

**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: 2025-B-067-z Guselkumab

Stand: Mai 2025

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

Guselkumab

Mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

siehe Übersicht II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Patientenindividuell: Operation

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

Escherichia coli:

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

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)
- Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019)
- Filgotinib (Beschluss vom 19.05.2022)
- Ozanimod (Beschluss vom 16.06.2022)
- Upadacitinib (Beschluss vom 16.02.2023)
- Mirikizumab (Beschluss vom 18.01.2024)
- Etrasimod (Beschluss vom 02.10.2024)
- Risankizumab (Beschluss vom 20.02.2025)

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

Guselkumab

Mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V: - Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 17.11.2017) 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: Binegewebssmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)
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:	
Guselkumab L04AC16 Tremfya®	Anwendungsgebiet laut Positive Opinion: „Tremfya is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy, or a biologic treatment.“
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 Biosimilar z.B. REMICADE®	[...] <u>Colitis ulcerosa</u> Remicade [oder Remsima®; Inflectra®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. <u>Kinder und Jugendliche</u> Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. [Stand FI: September 2019]
Adalimumab L04AB04 Biosimilar z.B. Amgevita®	[...] <u>Colitis ulcerosa</u> AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid 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 <u>Kinder und Jugendliche</u> AMGEVITA wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	[Stand FI: Januar 2023]
Golimumab L04AB04 Simponi®	[...] <u>Colitis ulcerosa (CU)</u> Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. „Therapieansprechen:“ Den verfügbaren Daten zufolge wird ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d. h. nach 4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken. [Stand FI: Feb 19]
Integrininhibitoren	
Vedolizumab L04AA33 ENTYVIO®	Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. „Therapieansprechen:“ Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind. [Stand FI: Feb 19]
Januskinase (JAK)-Inhibitoren	
Tofacitinib L04AA29 Xelanz®	Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: Januar 2020]
Filgotinib L04AA45 Jyseleca®	Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. [Stand FI: Nov. 2021]
Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®	[...] <u>Colitis ulcerosa</u> RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Interleukin-Inhibitoren

Ustekinumab L04AC05 Stelara®	STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. [Stand FI: Februar 2020]
Mirikizumab L04AC24 Omvo®	Omvo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. [Stand FI: Juli 2023]
Risankizumab L04AC18 Skyrizi®	Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. [Stand FI: Januar 2025]

Sphingosin-1-phosphat (S1P)-Rezeptoragonisten

Ozanimod L04AA38 Zeposia®	Zeposia ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: Nov. 2021]
Etrasimod L04AE05 Velsipity®	Velsipity wird angewendet für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen. [Stand FI: Juni 2024]

5- Aminosalicylsäuren

Mesalazin A07EC02 generisch z.B. Asacol Tab.	Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 zur: • Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa. • Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs. [Stand FI: Jan 19]
Sulfasalazin A07EC01 Colo-Pleon® Tabl.	Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa [...] [Stand FI: März 16]
Olsalazin	Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

A07EC03 Dipentum® Tabl.	Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. [...][Stand FI: Sept 14]
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) [Stand FI: Juni 18]
Kortikosteroide	
Budesonid A07EA06 Generisch z.B. Budenofalk® Rektalschaum	(topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist. [Stand FI: Mai 17]
Budesonid A07EA09 Generisch z.B. Cortiment® Retardtabl.	(systemisch) Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis masig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht. [Stand FI: Feb 18]
Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum	(topisch) Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis. [Stand FI: Dez 17]
Prednison H02A B07	Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch z.B. Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten	[...] <u>Gastroenterologie/Hepatology:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Prednisolon H02AB06 generisch z.B. Prednisolon acis Tab.	Prednisolon acis ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatology:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)
Methylprednisolon H02AB04 generisch z.B. Methylprednisolon JENAPHARM®	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa,
Betamethason A07EA04 generisch z.B. Betnesol Rektal- Instillation	(topisch) Linksseitige Colitis ulcerosa im unteren Darmbereich

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-067z (Guselkumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. April 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	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	30
Referenzen	33

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 14.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1467 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. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. 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 16 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Attaubi M et al., 2023 [3].

Comparative onset of effect of biologics and small molecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Panaccione R et al., 2023 [13]
- Ahuja D et al., 2023 [1]
- Gao J et al., 2023 [9]

Fragestellung

We aimed to assess the comparative onset of efficacy of biological therapies and small molecules for this patient population.

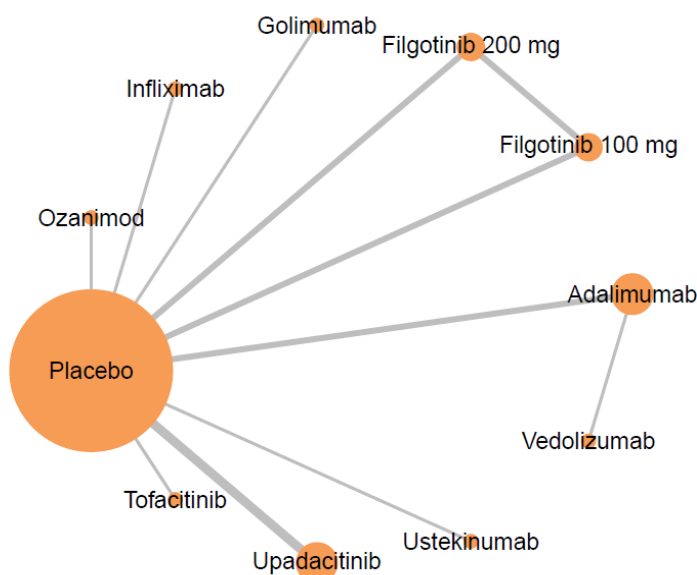
Methodik

Population:

- Patients with moderate-to-severe ulcerative colitis

Intervention/Komparator:

- biological therapies and small molecules and placebo



Endpunkte:

- co-primary outcomes were the overall clinical response and clinical remission of biological therapies or small molecules for UC at week 2 after treatment initiation, compared with placebo or each other

- Secondary outcomes included clinical response, clinical remission, biochemical response, biochemical remission, and endoscopic remission at weeks 2 and 6.

Recherche/Suchzeitraum:

- inception to 24 August 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 studies comprising 11,074 patients

Charakteristika der Population/Studien:

- patients with moderate-to-severe UC

Qualität der Studien:

- Low risk of bias: N=21 studies; Some concerns: N=3 studies; high risk of bias: N=1 study

Studienergebnisse:

Key findings

- Upadacitinib ranked highest for induction of clinical response and clinical remission at week 2 and was significantly superior to all agents but tofacitinib, which ranked second highest.
- Although the rankings remained consistent, no differences between upadacitinib and biological therapies were demonstrated in the sensitivity analyses of partial Mayo clinic score response or resolution of rectal bleeding at week 2.
- Tumor necrosisfactor- α (TNF) inhibitors were significantly superior to vedolizumab and ustekinumab for patient-reported outcome-2 (PRO-2) remission at week 2 in bio-naïve patients.
- Filgotinib 100 mg, ustekinumab, and ozanimod ranked lowest across all endpoints.

