement 5 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic, IG-IBD makes no recommendation on the use of: - infliximab over adalimumab, vedolizumab or ustekinumab (No recommendation. Knowledge gap. Agreement rate: 84%) - adalimumab over vedolizumab or ustekinumab, and - vedolizumab over ustekinumab. (No recommendation. Very low-quality evidence. Agreement rate: 84%)

Hintergrund

To induce remission in adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic, IG-IBD is unable to recommend a preferred drug between infliximab and the other three biologics (PICO 06, PICO 47, and PICO 48, respectively). This inability is due to the lack of data on infliximab in this setting.

Only indirect comparisons are available to support the choice between adalimumab and vedolizumab or between adalimumab and ustekinumab, for patients with moderate-to-severe CD who were already found to be refractory to biological therapy (PICO 49 and PICO 50, respectively). Because of indirectness, together with imprecision in clinical remission and SAEs, the evidence was considered of very low quality (PICOs 49 and 50). Regarding the comparison between adalimumab and vedolizumab, there were no differences in clinical remission (RR, 2.40; 95% CI, 0.96–6.03) and clinical response (RR, 1.02; 95% CI, 0.64–1.63). Evidence was also sought for mucosal healing, but data were insufficient. Notably, a lower risk of SAEs was reported for adalimumab (RR, 0.57; 95% CI, 0.34–0.94). Similarly, for the comparison between adalimumab and ustekinumab, there were no differences between the two drugs regarding clinical remission (RR, 1.31; 95% CI, 0.61–2.84) and clinical response (RR, 0.87; 95% CI, 0.62–1.23), while data on mucosal healing were insufficient. Furthermore, no difference was observed regarding the safety outcomes of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.89–1.15) and SAEs (RR, 0.75; 95% CI, 0.45–1.25).

The overall quality of evidence for the comparison between vedolizumab and ustekinumab in biologic-experienced patients was very low (because of indirectness, together with imprecision in clinical remission and SAEs) (PICO 15). There were no differences between the two drugs regarding the efficacy outcomes of clinical remission (RR, 0.55; 95% CI, 0.23–1.29) and clinical response (RR, 0.85; 95% CI, 0.53–1.36), while data on mucosal healing were insufficient. Furthermore, no difference was observed regarding the safety outcomes of AEs (RR, 1.05; 95% CI, 0.96–1.16) and SAEs (RR, 1.32; 95% CI, 0.82–2.11).

Panel comment beyond GRADE : The use of vedolizumab and ustekinumab as second-line agents in CD patients has been compared in recent real-world studies. While some studies suggested that ustekinumab was associated with higher long-term effectiveness than vedolizumab [30–33] , other studies did not find significant differences [34 , 35] , or slightly favored the use of vedolizumab [36]

4. Setting 2: anti-TNF-based combination therapy for the induction of remission in adults with moderate-to-severe CD

Statement 6 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to conventional therapy, IG-IBD recommends using combination therapy with infliximab plus an immunosuppressant rather than infliximab monotherapy for the induction of remission. (Strong recommendation. Moderatequality evidence. Agreement rate: 72%)

Hintergrund

IG-IBD recommends using combination therapy with infliximab plus an immunosuppressant (thiopurines or methotrexate), instead of infliximab monotherapy, in adults with moderate-to-severe CD refractory to conventional therapy (PICO 16). The overall quality of evidence was moderate due to serious imprecision

(sparse data) for mucosal healing and SAEs. A slight but significant superiority of combination therapy was detected for all critical outcomes, including clinical remission (RR, 1.29; 95% CI, 1.01–1.64), clinical response (RR, 1.24; 95% CI, 1.05–1.47), and mucosal healing (RR, 1.46; 95% CI 1.00–2.13). A lower risk of SAEs was reported for the combination therapy (RR, 0.62; 95% CI, 0.40–0.96).

Panel comment beyond GRADE : This recommendation arises from two studies that assessed clinical remission at 10–12 weeks, clinical response at 10 weeks, and mucosal healing at 26 weeks. Therefore, evidence for a clinical benefit exists, as also highlighted by a prospective study [37] , but it is actually limited to short-term outcomes.

Statement 7 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to conventional therapy, IG-IBD makes no recommendation in the choice between combination therapy with adalimumab plus an immunosuppressant and adalimumab monotherapy for the induction of remission. (No recommendation. Very low-quality evidence. Agreement rate: 84%)

Hintergrund

IG-IBD makes no recommendation regarding the choice between combination therapy with adalimumab plus an immunosuppressant and adalimumab monotherapy for inducing remission of CD (PICO 17). The overall quality of evidence was very low, because the evidence came from two studies at serious risk of bias and there was serious imprecision due to sparse data. Combination therapy with adalimumab plus an immunosuppressant was superior to adalimumab monotherapy for the achievement of mucosal healing (RR, 1.32; 95% CI, 1.06–1.65). However, there was serious indirectness for this outcome, as the evidence for healing was inferred from endoscopic improvement, defined as a decrease of SES-CD of at least 8 points from baseline or SES-CD $\leq$ 4. Furthermore, no difference was detected for the two different strategies regarding the other efficacy and safety outcomes. The RRs for clinical remission and clinical response were 0.95 (95% CI, 0.78–1.15) and 0.93 (95% CI, 0.79–1.11), respectively, while the RR of SAEs was 1.23 (95% CI, 0.80–1.89).

Panel comment beyond GRADE : It should be noted that, according to a recent cohort study (PANTS) of anti-TNF agent-naïve patients [37] , combination immunomodulator therapy reduced the risk of developing antibodies against both infliximab and adalimumab, therefore influencing one-year remission rates.

5. Setting 3: maintenance of remission induced by biologi

Statement 8: For adults with CD who achieve remission with infliximab, adalimumab, vedolizumab or ustekinumab, IG-IBD recommends using the same drug as maintenance treatment. (Strong recommendation. Very lowquality evidence for infliximab, low-quality evidence for adalimumab and ustekinumab, and high-quality evidence for vedolizumab. Agreement rate: 100%)

Hintergrund

Although the quality of evidence was not the same for every biologic, IG-IBD panel decided to recommend as maintenance treatment the same drug through which remission was achieved at induction. Regarding infliximab (PICO 18), the overall quality of evidence was very low, mainly because of the serious risk of bias regarding mucosal healing (incomplete accounting of patients and outcome events) and the very serious imprecision (sparse data and wide CI). The statement is based on one study for efficacy outcomes and three studies for safety, showing that infliximab was superior to placebo for maintaining clinical remission (RR, 2.08; 95% CI, 1.19–3.61) but not mucosal healing (RR, 6.36; 95% CI, 0.86–46.9). Infliximab and placebo posed similar risks of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.94–1.08) and SAEs (RR, 0.77; 95% CI, 0.51–1.17).