Clinical response within two weeks of treatment

- Clinical response within two weeks of treatment has only been reported in three studies on moderate-to severe UC, which precluded statistical analysis.
- The post hoc analysis on the OCTAVE trials demonstrated separation of tofacitinib and placebo within three days in terms of achieving Mayo rectal bleeding Subscore = 0 (130/905 (14.4%) vs. 19/234 (8.2%), $p < 0.05$) and seven days in terms of achieving Mayo stool score = 0 (83/905 (9.2%) vs. 5/234 (2.3%), $p < 0.01$).¹¹ A post hoc analysis on the U-ACHIEVE trial demonstrated significantly higher clinical response at day 8 among patients treated with upadacitinib as compared to placebo in terms of Mayo stool score = 0 (21/53 (39.6%) vs. 6/43 (14.0%), $p = 0.01$) and Mayo rectal bleeding Subscore = 0 (33/53 (62.3%) vs. 9/43 (20.9%), $p < 0.01$).⁴³
- A post hoc analysis on the SELECTION trial demonstrated that filgotinib 200 mg induced significantly more often rectal bleeding subscore of 0 than placebo by day 6 in biologic-naïve patients (20.8% vs 12.4%, $p = 0.04$), and day 5 in biologic-experienced patients (17.2% vs 9.2%, $p = 0.02$).

Clinical response at week 2

- The first systematic assessment of clinical response in patients with moderate-to-severe UC across the majority of biological therapies and small molecules was found to be two weeks after treatment initiation with no sign of funnel asymmetry (Egger's $p = 0.37$).
- All agents were significantly superior to placebo for the induction of clinical response at week 2 in the direct, pair-wise metaanalysis
- No comparison between vedolizumab and placebo at week 2 was identified; however, data from the VARSITY trial indicated no difference between vedolizumab and adalimumab (RR = 0.93 (95% CI 0.80–1.09) The overall heterogeneity was high ($I^2 = 78\%$).
- When comparing the active medications, upadacitinib was significantly superior to all agents (high confidence) but tofacitinib (moderate confidence) in the overall analysis.
- Further, tofacitinib was significantly superior to filgotinib 100 mg and ozanimod. Accordingly, upadacitinib and tofacitinib ranked highest for this endpoint, while filgotinib 100 mg, ozanimod, and ustekinumab ranked lowest.

Clinical response at week 6

- In a direct, pair-wise meta-analysis, all agents apart from intravenous golimumab were significantly superior to placebo for the induction of clinical response at week 6 (Supplementary Fig. S8, $I^2 = 76\%$) (Egger's $p = 0.84$). In network meta-analysis, upadacitinib, which ranked highest, was significantly superior to infliximab, adalimumab, and filgotinib 100 mg but not vedolizumab or filgotinib 200 mg

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this network meta-analysis, we found upadacitinib to be significantly superior to all agents but tofacitinib for the induction of clinical response and clinical remission two weeks after treatment initiation. In contrast, ustekinumab and ozanimod ranked lowest. Our findings help to establish the evidence regarding the onset of efficacy of advanced therapies.

Lu X et al., 2023 [11].

Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

The relative treatment effects of filgotinib and adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustekinumab and vedolizumab were estimated using a network meta-analysis (NMA).

Methodik

Population:

- Patient with moderately to severely active UC

Intervention:

- filgotinib

Komparator:

- key comparators: adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustekinumab and vedolizumab

Endpunkte:

- clinical response (MCS ≤ 2 points with no individual subscore of > 1), clinical remission ($\geq 30\%$ and ≥ 3 -point decrease from baseline MCS and rectal bleeding subscore of 0–1, or ≥ 1 -point decrease in baseline rectal bleeding subscore), and endoscopic mucosal healing (MCS endoscopic subscore of 0–1) during the induction or maintenance phases, as defined in the studies.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase and Cochrane Library; searched: inception–May 2019, updated November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Studies were assessed for heterogeneity

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seventeen trials (13 induction; 9 maintenance)

Charakteristika der Population/Studien:

- biologic-naïve or biologic-experienced

Qualität der Studien:

- A summary of potential bias including direction, magnitude and approach and details of the re-weighting calculations are outlined in Supplementary Material 2

Studienergebnisse:

Induction phase analyses

- MCS response/remission: biologic-experienced
 - The analysis network for MCS response/remission in biologic-experienced patients comprised seven treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, tofacitinib 10 mg, ustekinumab 6 mg/kg and vedolizumab 300 mg) across seven studies.
 - All interventions were statistically superior to placebo, with the exception of adalimumab 160/80/40 mg.
 - Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all other comparators except for adalimumab 160/80/40 mg, over which filgotinib 200 mg was statistically superior (mean relative effect filgotinib 200 mg vs adalimumab 160/80/40 mg [95% CrI], -0.75 [$-1.16, -0.35$]).
- Endoscopic mucosal healing: biologic-experienced
 - In the biologic-experienced population, the analysis network for endoscopic mucosal healing comprised seven treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, tofacitinib 10 mg, ustekinumab 6 mg/kg and vedolizumab 300 mg) across 6 studies.
 - Adalimumab 160/80/40 mg and vedolizumab 300 mg were similar to placebo, and filgotinib 200 mg, tofacitinib 10 mg and ustekinumab 6 mg/kg were statistically superior to placebo.

- Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all other interventions.

Maintenance phase analyses

- MCS response/remission: biologic-experienced
 - The analysis network for MCS response/remission in biologic-experienced patients comprised 11 treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, tofacitinib 5 mg, tofacitinib 10 mg, ustekinumab 90 mg Q8W, ustekinumab 90 mg Q12W, vedolizumab 108 mg SC, vedolizumab 300 mg Q4W and vedolizumab 300 mg Q8W) across 7 studies.
 - All interventions were statistically superior to placebo, except for ustekinumab 90 mg Q12W (Fig. 5e). Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all interventions.
- Endoscopic mucosal healing: biologic-experienced
 - In the biologic-experienced population, the analysis network for endoscopic mucosal healing comprised 8 treatment groups (adalimumab 160/80/40 mg, filgotinib 100 mg, filgotinib 200 mg, placebo, ustekinumab 90 mg Q8W, ustekinumab 90 mg Q12W, vedolizumab 300 mg Q4W and vedolizumab 300 mg Q8W) across five studies.
 - All comparators were statistically superior to placebo with the exception of ustekinumab 90 mg Q12W (Fig. 5a). Treatment effects were similar between filgotinib 200 mg and all other interventions.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The current treatment landscape benefits patients with moderately to severely active UC, improving key outcomes; filgotinib 200 mg was similar to current standard of care in most outcomes.

Kommentare zum Review

- Im Ergebnisteil wurden ausschließlich Daten der „biologic-experienced“ dargestellt.

Chu X et al., 2023 [5].

Network meta-analysis on efficacy and safety of different biologics for ulcerative colitis

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Chae K et al., 2023 [4]

Fragestellung

This study aimed to compare the efficacy and safety of biologics in treating ulcerative colitis.

Methodik

Population:

- patients with UC

Intervention:

- different biological agents

Komparator:

- placebo, conventional drugs or other biologics, which were used as a comparative measure

Endpunkte:

- Efficacy metrics were clinical remission (Mayo score ≤ 2 , no single subscore > 1), clinical response (Mayo score ≥ 3 points lower and $\geq 30\%$ lower than baseline, rectal bleeding subscore ≥ 1 point or ≤ 1), endoscopic remission (Mayo score ≥ 0 or 1), and mucosal healing (Mayo score ≥ 0 or 1).
- The safety outcome was the number of patients with any adverse events (AEs), recurrence of ulcerative colitis, infections, discontinuation due to AEs, serious AEs and serious infections.

Recherche/Suchzeitraum:

- Retrieved 1 June 2023, from inception.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Bias Risk Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 studies

Charakteristika der Population/Studien:

- adult patients diagnosed with ulcerative colitis who were aged 18 years or older.

Qualität der Studien:

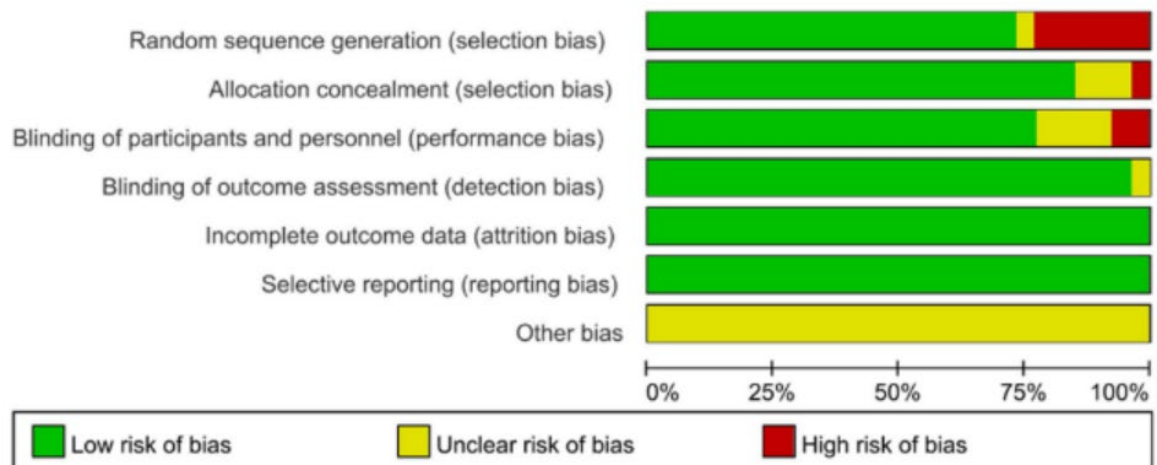


Fig. 2 Risk of bias assessment for randomized controlled trials

Studienergebnisse:

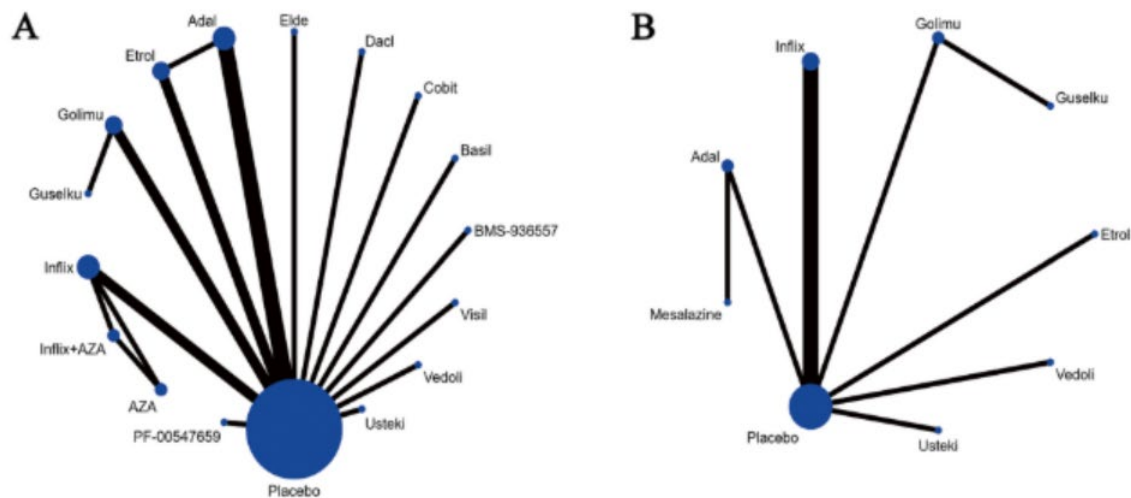


Fig. 3 Network diagram of outcome indicators. A Induction therapy of clinical response; A Maintenance therapy of clinical response

- Induction Therapy:
 - Among the biologic therapies evaluated for induction therapy, vedolizumab demonstrated the highest efficacy in achieving clinical remission (OR vs daclizumab, 9.09; 95% CI, 1.01–81.61; SUCRA 94.1) and clinical response.
 - Guselkumab showed the lowest risk of recurrence of UC (SUCRA 94.9%), adverse events resulting in treatment discontinuation (SUCRA 94.8%), and serious infections (SUCRA 78.0%).
- Maintenance Therapy:
 - For maintenance therapy, vedolizumab ranked highest in maintaining clinical remission (OR vs mesalazine 4.36; 95% CI, 1.65–11.49; SUCRA 89.7) and endoscopic improvement (SUCRA 92.6).
 - Infliximab demonstrated the highest efficacy in endoscopic improvement (SUCRA 92.6%).
 - Ustekinumab had the lowest risk of infections (SUCRA 92.9%), serious adverse events (SUCRA 91.3%), and serious infections (SUCRA 67.6%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our network meta-analysis suggests that vedolizumab is the most effective biologic therapy for inducing and maintaining clinical remission in UC patients. Guselkumab shows promise in reducing the risk of recurrence and adverse events during induction therapy. Infliximab is effective in improving endoscopic outcomes during maintenance therapy. Ustekinumab appears to have a favorable safety profile. These findings provide valuable insights for clinicians in selecting the most appropriate biologic therapy for UC patients.