Similarly, IG-IBD recommends using adalimumab as maintenance treatment in adults with CD who achieved remission with this drug, even if the quality of evidence was judged to be low due to inconsistency on AEs (heterogeneity) and to imprecision on mucosal healing (sparse data and very wide CI; PICO 19). The statement is based on four studies for clinical remission, one for mucosal healing, and eight for AEs and

SAEs. Adalimumab was superior to placebo in maintaining clinical remission (RR, 2.68; 95% CI, 1.88–3.83) and mucosal healing (RR, 31.23; 95% CI, 1.93–505.7). Furthermore, adalimumab and placebo posed similar risks of AEs (RR, 0.97; 95% CI, 0.87–1.08). Conversely, treatment with adalimumab was associated with a lower risk of SAEs (RR, 0.59; 95% CI, 0.40–0.86).

Regarding vedolizumab, there was enough evidence to recommend it as maintenance treatment in adults with CD that went into remission with this drug (PICO 20). The statement is based on two studies that clearly showed that vedolizumab was superior to placebo in maintaining clinical remission (RR, 1.84; 95% CI, 1.30–2.61). Data were insufficient for drawing conclusions on mucosal healing. In the five studies reporting safety data, vedolizumab and placebo had similar risks of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.95–1.09) and SAEs (RR, 1.04; 95% CI, 0.75–1.44).

Finally, IG-IBD recommends using ustekinumab as maintenance treatment in adults with CD who underwent remission with this drug. The quality of evidence was low due to very serious imprecision (sparse data and very wide CI) for mucosal healing (PICO 21). The statement is based on two studies for clinical remission, one study for mucosal healing, and five studies for safety outcomes. Ustekinumab was superior to placebo in maintaining clinical remission (RR, 1.47; 95% CI, 1.16–1.88), but no significant differences were found in terms of mucosal healing (RR, 4.14, 95% CI, 0.52–33.1). Ustekinumab and placebo had similar risks of AEs (RR, 0.96; 95% CI, 0.90–1.02) and SAEs (RR, 0.79; 95% CI, 0.56–1.11).

Panel comment beyond GRADE : Although the ideal therapeutic target is still undefined in CD, the concept of transmural healing (or remission) is emerging in the last years as a relevant endpoint, potentially associated with favorable long-term outcomes [38]. However, further studies are needed to better clarify the clinical benefit of achieving transmural healing on disease course (in terms of steroids need, hospitalization, and surgery).

6. Setting 4: optimization strategies and de-escalation of anti-TNF-based treatments

Statement 9: For adults with CD who achieve remission with an anti-TNF agent plus an immunosuppressant, IG-IBD makes no recommendation on the choice between combination therapy with infliximab or adalimumab plus an immunosuppressant and either infliximab or adalimumab monotherapy (No recommendation. Very low quality evidence. Agreement rate: 64%) or immunosuppressant monotherapy for the long-term maintenance of remission (No recommendation. Knowledge gap. Agreement rate: 60%).

Hintergrund

The panel makes no recommendation on the choice between an anti-TNF agent (infliximab, adalimumab) combined with an immunosuppressant and anti-TNF monotherapy for long-term maintenance in adults with CD who achieved remission with an anti-TNF agent plus an immunosuppressant (PICOs 28 and 29). Still, the general recommendation is to maintain the combination therapy as long as it decreases the immunogenic risk of the specific biologic, also because there are well-known safety concerns about long-term combination therapies [39, 40]. Only limited evidence came from two open-label, prospective, randomized controlled trials (RCTs) that compared a combination therapy (either infliximab or adalimumab plus azathioprine) to either infliximab or adalimumab monotherapy. In both studies, no significant difference between these treatments was observed in terms of clinical remission (RR, 0.89; 95% CI, 0.53–1.48, and RR, 1.03; 95% CI, 0.90–1.18, respectively) and mucosal healing (RR, 1.14; 95% CI, 0.65–2.02, and RR, 0.95; 95% CI, 0.39–2.35, respectively). Combination therapy and anti-TNF monotherapy posed a similar risk of AEs (RR, 0.96; 95% CI, 0.68–1.36, and RR, 0.32; 95% CI, 0.04–2.65, respectively). Regarding SAEs, no differences were observed between infliximab plus azathioprine and infliximab monotherapy (RR, 1.00; 95% CI, 0.21–4.66). No SAEs were reported in the study with adalimumab. The overall quality was very low for the serious risk of bias due to study design (both open-label studies) and very serious imprecision for all outcomes explored (sparse data and wide CI).

There is insufficient comparative evidence between combination therapy with an anti-TNF agent (infliximab or adalimumab) plus an immunosuppressant and immunosuppressant monotherapy as maintenance treatment (PICOs 30 and 31).

Statement 10 : For adults with CD who have lost the response to anti-TNF agents, IG-IBD makes no recommendation on using therapeutic drug monitoring or a standard symptom-based approach of dose optimization. (No recommendation. Very low-quality evidence. Agreement rate: 72%)

Hintergrund

For adult CD patients who have lost the response to anti-TNF agents, IG-IBD makes no recommendation regarding the use of therapeutic drug monitoring or a standard symptom-based approach of dose optimization (PICO 32). In the RCT that compared therapeutic drug monitoring to a clinic-based approach, no differences were observed regarding clinical remission (RR, 0.78; 95% CI, 0.40–1.51) or clinical response (RR, 1.09; 95% CI, 0.71–1.67). The overall quality of evidence was very low due to serious risk of bias and very serious imprecision.

Panel comment beyond GRADE : Therapeutic drug monitoring, when available, can be used to drive therapeutic choices in case of non-response or loss of response with anti-TNF agents, as also suggested by a recent consensus statement

Statement 11 : For adults with CD who have lost the response to anti-TNF agents and do not respond to dose escalation, IG-IBD makes no recommendation on using an anti-TNF agent plus an immunosuppressant or making a therapeutic change . (No recommendation. Knowledge gap. Agreement rate: 76%)

Hintergrund

IG-IBD makes no recommendation on the choice between adding an immunomodulator to an anti-TNF agent and changing the therapeutic strategy when the response to an anti-TNF agent is lost. There is insufficient evidence to inform this clinical question (PICO 33).

Panel comment beyond GRADE: Given the current availability of biologics with different mechanisms of action, the option of trying a different biological drug seems to be gaining preference among clinicians. Instead, there is a reduced tendency to add an immunosuppressant to the anti-TNF agent.

Feuerstein J et al., 2021 [4,7].

American Gastroenterological Association (AGA)

AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease

Zielsetzung

This document presents the official recommendations of the AGA on the medical management of moderate to severe luminal and fistulizing CD in adults. This guideline addresses the outpatient medical management of moderate to severe luminal and fistulizing CD, although we anticipate that most of the recommendations would apply to inpatients as well.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung einer Patientenvertretung.
- 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 search was initially conducted on August 4, 2019. A focused update using PubMed for new randomized controlled trials (RCTs) on PICO of interest was performed on July 31, 2020.

LoE / GoR

The AGA process for developing clinical practice guidelines follows the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach

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.

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.

Empfehlungen

Pharmacologic Management of Adult Patients with Moderate to Severe Luminal Crohn's Disease

2A. In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologic drugs, the AGA recommends the use of infliximab, adalimumab, or ustekinumab, over certolizumab pegol for the induction of remission (Strong recommendation, moderate certainty evidence) and suggests the use of vedolizumab over certolizumab pegol for the induction of remission (Conditional recommendation, low certainty evidence).

2B. In adult outpatients with moderate to severe CD who never responded to anti-TNF α (primary nonresponse), the AGA recommends the use of ustekinumab (Strong recommendation, moderate certainty evidence) and suggests the use of vedolizumab over no treatment for the induction of remission. (Conditional recommendation, low certainty evidence).

2C. In adult outpatients with moderate to severe CD who previously responded to infliximab (secondary nonresponse), the AGA recommends the use of adalimumab or ustekinumab (Strong recommendation, moderate certainty evidence) and suggests the use of vedolizumab over no treatment for the induction of remission. (Conditional recommendation, low certainty evidence).

Comment: if adalimumab was the first line drug utilized there is indirect evidence to suggest the option of using infliximab as a second line agent.

Hintergrund

There were no head-to-head trials comparing the efficacy of different agents for induction and maintenance of remission. Therefore, indirect evidence was derived using network meta-analysis from

drug trials with similar study designs and outcomes [...]. The analysis included 8 RCTs with a total of 1458 biologic-naïve patients with moderate to severe luminal CD. On network metaanalysis, infliximab was more effective than certolizumab pegol (OR, 4.33; 95% CI, 1.83–10.27) with moderate confidence in estimates (rated down for imprecision) and low confidence in estimates supporting its use over vedolizumab (OR, 2.20; 95% CI, 0.79–6.07) or ustekinumab (OR, 2.14; 95% CI, 0.89–5.15) rated down for imprecision. There was moderate confidence in estimates for the use of ustekinumab (OR, 2.02; 95% CI, 1.09–3.75) or adalimumab (OR, 2.97; 95% CI, 1.16–6.70) over certolizumab pegol with low confidence in estimates (rated down for very serious imprecision). There was low confidence in the estimates for the use of vedolizumab over certolizumab pegol (OR 1.97; 95% CI, 0.88–4.41). There was no significant difference in the efficacy of adalimumab, ustekinumab, or vedolizumab as a first-line agent (very low certainty evidence).

The second part of the network meta-analysis compared drug efficacy after a prior failure of a TNF α antagonist can be categorized as primary or secondary nonresponse [...].

In patients with prior TNF α antagonist exposure, 6 RCTs with 1606 patients were included in this part of the network meta-analysis. [...] ustekinumab was superior to placebo (OR, 2.58; 95% CI, 1.50–4.44) with moderate certainty evidence rating down for imprecision. Using adalimumab in patients with prior intolerance or secondary nonresponse to infliximab (OR, 3.57; 95% CI, 1.66–7.65) was supported by low certainty evidence rating down for very serious imprecision related to very wide CIs and crossing unity. Further indirect comparisons between the drugs were performed in the technical review but were not of high enough certainty to formulate a recommendation. Of note, the studies included in the network meta-analysis did not consistently report what proportion of patients had exposure to more than one TNF α antagonist, exposure to multiple different classes of biologics, and reasons for failure of prior biologics (primary non-response vs. secondary loss of response vs. intolerance). In clinical practice, this information along with information from the results of therapeutic drug monitoring (See prior AGA guideline on Therapeutic Drug Monitoring)¹⁰ may affect one's decision to select one biologic over another biologic.

3A. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests against the use of thiopurines monotherapy over no treatment for achieving remission. (Conditional recommendation, very low certainty evidence)

3B. In adult outpatients with quiescent moderate to severe CD (or patients in corticosteroid-induced remission), the AGA suggests the use of thiopurines monotherapy over no treatment for the maintenance of remission. (Conditional recommendation, low certainty evidence)

3C. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests the use of subcutaneous or intramuscular methotrexate monotherapy over no treatment for the induction and maintenance of remission. (Conditional recommendation, moderate certainty evidence)

3D. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests against the use of oral methotrexate monotherapy over no treatment for the induction and maintenance of remission. (Conditional recommendation, very low certainty evidence)

Hintergrund

In adult outpatients with moderate to severe luminal CD, the Guideline Panel suggests against using thiopurines over no treatment for achieving remission because 5 trials including 380 patients treated with thiopurines did not show increased efficacy compared with placebo in achieving corticosteroid-free remission in patients who were corticosteroid-dependent. The certainty of the evidence was very low due to serious bias, indirectness, and serious imprecision. However, 5 RCTs did demonstrate that thiopurines were significantly more effective than placebo or no treatment (RR, 0.62; 95% CI, 0.47–0.81) for maintaining corticosteroid-free clinical remission. The certainty of evidence was rated down for bias due to inadequate blinding and imprecision because of low OIS.

[...] Subcutaneous methotrexate doses at 25 mg/wk was evaluated in 1 trial of 141 patients and was effective for induction of remission (RR, 0.75; 95% CI 0.61–0.93). For maintenance of remission, subcutaneous methotrexate dosed at 15 mg/wk was evaluated in 1 trial of 76 patients after they had

achieved remission with 16-25 weeks of 25 mg/wk subcutaneous methotrexate. Subcutaneous methotrexate was more effective than placebo for maintaining corticosteroid-free remission (RR, 0.57; 95% CI 0.34–0.94). The certainty of evidence was moderate for induction and maintenance of remission, rating down for imprecision due to the small sample size.