Kommentare zum Review

Zulassung der in der NMA untersuchten Wirkstoffe beachten.

3.3 Leitlinien

Singh S. et al., 2024 [15].

- Siehe auch: Ananthakrishnan, A. N. et al., 2024 [2]

American Gastroenterological Association (AGA)

AGA Living Clinical Practice Guideline on Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis.

Fragestellung

to support practitioners in the pharmacological management of moderate-to-severe ulcerative colitis (UC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Update von Feuerstein JD., et al., 20202 [8]
- The search was updated on September 1, 2024

LoE/GoR

- GRADE approach

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

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

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

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

Recommendations

4. In adult outpatients with moderate-to-severe UC who have previously been exposed to 1 or more advanced therapies, particularly TNF antagonists, the AGA suggests using a HIGHER efficacy medication (tofacitinib, upadacitinib, ustekinumab) OR an INTERMEDIATE efficacy medication (filgotinib, mirikizumab, risankizumab, guselkumab), rather than a LOWER efficacy medication (adalimumab, vedolizumab, ozanimod, etrasimod). *[Conditional recommendation, low certainty of evidence]*

Implementation considerations:

- Individual patient factors (eg, age, comorbidities, frailty, pregnancy, adherence) and preferences (eg, route of administration, ease of access) should be incorporated within a shared decision framework in selection of advanced therapies.
- Vedolizumab and anti-IL therapies may be associated with a lower rate of infectious complications than TNF antagonists. They may be preferred in patients who may be at higher risk of immunosuppression-related infections or malignancies.
- There are limited data on the safety of JAK inhibitors and S1P receptor modulators in pregnancy. These drugs should be avoided in women of childbearing age contemplating pregnancy.
- JAK inhibitors may be associated with higher risk of major adverse cardiovascular events and cancer than TNF antagonists in older adults with cardiovascular risk factors (smoking, prior cardiovascular disease).
- Lower-efficacy medications may require longer duration of treatment for response in patients with multiple prior biologic failures.
- While there is no direct RCT evidence, observational studies demonstrate that infliximab and golimumab are effective in inducing remission in patients with prior exposure to advanced therapies.

Combination therapy of biologics and immunomodulators

8. In adult outpatients with moderate-to-severe UC, the AGA suggests the use of infliximab in combination with an immunomodulator over infliximab or an immunomodulator alone. *[Conditional recommendation, moderate certainty of evidence]*
9. In adult outpatients with moderate-to-severe UC, the AGA suggests the use of adalimumab or golimumab in combination with an immunomodulator over adalimumab, golimumab or immunomodulator monotherapy. *[Conditional recommendation, low certainty of evidence]*
10. In adult outpatients with moderate-to-severe UC, the AGA makes no recommendation in favor of, or against the use, of non-TNF antagonist biologics in combination with an immunomodulator over non-TNF biologic alone. *[No recommendation, knowledge gap]*

De-escalation of therapy

11. In patients with UC who are in corticosteroid-free clinical remission for at least 6 months on combination therapy of TNF antagonists and an immunomodulator, the AGA makes no recommendation in favor of withdrawing immunomodulators or continuing combination therapy. *[No recommendation, knowledge gap]*
12. In patients with UC who are in corticosteroid-free clinical remission for at least 6 months on combination therapy of TNF antagonists and an immunomodulator, the AGA suggests AGAINST withdrawal of TNF antagonists. *[Conditional recommendation, very low certainty of evidence]*
13. In adult outpatients with moderate-to-severe UC, who have failed 5-ASAs, and have escalated to therapy with immunomodulators or advanced therapies, the AGA suggests stopping 5-ASAs. *[Conditional recommendation, low certainty of evidence]*

Implementation considerations:

- A subset of patients who have significant but not complete response with advanced therapies or immunomodulators may benefit from ongoing 5-ASAs to achieve remission. This may be particularly important for patients with residual proctitis who may benefit from adding rectal 5-ASA.
- The independent benefit of long-term 5-ASAs in preventing colorectal cancer in patients with IBD is has not been robustly demonstrated.

Step therapy

14. In adult outpatients with moderate-severe UC, the AGA suggests early use of advanced therapies with or without immunomodulator therapy, rather than gradual step up after failure of 5-ASAs. *[Conditional recommendation, very low certainty of evidence]*
Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the safety of 5-ASA therapy, and lower value on the efficacy of immunosuppressive therapies, may reasonably choose gradual step therapy with 5-ASA therapy.

^aIn the United States, the FDA label recommends use of JAK inhibitors in patients with prior failure or intolerance to TNF antagonist therapy.



Figure 1. Clinical Decision Support Tool: use and positioning of advanced therapies in the management of adult outpatients with moderate-to-severely-active ulcerative colitis.

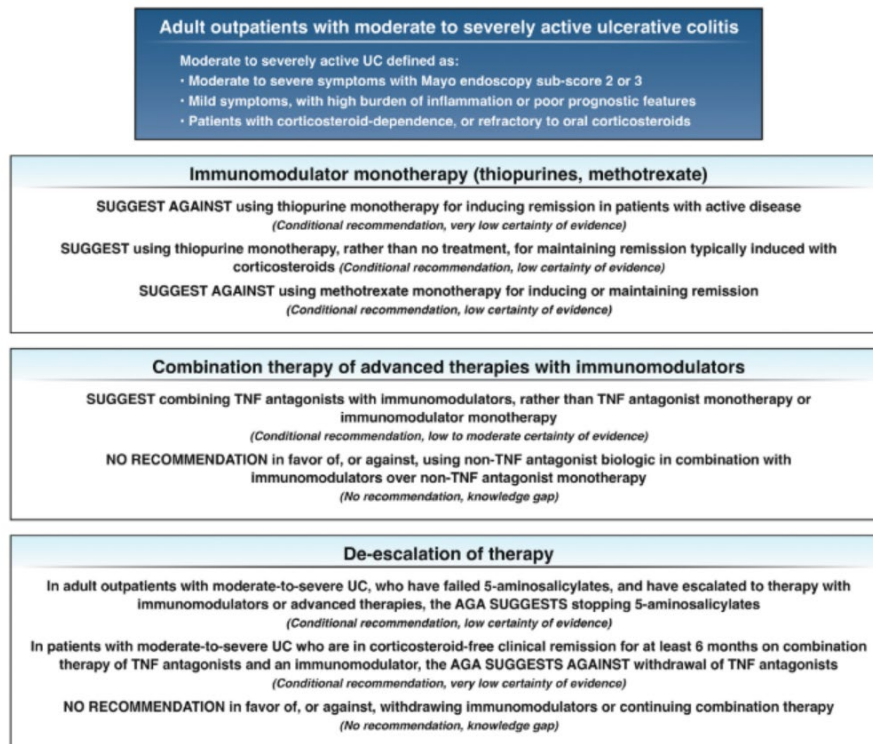


Figure 2. Clinical Decision Support Tool: use of combination therapy and immunomodulator therapy, and de-escalation of therapy in management of adult outpatients with moderate-to-severely-active ulcerative colitis.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2023 [6,7].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2).