In contrast to subcutaneous methotrexate, oral methotrexate was evaluated in a single RCT dosed at 12.5 mg/wk and was not effective for inducing remission (RR, 1.14; 95% CI, 0.72–1.82). In the maintenance arm of the study, 12.5 mg/wk was not more effective than placebo for maintaining remission (RR, 0.30; 95% CI, 0.04–2.27). The certainty of evidence was very low due to indirectness from the lower doses of methotrexate and very serious imprecision due to the very wide 95% CI. The Guideline Panel noted that the single RCT evaluating oral methotrexate may have used a dose that is suboptimal.¹³ It is not clear if a higher dose of oral methotrexate would be more effective.

4. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends the use of biologic drug monotherapy over thiopurine monotherapy for the induction of remission. (Strong recommendation moderate certainty of evidence)

Hintergrund

The SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn's Disease) study design was a 3-arm RCT including biologic and immunomodulator-naïve patients comparing infliximab vs azathioprine vs infliximab + azathioprine.¹⁴ Infliximab was more effective than azathioprine for induction of clinical remission (RR, 0.79; 95% CI, 0.67–0.94) and endoscopic remission (65 of 93 vs 91 of 109; $P < .01$). The certainty of evidence was moderate, rating down for imprecision due to low OIS. Data on other biologics compared with thiopurines for induction of remission were lacking. However, given the overall efficacy of other biologics compared with placebo, and thiopurines failing to show efficacy compared with placebo for induction of remission, indirect evidence suggests that other biologics would also be more effective than thiopurines for induction of remission. Similarly, no RCTs compared biologic monotherapy with methotrexate monotherapy and data are therefore lacking.

5A. In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologics and immunomodulators, the AGA suggests the use of infliximab in combination with thiopurines for the induction and maintenance of remission over infliximab monotherapy. (Conditional recommendation, moderate certainty evidence)

Comment: Based on indirect evidence combination infliximab with methotrexate may be more effective over infliximab monotherapy.

5B. In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologics and immunomodulators, the AGA suggests the use of adalimumab in combination with thiopurines for the induction and maintenance of remission over adalimumab monotherapy. (Conditional recommendation, very low certainty evidence)

Comment: Based on indirect evidence combination adalimumab with methotrexate may be more effective over adalimumab monotherapy.

5C. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA makes no recommendation regarding the use of ustekinumab or vedolizumab in combination with thiopurines or methotrexate over biologic drug monotherapy for the induction and maintenance of remission. (No recommendation, knowledge gap)

Hintergrund

Two trials compared infliximab with a thiopurine to infliximab monotherapy. Combination therapy was more effective for induction of remission (RR, 0.77; 95% CI, 0.64–0.92). Although there were no direct

maintenance trials, both of these studies included follow-up of patients with active disease up to 50 of 52 weeks with combination therapy showing greater efficacy than infliximab monotherapy for maintenance of remission (RR, 0.74; 95% CI, 0.60–0.90). The certainty of evidence for induction of remission was moderate, rating down for imprecision, given the low OIS. Maintenance of remission certainty of evidence was low. This was rated down for indirectness (entering the maintenance with active disease and not specifically quiescent disease) and imprecision due to the low OIS.

Combination therapy using infliximab and methotrexate vs infliximab monotherapy was compared in 1 RCT with 126 patients. There was no difference in achieving corticosteroid-free remission at week 14 (RR, 1.07; 95% CI, 0.57–2.03) and at week 50 there was no difference in failure to maintain corticosteroid-free clinical remission (RR, 1.18; 95% CI, 0.68–2.03). The certainty of evidence for induction and maintenance of remission using infliximab with methotrexate was rated low due to very serious imprecision.

A single open-label RCT (DIAMOND study group) compared adalimumab and azathioprine to adalimumab monotherapy for 52 weeks. There was no difference between the 2 groups for induction of remission (RR, 1.31; 95% CI, 0.80–2.14) or maintenance of remission (RR, 1.13; 95% CI, 0.72–1.78).¹⁵ However, combination therapy was associated with higher rates of endoscopic remission at week 26 compared with adalimumab monotherapy (48 of 57 [84.2%] vs 37 of 58 [63.2%]; $P = .02$). The certainty of evidence was very low, rating down for risk of bias (unblinded study with high rates of drug discontinuations due to treatment intolerance), indirectness of outcomes, and imprecision from the low OIS.

Importantly, use of combination therapy may be even more important in the subset of patients who have developed secondary nonresponse to TNF α antagonists. Roblin et al¹⁶ noted that combination therapy resulted in improved outcomes without clinical failure or unfavorable pharmacokinetics at 24 months, with improvements of 77%–78% for TNF α antagonists with a thiopurine compared with 22% with TNF α antagonists monotherapy ($P < .001$).

There were no RCTs to provide data on combination therapy using vedolizumab or ustekinumab with a thiopurine or methotrexate [...].

7. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests early introduction with a biologic with or without an immunomodulator rather than delaying their use until after failure of mesalamine and/or corticosteroids. (Conditional recommendation, low certainty evidence)

Hintergrund

The evidence informing this recommendation was based on several RCTs. D'haens et al²⁰ randomized patients to early combination therapy with an immunosuppressant and infliximab compared with conventional step therapy in which patients were first given corticosteroids followed by azathioprine and infliximab. At 52 weeks, 61.5% of patients in the early combined immunosuppression group were in corticosteroid- and surgery-free remission compared with 42.2% in the step-up therapy arm (RR for failure to achieve remission, 0.67; 95% CI, 0.46–0.97). A long-term extension arm of this trial to 8 years suggested lower rates of clinical relapse, and corticosteroid use in the patients randomized to early combination therapy. The certainty of the evidence was low due to risk of bias (open label trial) and imprecision (low OIS).

The REACT (Randomised Evaluation of an Algorithm for Crohn's Treatment) study was an open-label cluster randomized trial that compared an algorithmic approach of early combination therapy with an immunomodulator and biologic drug or conventional management of CD in 1982 patients.²¹ At 12 months, there was no significant difference in rates of corticosteroid-free remission (66% early combination therapy vs 62% in usual care). However, at 24 months, patients in the early combination therapy arm had lower rates of major adverse disease-related complications compared with conventional management (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.62–0.86).

Data for early use of thiopurines alone was evaluated by Cosnes et al²² in an RCT of 122 patients in which patients were randomized to early azathioprine (within 6 months of CD diagnosis) vs conventional management in which azathioprine was only used in cases of corticosteroid dependency, in those not responding to corticosteroids, or those with perianal disease.²² During a 3-year follow-up, no significant differences were observed in the risk of corticosteroid-requiring flare (58 of 65 [89%] vs 61 of 67 [91%]; $P = .73$), hospitalization (22 of 65 [34%] vs 26 of 67 [39%]; $P = .74$), or CD-related surgery (5 of 65 [8%] vs 4 of 67 [6%]; $P = .68$). Evidence was rated low due to risk of bias (open-label trial) and imprecision (very wide CI).

Data for 5-aminosalicylates indicate that these drugs are not effective for the management of moderate to severe CD (see question 9 below) [...].

8A. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests the use of corticosteroids over no treatment for induction of remission. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

8B. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends against the use of corticosteroids over no treatment for maintenance of remission. (Strong recommendation, moderate certainty of evidence)

Hintergrund

Systemic corticosteroids were evaluated in 2 RCTs with 267 patients. Corticosteroids at a prednisone dose equivalent up to 60mg/day was more effective than placebo for induction of remission (RR, 0.57; 95% CI, 0.45-0.73). The certainty of evidence was low, rating down for bias (sequence generation and allocation concealment not reported) and imprecision given the low OIS. 3 RCTs with 367 patients compared controlled release budesonide vs placebo. Budesonide was more effective than placebo for induction of remission (RR, 0.74; 95% CI, 0.60-0.91) albeit two of the studies were in patients with mild to moderate CD. The certainty of evidence was rated low due to indirectness (non-moderate to severe CD) and imprecision (low OIS).

Systemic corticosteroids as a maintenance drug were evaluated in 3 studies with 269 patients and were not more effective than placebo for maintenance of remission (RR, 1.02; 95% CI, 0.81-1.29). The certainty of evidence was low due to risk of bias (unclear randomization) and imprecision (wide 95% CI that could not exclude significant benefit or harm).

The technical review performed an additional comparison between budesonide and systematic corticosteroids. 5 RCTs compared controlled ileal release (CIR) budesonide to corticosteroids with budesonide being inferior to systematic corticosteroids for inducing remission (RR for failure to induce 1.20; 95% CI, 1.01-1.44). Nevertheless, in patients with CD involving the distal ileum and/or ascending colon who are more concerned about systemic corticosteroids and less concerning about the lower efficacy, they may reasonably choose budesonide over systematic corticosteroids.

The panel noted that while systemic corticosteroids play an integral role in the induction of remission in patients with moderate to severe luminal CD, the side effects in both the short and long-term with systematic corticosteroids are substantial (see technical review). Budesonide, however, due to a first pass metabolism in the liver is better tolerated with fewer side effects and no significant alterations on serum cortisol levels.²⁴ Nevertheless, neither systemic corticosteroids nor budesonide have a role in long-term maintenance of remission in patients with moderate to severe luminal CD.

9. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends against the use of 5-ASA or sulfasalazine over no treatment for the induction or maintenance of remission. (Strong recommendation, moderate certainty evidence)

Hintergrund

Two RCTs compared 5-aminosalicylates with placebo for induction of remission but the underlying severity of CD was not clear. There was no specific subgroup with moderate to severe CD that could be extracted for our analysis. In these 2 studies, 5-aminosalicylates did not reach the MCID of 10% over placebo (RR, 0.90; 95% CI, 0.81-1.00). Sulfasalazine was evaluated in 3 RCTs, but the overall severity of CD was not clear. In these studies, sulfasalazine was more effective than placebo for induction of remission over 6-17 weeks (RR, 0.78; 95% CI, 0.65-0.93) [...].

For maintenance of remission, 4 studies (415 patients) treated with sulfasalazine and 11 RCTs with 2014 patients treated with 5-aminosalicylates did not find either drug to be more effective than placebo for maintenance of remission (sulfasalazine: RR, 0.98; 95 % CI, 0.82-1.17, 5-aminosalicylates: RR, 1.02; 95 % CI, 0.92-1.16). The certainty of evidence for 5-aminosalicylates was moderate, rating down for imprecision (modest benefit and harm could not be excluded) [...].

Referenzen

13. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 10997;92(12): 2203-2209.

14. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
15. Hisamatsu T, Kato S, Kunisaki R, Matsuura M, Nagahori M, Motoya S, et al. Withdrawal of thiopurines in Crohn's disease treated with scheduled adalimumab maintenance: a prospective randomised clinical trial (DIAMOND2). *J Gastroenterol* 2019;54(10):860-870.
20. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371(9613):660-667.
21. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(10006):1825-1834.
22. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs. conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145(4):758-765.e2.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2025)
am 02.01.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Crohn Disease"]
2	(crohn*):ti,ab,kw
3	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti,ab,kw OR IBD:ti,ab,kw
4	((granulomatous AND (enteritis OR colitis)) OR (regional AND (enteritis OR ileitis)) OR (terminal AND ileitis) OR ileocolitis):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 02.01.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

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

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Crohn Disease[mh]
2	Crohn*[tiab] OR "inflammatory bowel disease*" [tiab] OR IBD[tiab]
3	(granulomatous[tiab] AND (enteritis[tiab] OR colitis[tiab])) OR (regional[tiab] AND (enteritis[tiab] OR ileitis[tiab])) OR terminal ileitis[tiab] OR ileocolitis[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews
8	Crohn Disease/therapy[MeSH Major Topic]
9	crohn*[ti] OR "inflammatory bowel disease*" [ti] OR IBD[ti]
10	(granulomatous[ti] AND (enteritis[ti] OR colitis[ti])) OR (regional[ti] AND (enteritis[ti] OR ileitis[ti])) OR "terminal ileitis"[ti] OR ileocolitis[ti]
11	#9 OR #10

#	Suchschritt
12	(#11) 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])
13	#8 OR #12
14	(#13) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
15	(#14) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
17	(#16) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
18	(#17) NOT (#7)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.01.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- 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, Piovani D, Pansieri C, Macaluso FS, Orlando A, Festa S, et al.** Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD technical review based on the GRADE methodology. *Dig Liver Dis* 2023;55(6):695-703.
2. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; aktualisierte S3 Leitlinie (Version 4.1) - living guideline, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 021-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 03.01.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-004l_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2024-09.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; aktualisierte S3 Leitlinie (Version 4.1) - living guideline, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 021-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 03.01.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-004m_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2024-09.pdf.
4. **Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al.** AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2496-2508.
5. **Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2024;18(10):1531-1555.
6. **Macaluso FS, Papi C, Orlando A, Festa S, Pugliese D, Bonovas S, et al.** Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology. *Dig Liver Dis* 2023;55(4):442-453.
7. **Singh S, Proctor D, Scott FI, Falck-Ytter Y, Feuerstein JD.** AGA technical review on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2512-2556.e9.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):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;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