Zielsetzung/Fragestellung

Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit Colitis ulcerosa jeden Alters.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 25.04.2026.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Recherche nach Literatur schließt an die Vorgängerversion an und wurde in der Zeit vom 1. Januar 2022 bis 10. August 2023 in der Medline-Datenbank über die PubMed Suchoberfläche durchgeführt

LoE/GoR

► **Tab. 4** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3) ¹	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	Sollte
O	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 angegebenen Beschreibung.

► **Tab. 5** Einteilung der Konsensstärke.

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

► **Tab. 3** Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence [1].

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
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	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-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	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.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-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	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson.

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

Empfehlungen

Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/ Schwere Colitis ulcerosa Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie

EMPFEHLUNG 3.26 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, Konsens

Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden.

Expertenkonsens, Konsens

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

EMPFEHLUNG 3.27 (GEPRÜFT 2023)

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, welche refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.28 (GEPRÜFT 2023)

Tritt unter oben (3.27) genannter Therapie eine klinische Zustandsverschlechterung ein, sollte eine Proktokolektomie durchgeführt werden (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B). Die Proktokolektomie kann ebenso indiziert sein, wenn nach 4–7 Tagen keine Verbesserung des klinischen Zustands eintritt.

Starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.29 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Nach Ansprechen auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren kann eine remissionshaltende Therapie erfolgen (Evidenzgrad 2).

Empfehlungsgrad 0, Konsens

Es kann eine Therapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 5), Mirikizumab (Evidenzgrad 5), Ozanimod (Evidenzgrad 5), Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin) (Evidenzgrad 3), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 3) Ustekinumab (Evidenzgrad 4) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 4) erfolgen.*

Empfehlungsgrad 0, Konsens

Bei Ansprechen auf eine Therapie mit Infliximab sollte diese Therapie zur Remissionserhaltung fortgesetzt werden (Evidenzgrad 1).

Empfehlungsgrad B, Konsens

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

Colitis ulcerosa mit steroidabhängigem Verlauf

EMPFEHLUNG 3.30 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

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

Colitis ulcerosa mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen

EMPFEHLUNG 3.31 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Thiopurinen ansprechen, sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. in Kombination mit Thiopurinen) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.

Empfehlungsgrad B, Konsens

Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden.

Expertenkonsens, Konsens

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

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

EMPFEHLUNG 3.32 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Patienten mit primärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 3), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.*

Empfehlungsgrad B, Konsens

Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Cal-

cineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 3), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), alternativen TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 4), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.*

Empfehlungsgrad B, Konsens

Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden.

Expertenkonsens, Konsens

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

Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa

EMPFEHLUNG 3.33 (GEPRÜFT 2023)

Nach Erreichen einer Remission sollte eine remissionserhaltende Therapie mit Thiopurinen bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankungsaktivität eingesetzt werden, wenn frühe oder gehäufte Schübe unter einer optimal dosierten Therapie mit 5-Aminosalizylaten auftreten oder eine Unverträglichkeit gegen 5-Aminosalizylate besteht (Evidenzgrad 1), wenn ein steroidabhängiger Erkrankungsverlauf besteht (Evidenzgrad 2) oder wenn ein Ansprechen auf eine remissionsinduzierende Therapie mit Ciclosporin oder Tacrolimus besteht (Evidenzgrad 3)

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.34 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. in Kombination mit Azathioprin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit den jeweiligen Substanzen fortgesetzt werden.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

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

EMPFEHLUNG 3.35 (GEPRÜFT 2023)

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

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.36 (MODIFIZIERT 2019, 2020, 2022 UND 2023)

Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung zur Dauer einer Remissionserhaltung mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), Mirikizumab, Ozanimod, Thiopurinen (Azathiopurin, Mercaptopurin), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Ustekinumab und Vedolizumab gegeben werden.

Expertenkonsens, starker Konsens

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

EMPFEHLUNG 5.1.7 (GEPRÜFT 2023)

Ein trotz Einsatz von Immunsuppressiva und/oder Biologika
therapierefraktärer Verlauf sollte operiert werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Raine T et al., 2022 [14].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment

Zielsetzung/Fragestellung

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

MethodikGrundlage der Leitlinie Repräsentatives Gremium:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

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

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

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

- Recommendation 11: We recommend oral prednisolone for induction of remission in non-hospitalised patients with moderately-to-severely active UC [strong recommendation; very low quality of evidence].
- Recommendation 12: We recommend treatment with anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, and golimumab] to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].
- Recommendation 13: We recommend treatment with vedolizumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, low quality of evidence].
- Recommendation 14: We recommend treatment with tofacitinib to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate quality of evidence].
- Recommendation 15: We recommend treatment with ustekinumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC with inadequate response or intolerance to conventional therapy. [strong recommendation, moderate quality of evidence].

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

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

Spinelli A et al., 2022 [16].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

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

1 Medical management of ASCU

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

1.1 Statement 1.1

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

1.2 Statement 1.2

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

1.3 Statement 1.3

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

1.4 Statement 1.4

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

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

2.1 Statement 2.1

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

4 Surgical strategy of refractory moderate-to-severe UC

4.1 Statement 4.1

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

4.2 Statement 4.2

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

Holubar SD et al., 2021 [10].

The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS)

The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Ulcerative Colitis

Zielsetzung/Fragestellung

update to the ASCRS Practice Parameters for the Surgical Treatment of Ulcerative Colitis published in 2014.¹¹ Although bowel preparation, enhanced recovery pathways, ostomy care, and prevention of thromboembolic disease are relevant to the surgical management of patients with UC, these topics are addressed in other ASCRS clinical practice guidelines and are beyond the scope of this guideline.

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:

- An organized search of MEDLINE, PubMed, EMBASE, Scopus, and the Cochrane Database of Collected Reviews limited to the English language was performed between January 1, 1995 and December 18, 2020.1

LoE/GoR:

TABLE 1. The GRADE System: grading recommendations

	Description	Benefit versus risk and burdens	Methodologic quality of supporting evidence	Implications
1A	Strong recommendation, High-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B	Strong recommendation, Moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C	Strong recommendation, Low- or very-low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher-quality evidence becomes available
2A	Weak recommendation, High-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B	Weak recommendations, Moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C	Weak recommendation, Low- or very-low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

GRADE = Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation; RCT = randomized controlled trial.

Adapted from Guyatt G, Guterma D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest*. 2006;129:174–181.¹⁸ Used with permission.