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

Verfahrens-Nr.: 2024-B-318-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	8. Januar 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
...is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Unter dem Begriff „konventionelle Therapie“ werden bei Morbus Crohn eine Behandlung mit Mesalazin, Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Tacrolimus, Cyclosporin, Mycophenolat) verstanden. <i>Im nachfolgenden Text wird also davon ausgegangen, dass diese Substanzen einschließlich der Immunsuppressiva bereits eingesetzt wurden.</i> Zu den Biologika gezählt werden TNF-α-Antikörper (einschließlich der sogenannten Biosimilars), der Januskinase-Inhibitor Upadacitinib, Interleukin-Antikörper (Risankizumab und Ustekinumab) sowie der Integrin-Antagonist Vedolizumab. Sind diese Therapeutika bei aktiver Erkrankung trotz optimierten Einsatzes (z. B. Dosissteigerung oder Intervallverkürzung nach Ausschluss von Antikörpern gegen ein eingesetztes Biologikum bei erniedrigtem Serumspiegel, Prüfung der Compliance bei Selbstapplikation) nicht oder nicht mehr wirksam oder werden nicht vertragen, wird in nationalen und internationalen Leitlinien nach Versagen der konventionellen Therapie die Einleitung einer Behandlung mit Biologika empfohlen und nach Versagen eines Biologikums der Wechsel auf ein anderes Biologikum. Vor Therapieänderung ist zu prüfen, ob andere Faktoren zu einer Verschlechterung führen oder sich die Erkrankungsmanifestation geändert hat. Die Bewertung der Erkrankungsaktivität hat klinische Faktoren (z. B. Aktivitätsindizes), bildgebende Verfahren (Endoskopie, Sonographie, MRT) und laborchemische Parameter (z. B. CRP i.S., Calprotectin im Stuhl) zu berücksichtigen. Ferner ist zu prüfen, ob durch eine chirurgische Maßnahme (z. B. Strikturoplastik, chirurgische Fisteltherapie) die Therapieumstellung vermieden werden kann. Bei Morbus Crohn mit

ausschließlich ileozökalem Befall kann eine Resektion des befallenen Darmabschnittes eine passagere Therapiefreiheit (teilweise über mehrere Jahre) ermöglichen.

Bei Versagen einer konventionellen Therapie oder eines Biologikums und nach Prüfung der Behandlungssituation nach o. g. Kriterien wird im klinischen Alltag entsprechend den Leitlinienempfehlungen auf ein anderes Biologikum gewechselt. Der Wechsel von einem Biologikum auf eine konventionelle Therapie bei Patienten, die diese noch nicht hatten, wird in den Leitlinien nicht adressiert, weil es hierzu keine Studien gibt. Im klinischen Alltag wird dies individuell in Einzelsituationen (z. B. Ausschöpfung der Biologikaspektrums) erwogen.

Ein Wirkverlust einer initial wirksamen Therapie mit einem Biologikum tritt mit 15–50 % per anno auf. Die Ansprechrates auf ein anderes Biologikum bei Therapieversagen einer Biologikatherapie ist oft reduziert (40–80 %) und durch einen erneuten Wirkverlust im weiteren Verlauf beeinträchtigt. Somit gibt es im klinischen Alltag regelhaft Patienten mit wiederholtem Therapiewechsel. Üblicherweise wechselt man die Substanzgruppe (TNF- α -Antagonist vs. Integrin-Inhibitor vs. Interleukin-Inhibitor). Ein Wechsel innerhalb der TNF- α -Antagonisten ist unüblich, sofern die beiden anderen Gruppen noch nicht eingesetzt wurden. Eine Rückkehr zu den TNF- α -Antagonisten ist Standard, wenn die beiden anderen Gruppen bereits eingesetzt wurden. Es wird aber nicht die gleiche Substanz, die bereits einmal versagt hat, ein zweites Mal eingesetzt.

Grundsätzlich wird für die Remissionserhaltung eine Monotherapie angestrebt (ohne Kortison). Eine Indikation für einen kombinierten Einsatz wird nur für Infliximab und Azathioprin gesehen bei steroidrefraktärem Verlauf und mittlerer bis schwerer Erkrankungsaktivität oder bei Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, wie beispielsweise jungem Erkrankungsalter, langstreckigem Dünndarmbefall oder perianalem Morbus Crohn, da es hierfür eine positive Studienlage gibt. Wird eine stabile Remission erreicht, sollte eine Reduktion auf eine Substanz angestrebt werden. *Die hier getroffenen Aussagen finden ihre Begründung in Ausführungen zu den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie der AWMF zum Morbus Crohn (1). Auf der Basis der darin kritisch bewerteten Literatur ist sie in manchen Formulierungen zurückhaltender als die ECCO-Guideline (2), wobei es keine grundsätzlichen Abweichungen in den Handlungsempfehlungen gibt. Der Umsetzungsgrad im klinischen Alltag kann für Fachpraxen und spezialisierten Kliniken als sehr hoch angenommen werden.*

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

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

Im Grundsatz ist diese Frage mit einem Nein zu beantworten. Die Auswahl des Biologikums erfolgt patientenindividuell anhand bisherigem Erkrankungsverlauf, der Art der Vorbehandlung (inklusive möglicher Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen, Antikörperbildung oder Infektionen unter Therapie), der Ausdehnung/Manifestation der Erkrankung inklusive perianaler Erkrankung sowie der Erwartungen an den weiteren Verlauf.

Referenzliste:

1. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, Eehalt R et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. Z Gastroenterol 2024; 62(8):1229–318. doi: 10.1055/a-2309-6123.

2. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2024; 18(10):1531–55. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae091.