Empfehlungen

MEDICALLY REFRACTORY ULCERATIVE COLITIS

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C)

- A multidisciplinary approach including early surgical consultation should be used to guide optimal care in hospitalized patients with moderate-to-severe UC undergoing escalation of medical therapy. Grade of recommendation: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.

Empfehlung 2 (Empfehlungsgrad: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.)

- Patients with severe medically refractory UC, fulminant colitis, toxic megacolon, or colonic perforation should typically undergo total abdominal colectomy with end ileostomy. Grade of recommendation: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.

Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.)

- A staged approach for an IPAA should typically be considered in patients being treated with high-dose corticosteroids or monoclonal antibodies. Grade of recommendation: Strong recommendation based on low-quality evidence, 1C.

NICE, 2019 [12].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Ulcerative colitis: management

Evidence reviews for induction of remission in mild-to-moderate ulcerative colitis

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- May 2019: This guideline is an update of NICE guideline CG166 (published June 2013) and replaces it.
 - We have reviewed the evidence on inducing remission for people with mild-to-moderate ulcerative colitis. These recommendations are marked [2019].
 - Recommendations marked [2008] or [2013] last had an evidence review in 2008 or 2013. In some cases minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

LoE/GoR

- the wording of recommendation reflects the strength of recommendation (for example the word “offer” was used for strong recommendations and “consider” for weak recommendations)

Recommendations

Treating mild-to-moderate ulcerative colitis

Extensive disease

- To induce remission in people with a mild-to-moderate first presentation or inflammatory exacerbation of extensive ulcerative colitis, offer a topical aminosalicylate and a high-dose oral aminosalicylate as first-line treatment. [2019]
- If remission is not achieved within 4 weeks, stop the topical aminosalicylate and offer a high-dose oral aminosalicylate with a time-limited course of an oral corticosteroid. [2019]
- For people who cannot tolerate aminosalicylates, consider a time-limited course of an oral corticosteroid. [2019]

Biologics and Janus kinase inhibitors for moderately to severely active ulcerative colitis: all extents of disease

For guidance on biologics and Janus kinase inhibitors for treating moderately to severely active ulcerative colitis, see the NICE technology appraisal guidance on:

- infliximab, adalimumab and golimumab for moderately to severely active ulcerative colitis
 - Infliximab, adalimumab and golimumab are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
 - The choice of treatment between infliximab, adalimumab or golimumab should be made on an individual basis after discussion between the responsible clinician and the patient about the advantages and disadvantages of the treatments available. This should take into consideration therapeutic need and whether or not the patient is likely to adhere to treatment. If more than 1 treatment is suitable, the least expensive should be chosen (taking into account administration costs, dosage and price per dose).
 - Infliximab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating severely active ulcerative colitis in children and young people aged 6–17 years whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
 - Infliximab, adalimumab or golimumab should be given as a planned course of treatment until treatment fails (including the need for surgery) or until 12 months after starting treatment, whichever is shorter. Specialists should then discuss the risks and benefits of continued treatment with the patient, and their parent or carer if appropriate:
 - They should continue treatment only if there is clear evidence of response as determined by clinical symptoms, biological markers and investigation, including endoscopy if necessary. People who continue treatment should be reassessed at least every 12 months to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate.
 - They should consider a trial withdrawal from treatment for all patients who are in stable clinical remission. People whose disease relapses after treatment is stopped should have the option to start treatment again.
- vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis
 - Vedolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults only if the company provides vedolizumab with the discount agreed in the patient access scheme.

- Vedolizumab should be given until it stops working or surgery is needed. At 12 months after the start of treatment, people should be reassessed to see whether treatment should continue. Treatment should only continue if there is clear evidence of ongoing clinical benefit. For people in complete remission at 12 months, consider stopping vedolizumab, resuming treatment if there is a relapse. People who continue vedolizumab should be reassessed at least every 12 months to see whether continued treatment is justified.
- tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis
 - Tofacitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults when conventional therapy or a biological agent cannot be tolerated or the disease has responded inadequately or lost response to treatment. It is recommended only if the company provides tofacitinib with the discount agreed in the commercial arrangement.

Treating acute severe ulcerative colitis: all extents of disease

The multidisciplinary team

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

Step 1 therapy

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

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

Step 2 therapy

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

Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]
- Infliximab is recommended as an option for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis only in patients in whom ciclosporin is contraindicated or clinically inappropriate, based on a careful assessment of the risks and benefits of treatment in the individual patient. [2008]

- In people who do not meet the criterion above, infliximab should only be used for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis in clinical trials. [2008]

Maintaining remission in people with ulcerative colitis

All extents of disease

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 14.03.2025**

#	Suchschritt
1	[mh "Colitis, Ulcerative"]
2	[mh "Inflammatory Bowel Diseases"] AND ulcer*:ti,ab,kw
3	(colitis NEAR/3 (ulcerosa OR ulcerative)):ti,ab,kw
4	((inflammatory NEXT bowel NEXT disease*) AND ulcer*):ti,ab,kw
5	{OR #1-#4} with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Feb 2023
6	{OR #1-#4} with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 14.03.2025

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 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	colitis, ulcerative[mh]
2	inflammatory bowel disease[majr:noexp]
3	"ulcerative colitis"[tiab:~1] OR "colitis ulcerosa"[tiab:~1]
4	inflammatory bowel[ti] OR "IBD"[ti]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(((((#6) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt]))
	systematische Reviews
8	colitis, ulcerative/therapy[mh]
9	(#3) 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

#	Suchschritt
	pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
10	(#8 OR #9) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] 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"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
11	((#10) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
12	(#11) NOT (#7)
13	(#12) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	#12 NOT #13

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Ahuja D, Murad MH, Ma C, Jairath V, Singh S.** Comparative speed of early symptomatic remission with advanced therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2023;118(9):1618-1625.
2. **Ananthakrishnan AN, Murad MH, Scott FI, Agrawal M, Haydek JP, Limketkai BN, et al.** Comparative efficacy of advanced therapies for management of moderate-to-severe ulcerative colitis: 2024 American Gastroenterological Association evidence synthesis. *Gastroenterology* 2024;167(7):1460-1482.
3. **Attauabi M, Dahl EK, Burisch J, Gubatan J, Nielsen OH, Seidelin JB.** Comparative onset of effect of biologics and small molecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;57:101866.
4. **Chae K, Seo YS, Yu YM, Chang MJ, Choi J.** An indirect comparison of efficacy including histologic assessment and safety in biologic therapy in ulcerative colitis: Systemic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2023;18(11):e0293655.
5. **Chu X, Biao Y, Liu C, Zhang Y, Liu C, Ma JZ, et al.** Network meta-analysis on efficacy and safety of different biologics for ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2023;23(1):346.
6. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Colitis ulcerosa; Leitlinienreport zur S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 021-009. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009m_S3_Colitis-ulcerosa_2024-10-verlaengert.pdf.
7. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Colitis ulcerosa; S3-Leitlinie, Langfassung, Vers. 6.2 [online]. AWMF-Registernummer 021-009. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 13.03.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa_2025-02.pdf.
8. **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S.** AGA Clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450-1461.
9. **Gao J, Nie R, Chen Y, Yang W, Ren Q.** Comparative of the effectiveness and safety of biological agents, small molecule drugs, and microbiome therapies in ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(43):e35689.