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

Verfahrens-Nr.: 2024-B-318-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
Datum der Erstellung	23. Januar 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
...is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Das Behandlungsziel beim Morbus Crohn (MC) ist das Erreichen einer langanhaltenden, steroidfreien, klinischen und endoskopischen (mukosalen) Remission mit dem Wiedererlangen einer uneingeschränkten Lebensqualität für die Betroffenen (1-3). Der Behandlungsstandard der Erkrankung richtet sich nach dem Ausmaß und Ausbreitung der Entzündung, der Vortherapie und ihrer Wirkung und Nebenwirkung, präemptiven Faktoren für den schweren oder leichten Krankheitsverlauf, möglichen Voroperationen und anderen wichtigen Faktoren, wie z.B. das Vorhandensein von extraintestinalen Krankheitsmanifestationen (1-3). Die oben genannte Situation (adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment) beschreibt Patientinnen und Patienten, bei denen trotz des Einsatzes eines Thiopurins oder eines Biologics weiterhin eine relevante entzündliche Aktivität vorliegt, die die Morbidität und Mortalität der Betroffenen signifikant negativ beeinflusst. Eine „konventionelle Therapie“ bei MC ist weder in Deutschland noch international einheitlich definiert. Zu den konventionellen Therapeutika werden nach dem allgemeinen Verständnis Glukokortikoide einschließlich Budesonid in unterschiedlicher Galenik und Applikationsform gerechnet. Einige Autor:innen zählen auch Azathioprin zur konventionellen Therapie und sprechen von einem Versagen der konventionellen Therapie erst bei Unverträglichkeit oder Versagen von Azathioprin. Dieser Einschätzung liegt historisch vor allem zu Grunde, dass die ersten Biologika, die bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) eingesetzt wurden, die TNF-Antikörper, im Zulassungstext für ihre Anwendung ein vorheriges Therapieversagen auf Azathioprin bzw. eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation hierfür aufweisen mussten. Der Zulassungstext der TNF-Antikörper ist wiederum eng verknüpft mit den Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien (4). Wie auch bei der Colitis ulcerosa ist daher der Terminus „konventionelle Therapie“ beim M. Crohn veraltet, nicht definiert und spiegelt die Behandlungsrealität der

Erkrankung nur noch unzureichend wider. Daher sollte Steroide mit ihren unterschiedlichen Galeniken, Immunsuppressiva, wie z.B. Thiopurine oder Methotrexat, und eine heutzutage als „advanced therapy“ bezeichnete zielgerichtete Therapie mit Biologica oder small molecules, wie z.B. Januskinaseinhibitoren, gesondert in den Zulassungstexten und Studien genannt werden.

Die beschriebene Behandlungssituation eines erwachsenen MC-Patienten mit einer mittleren bis schweren aktiven Erkrankungsaktivität, die auf eine voraus gegangenen entweder konventionelle oder Biologicatherapie nicht angesprochen haben (als Primärversagen definiert), das initiale Ansprechen wieder verloren haben (Sekundärversagen) oder intolerant gegen diese Therapie ist, wird in der aktualisierten Leitlinie für M. Crohn nicht gesondert betrachtet, sondern im Kapitel „akuter Schub, steroidrefraktärer Verlauf“ gemeinsam im Sinne der Ersttherapie und Rezidivbehandlung betrachtet (1). Laut Leitlinie soll ein Patient mit einem steroidrefraktären M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität primär mit TNF-a-Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden, wobei die Medikamente alphabetisch gereiht sind und diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz impliziert. Erleidet ein*e Patient*in ein Rezidiv der entzündlichen Aktivität soll eine Re-Evaluation der Krankheitssituation vorgenommen werden, um über die weitere Therapie zu entscheiden. Dabei soll auch eine chirurgische Option bedacht werden (1).

Bei einer Therapieversagen eines erwachsenen MC-Patienten mit einer mittleren bis schweren aktiven Erkrankungsaktivität, die auf eine voraus gegangenen entweder konventionelle oder Biologicatherapie nicht angesprochen haben (Primärversagen), das initiale Ansprechen wieder verloren haben (Sekundärversagen) oder intolerant gegen diese Therapie ist, sollte daher in Analogie eine Therapieumstellung auf eine anderes Biologicum erfolgen (oder in angenommener Erweiterung der Leitlinie ein zugelassener Januskinaseinhibitor) erfolgen, oder eine operative Resektion des betroffenen Segmentes in Betracht gezogen werden (1-3, 5).

Bei diesen Überlegungen muss unterschieden werden, ob ein Primärversagen oder Sekundärversagen vorliegt, weil dieses darüber entscheidet, ob die Substanzklasse (z.B. TNF-a Antikörper) verlassen werden sollte, oder innerhalb der Substanzklasse gewechselt werden kann. Bei der Inbetrachtziehung einer chirurgischen Behandlungsoption gilt es zu beachten, ob eine multilokuläre Entzündung vorliegt, größere Darmsegmente entfernt werden müssten, welche zu einem Kurzdarmsyndrom führen könnte und ob z.B. die Kontinenz postoperativ gefährdet ist (5). Da der M. Crohn operativ nicht heilbar ist und eine Rezidivgefahr von >50% besteht, bleibt eine chirurgische Resektion entzündeter Darmabschnitte beim M. Crohn eine Einzelfallentscheidung (5).

Zusammengefasst wird bei einem “adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment” eine Therapieumstellung im Behandlungsstandard auf ein alternatives Biologicum durchgeführt. Diese Gruppe beinhalten TNF-a-Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab. Neu zugelassen für diese Indikation ist auch Mirikizumab, welches sich aber noch nicht in der Leitlinienempfehlung wieder findet. Da es nur wenige prospektive, randomisierte vergleichende Studien zur Effektivität der verschiedenen Biologica gibt, kann eine Priorisierung der aufgrund einer fehlenden vergleichenden Datenlage nicht erfolgen. Da es aber eine Vielzahl von an sich effektiven Biologica und auch einen zugelassenen Januskinaseinhibitor gibt, ist es nicht verständlich, warum in klinischen Studien beim Therapieversagen auf die bisherige

Therapie noch eine vergleichende Behandlung mit einem Placebo durchgeführt wird und von den Zulassungsbehörden gestattet wird.

In Einzelfällen sollte eine operative Resektion des betroffenen Segmentes in Betracht gezogen werden.

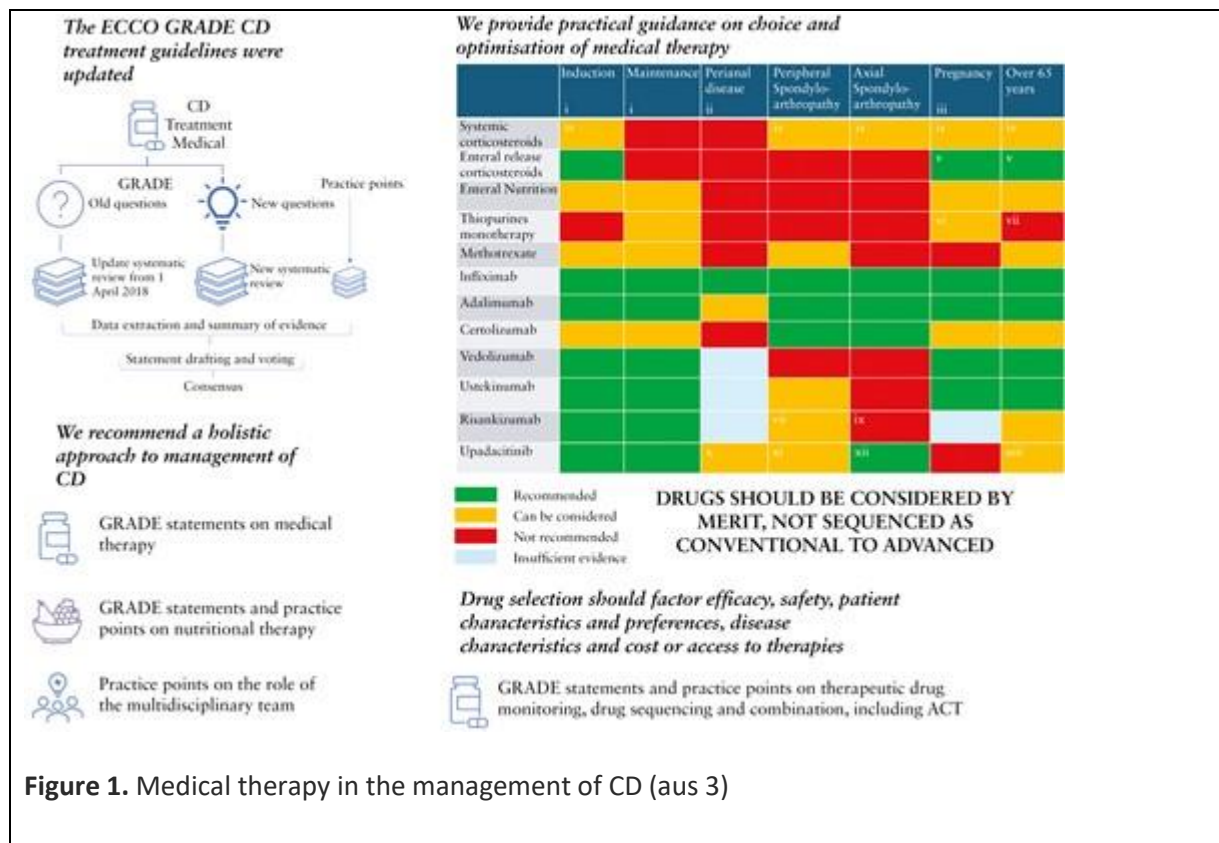
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

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

Die Positionierung von Therapien bei CED, hier MC, ist eine der größten Herausforderungen im klinischen Alltag. Dies gilt insbesondere für sogenannte advanced therapies wie biologische Therapien und small molecules. Alle zugelassenen Medikamente können bei MC-Patienten wirksam sein, jedoch fehlen weitgehend Daten, die einen direkten Vergleich zwischen den Medikamenten ermöglichen oder Patientengruppen identifizieren, die mehr oder weniger von einer bestimmten Therapie profitieren (3).

Es gibt nur begrenzte Anzahl an direkten, vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), wie beispielsweise die SEAVUE-Studie (6), die Adalimumab und Ustekinumab bei Morbus Crohn verglich, sowie die SEQUENCE-Studie, die Risankizumab und Ustekinumab verglich (7). Selbst bei diesen großen und methodisch hochwertigen RCTs ist es wichtig zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse spezifische Vergleiche in bestimmten Patientengruppen betreffen. Zum Beispiel bezieht sich in der SEAVUE-Studie die Feststellung einer weitgehend vergleichbaren Wirksamkeit zwischen Ustekinumab und Adalimumab auf die Behandlung von Patienten ohne vorherige Exposition gegenüber biologischen Therapien und ohne die Möglichkeit einer Dosissteigerung. Ebenso zeigte die SEQUENCE-Studie signifikant höhere Raten von Ansprechen und Remission für klinische und endoskopische Ergebnisse bei Patienten, die in einer offenen Studie mit Risankizumab behandelt wurden, im Vergleich zu Ustekinumab. Dies galt insbesondere für eine Patientengruppe, die zuvor auf eine Anti-TNF-Therapie nicht angesprochen hatte.

Klinisch werden als Entscheidungskriterien für den individuellen Einsatz und die Priorisierung der genannten Medikamente verschiedene Kriterien herangezogen. Hierzu zählen unter anderem die Wirksamkeit, die sich im Vergleich aus Head-to-Head Analysen (VARSITY-Studie)(8), Netzwerkmetaanalysen sowie sogenannten Real-World Evidence Analysen ergibt. Weitere Entscheidungskriterien umfassen potentielle Nebenwirkungen, die erwartete Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, Komorbiditäten, Sicherheitsaspekte incl. Infektionsrisiken, das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen, Schwangerschaftswunsch, die persönliche Erfahrung und letztlich auch die Therapiekosten. Eine einheitliche Priorisierung gibt es demnach aufgrund der Vielzahl der zu berücksichtigenden Faktoren nicht, eine individuelle Priorisierung findet aber im klinischen Alltag anhand der aufgeführten Kriterien jedoch durchaus regelhaft statt. Wie diese Kriterien aussehen, wurde in der kürzlich publizierten europäischen MC-Leitlinie graphisch (3) dargestellt:



Referenzliste:

1. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. Z Gastroenterol. 2024 Aug;62(8):1229-1318
2. Singh S, Proctor D, Scott FI, et al. AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology. 2021 Jun;160(7):2512-2556
3. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2024 Oct 15;18(10):1531-1555
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1383-1395
5. Adamina M, Minozzi S, Warusavitarne J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. J Crohns Colitis. 2024 Oct 15;18(10):1556-1582
6. Sands BE, Irving PM, Hoops T., et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. Lancet. 2022 Jun 11;399(10342):2200-2211
7. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, et al. , Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease; N Engl J Med 2024;391:213-223
8. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019 Sep 26;381(13):1215-1226.