10. **Holubar SD, Lightner AL, Poylin V, Vogel JD, Gaertner W, Davis B, et al.** The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the surgical management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2021;64(7):783-804.
11. **Lu X, Jarrett J, Sadler S, Tan M, Dennis J, Jairath V.** Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2023;45(2):330-341.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ulcerative colitis: management [online]. Last reviewed: 18 February 2025. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 13.03.2025]. (NICE guideline; Band NG130). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>.
13. **Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, Vermeire S, Danese S, Higgins PDR, et al.** Efficacy and safety of advanced therapies for moderately to severely active ulcerative colitis at induction and maintenance: an indirect treatment comparison using bayesian network meta-analysis. *Crohns Colitis* 360 2023;5(2):otad009.
14. **Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(1):2-17.
15. **Singh S, Loftus EV, Jr., Limketkai BN, Haydek JP, Agrawal M, Scott FI, et al.** AGA living clinical practice guideline on pharmacological management of moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2024;167(7):1307-1343.
16. **Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(2):179-189.

-
- [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.: 2025-B-067-z

Verfasser	
Name der Institution	DGf Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Datum der Erstellung	28. April 2025

Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)
Der Behandlungsstandard der Colitis ulcerosa sieht im ersten Therapieschritt in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität und Lokalisation der Erkrankung eine topische oder systemische Therapie mit Mesalazin und/oder Glucokortikoiden vor. Erst nach Versagen oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie wird in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf bei Steroidabhängigkeit oder bei steroidrefraktärem Verlauf auf verschiedene Immunsuppressiva einschließlich Biologika und Small Molecules zurückgegriffen 1, 2. Eine „konventionelle Therapie“ bei Colitis ulcerosa ist weder in Deutschland noch international einheitlich definiert. Zu den konventionellen Therapeutika zählen bei der Colitis ulcerosa sicherlich Mesalazin in den unterschiedlichen Applikationsformen sowie Glucokortikoide einschließlich Budesonid in unterschiedlicher Galenik und Applikationsform. Einige 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 Colitis ulcerosa eingesetzt wurden, nämlich die TNF-Antikörper, im Zulassungstext auch ein Therapieversagen auf Azathioprin bzw. eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation hierfür aufweisen müssen. Der Zulassungstext der TNF-Antikörper ist wiederum eng verknüpft mit den Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien 3-5. Den Zulassungstexten jüngerer Biologika, JAK-

Inhibitoren, Anti-Integrine oder S1P-Rezeptor-Agonisten bei Colitis ulcerosa liegen Studien mit etwas anderen Einschlusskriterien zugrunde, die u.a. nicht mehr ein Therapieversagen auf Azathioprin fordern 6-10. Der Begriff der konventionellen Therapie wird daher in jüngerer Zeit enger definiert und schließt bei der Colitis ulcerosa nur Mesalazin und Glucokortikoide mit ein. Generell ist der Terminus „konventionelle Therapie“ veraltet und spiegelt die Behandlungsrealität der Colitis ulcerosa nur noch unzureichend wider. Der Terminus „Standardtherapie“, der die Substanzen Mesalazin und Glucokortikoide in unterschiedlichen Applikationsformen beinhaltet, wäre adäquater und sollte zukünftig verwendet werden.

Die gerade aktualisierte Leitlinie für Colitis ulcerosa sieht bei Steroidabhängigkeit folgende Therapieoptionen vor:

Empfehlung 3.30: Empfehlung 3.30 (modifiziert 2019, 2020, 2022 und 2023)

Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Bei steroidrefraktärem Verlauf der Erkrankung ergibt sich folgende Behandlungsempfehlung:

Empfehlung 3.26 (modifiziert 2019, 2020, 2022 und 2023)

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, Konsens

Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden.

Expertenkonsens, Konsens

Etwas limitierter sind die vorgeschlagenen Therapieoptionen bei der fulminant verlaufenden, steroidrefraktären Verlaufsform der Erkrankung. Hier ergibt sich gemäß der aktualisierten Leitlinie hauptsächlich basierend auf der Grundlage zweier randomisierter Vergleichsstudien 11, 12 für diese Verlaufsform folgende Empfehlung.

Empfehlung 3.27: Patient:innen mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, welche refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Die Medikamente sind in allen genannten Empfehlungen 3.26, 3.27 und 3.30 bewusst alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Auf eine eindeutige Priorisierung der verschiedenen Immunsuppressiva, Biologika und Small Molecules, zu denen u.a. Azathioprin, die TNF-Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab, das anti-Integrin Vedolizumab, der IL12/IL23-AK Ustekinumab, der IL-23 AK Mirikizumab, die JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib sowie der S1P-Rezeptor-Agonist Ozanimod zählen, wurde bewusst verzichtet. Es gibt derzeit keine eindeutig definierte Rangfolge bzgl. des Einsatzes der genannten zugelassenen Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren weder beim Versagen der konventionellen Therapie noch bei Versagen einer Biologikatherapie. Grund für die fehlende Priorisierung ist zum einen die Tatsache, dass bis auf die Varsity-Studie randomisierte Vergleichsstudien, die evtl. eine Priorisierung erlauben können, fehlen. In der Varsity-Studie wurden in einer Head-to-Head Studie Vedolizumab mit Adalimumab bei moderat bis schwer verlaufender Colitis ulcerosa miteinander verglichen ¹³. Hierbei zeigt sich im primären Endpunkt der klinischen Remission in Woche 52 eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab. Selbst die VARSITY-Studie erlaubt jedoch als Einzelstudie nicht die Empfehlung einer klaren Rangfolge, da Teilergebnisse der Studie keine eindeutige Schlussfolgerung bzgl. einer Priorisierung zulassen. Beispielsweise zeigt sich bei dem wichtigen sekundären Endpunkt „steroidfreie Remission zu Woche 52“ Adalimumab gegenüber Vedolizumab zumindest numerisch überlegen.

In der klinischen Praxis wird in Deutschland bei steroidabhängigem Verlauf häufig noch mit Azathioprin behandelt gefolgt von TNF-Antikörpern bei Unverträglichkeit oder fehlendem Therapieerfolg auf Thiopurine. Bei steroidrefraktärem Verlauf werden primär häufig TNF-Antikörper ± Azathioprin eingesetzt. Dieser Priorisierung in der Behandlungspraxis liegt jedoch nicht unbedingt eine medizinische Rationale zu Grunde, sondern diese Behandlungspraxis basiert mehr auf Gewohnheit bzw. der persönlichen Erfahrung mit dem Einsatz der vielfältigen Therapiemöglichkeiten.

Da neben der Varsity Studie zunehmend weitere Daten einen Vorteil von Vedolizumab gegenüber TNF-Antikörpern bei der Colitis Ulcerosa nach Versagen der Standardtherapie aufzeigen, wird in dieser klinischen Konstellation zunehmend häufiger primär Vedolizumab eingesetzt.

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.)

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), 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 anhand der aufgeführten Kriterien jedoch durchaus regelhaft statt.

Eine Differenzierung der Patient:innen, die auf eine erstmalige Biologika-Therapie bzw. auf mehrere Biologika-Therapien unzureichend angesprochen haben, erscheint aktuell nicht sinnvoll. Grundsätzlich gilt, dass die Ansprechraten auf das jeweils zuerst eingesetzte Biologikum besser sind als bei bio-erfahrenen Patient:innen. Die Gruppe der Patient:innen, die kein oder ein unzureichendes Ansprechen auf mehrere Biologika-Therapien zeigen, beschreibt grundsätzlich ein Patientenkollektiv, das aufgrund des Verlaufs als besonders kompliziert bzw. therapierefraktär angesehen werden muss. Auch diese Patient:innen werden mit den gleichen Biologika bzw. Small Molecules behandelt, wie diejenigen, die nur ein Versagen auf eine Biologika-Therapie aufweisen. Die oben beschriebenen individuellen Therapiekriterien gelten für dieses Kollektiv therapierefraktärer Patient:innen in gleicher Weise. In der klinischen Praxis würde man sich bei den auf mehrere Biologika refraktären Patient:innen häufig – wie auch in der Leitlinie aufgeführt – für eine Proktokolektomie entscheiden.

Referenzliste:

1. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. Dtsch Arztebl Int 2020;117:564-574.
2. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. [Februar 2023- AWMF-Registriernummer: 021-009]. Z Gastroenterol 2019;im Druck.
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.
4. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142:257-65 e1-3.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:85-95; quiz e14-5.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013;369:711-21.
7. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2017;377:496-7.
8. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1201-1214.
9. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2021;397:2372-2384.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2021;385:1280-1291.
11. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1909-15.
12. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:15-24.
13. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1215-1226.

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.: 2025-B-067-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	2. April 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
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 „konventioneller Therapie“ versteht die deutsche Leitlinie zur Colitis ulcerosa (CU) (1) im Erkrankungsschub mit mittelschwerer und schwerer Aktivität die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden. Bei mittelschwerer Erkrankungsaktivität kann auch eine topische Therapie mit Mesalazin und Budenosid wirksam sein. Eine Sonderrolle nehmen die Calcineurininhibitoren ein. Sie werden als Off-Label-Use nur bei sehr schweren bis fulminanten Erkrankungsaktivitäten eingesetzt. Nach einer Remissionsinduktion ist immer eine remissionserhaltende Therapie indiziert. Unter den Begriff „konventionelle Therapie“ würde hier auch die Behandlung mit Thiopurinen, ausschließlich zur Remissionserhaltung indiziert, fallen. Es wird in dieser Stellungnahme davon ausgegangen, dass neu zu bewertende Substanzen eine Remissionsinduktion und -erhaltung erreichen sollen. Ferner wird davon ausgegangen, dass der in der Fragestellung benutzte Begriff „Biologikum“ sich nicht nur auf die Biologika im engeren Sinne bezieht (zum Beispiel TNF-alpha-Antikörper, Interleukin-Antikörper und Vedolizumab als MadCam1-Antikörper), sondern auch die formal davon getrennt zu betrachtenden Small Molecules (Jak-Inhibitoren, S1PR-Modulatoren) inkludiert. Leitlinienkonform ist bei jedem Patienten mit in der Fragestellung adressierter Behandlungssituation eine Infektion (CMV, Clostridioides difficile) auszuschließen und die Option einer (heilenden) Proktokolektomie zu prüfen. In der adressierten Behandlungssituation stellen bei Versagen der konventionellen Therapie nach Empfehlung der deutschen Leitlinie zur Colitis ulcerosa alle Biologika und Small Molecules eine Behandlungsoption dar. Bei Versagen eines Biologikums oder eines Small Molecules ist in der Regel ein Wechsel des medikamentös-therapeutischen Ansatzes indiziert (z. B. von einem TNF-alpha-

Antikörper auf einen Interleukin-Antikörper). Nur bei primär gutem Ansprechen auf eine Substanz und sekundärem Versagen im Verlauf kann erwogen werden, innerhalb einer Substanzgruppe zu wechseln (also von einem TNF-alpha-Antikörper auf einen anderen TNF-alpha-Antikörper).

Patienten mit mittelschwerer und schwerer Colitis ulcerosa befinden sich weitaus überwiegend in der Betreuung von gastroenterologischen Fachpraxen oder Fachabteilungen, in denen die genannten Behandlungsgrundsätze als etabliert angesehen werden können.

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.)

Eine Priorisierung gibt die Leitlinie (1) für den TNF-alpha-Antikörper Infliximab oder einen Calcineurininhibitor (Cyclosporin, Tacrolimus) nur bei sehr schwerer/fulminanter Erkrankungsaktivität mit unzureichendem Ansprechen auf systemisches Kortison vor. Diese Patientengruppe ist hier aber eigentlich nicht adressiert.

Die American Gastroenterological Association (AGA) macht Vorschläge zu einer differenzierteren Auswahl der Therapeutika, die nicht das Evidenzlevel einer Empfehlung erreichen und für den deutschen Behandlungsalltag keine Bedeutung haben (2). In der deutschen Leitlinie gibt es vor dem Hintergrund fehlender direkter Therapeutikavergleiche in der hier adressierten Indikation keine Priorisierung. Die Therapieauswahl erfolgt nach patientenindividuellen Kriterien. Berücksichtigt werden u. a. Patientenalter, Begleiterkrankungen bzw. weitere immunologisch vermittelte Erkrankungen, bisherige Therapien, Kontraindikationen (z. B. Herzinsuffizienz bei TNF-alpha-Antikörpern) oder relevant erhöhte Therapierisiken (z. B. die EMA-Warnhinweise zu den JAK-Inhibitoren) und der Patientenwunsch (u. a. auch Familienplanung).

Referenzliste:

1. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Z Gastroenterol 2024; 62(5):769–858. doi: 10.1055/a-2271-0994.
2. Singh S, Loftus EV, Limketkai BN, Haydek JP, Agrawal M, Scott FI et al. AGA Living Clinical Practice Guideline on Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2024; 167(7):1307–43. doi: 10.1053/j.gastro.2024.10.001.