

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2024-B-127 Inebilizumab

Stand: Juli 2024

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

**Inebilizumab
[Immunglobulin-G4-assoziiierter Erkrankung (IgG4-RD)]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

nicht angezeigt

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Inebilizumab	wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Immunglobulin-G4-assoziiertes Erkrankung (IgG4-RD)
Systemische Glukokortikoide	
Prednison H02AB07 (z.B. Decortin Tabletten)	Decortin 5 mg/20 mg/50 mg Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. [...]: Decortin H wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.
Prednisolon H02AB06 (z.B. Decortin H Tabletten)	Decortin H 1 mg/5 mg/10 mg/20 mg/50 mg Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. [...]: Decortin H wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.
Methylprednisolon H02AB04 (z.B. Urbason Tabletten)	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. [...]
Methylprednisolon H02AB04 (z.B. Urbason solubile)	Alle Indikationen der Glukokortikoidtherapie , wenn eine sehr schnell einsetzende Wirkung oder aus besonderen Gründen, wie zum Beispiel bei Erbrechen oder Bewusstlosigkeit, eine parenterale Anwendung erforderlich ist, insbesondere bei: [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dexamethason
(Dexahexal 4 mg/8
mg)

parenterale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-127 (Inebilizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. Juni 2024

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.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	10
Referenzen.....	12

Abkürzungsverzeichnis

AIP	autoimmune pancreatitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IgG4 RD	IgG4-related disease
igG4-sC	sclerosing cholangitis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PSC	primary Sclerosing Cholangitis
RR	Relatives Risiko
SGF	Society for Gastroenterology
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UEG	United European Gastroenterology
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Immunglobulin-G4-assoziiertes Erkrankung (IgG4-RD).

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 *Immunglobulin-G4-assoziiertes Erkrankung* 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 wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 24.05.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 108 Referenzen.

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

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Löhr JM et al., 2020 [4].

European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations.

Zielsetzung/Fragestellung

to provide evidence-based recommendations for the diagnosis and management of IgG4-related digestive disease in adults and children.

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:

- PubMed, Embase, and Cochrane databases until 1 September 2019.

LoE/GoR

- GRADE
 - strength of recommendation (1=strong, 2=weak) and the quality of evidence (A=high, B=moderate, C=low).

Recommendations

IgG4-related disease of pancreas

- Q2.4: What is the role of surgery in AIP type 1?
 - Surgery is generally not indicated for AIP type 1. Surgery might be considered in patients when suspicion of pancreatic cancer cannot be excluded after complete diagnostic work-up. (GRADE 2B; strong agreement)

IgG4-related diseases of liver and bile ducts

- Q3.3. Is glucocorticoid treatment response indispensable for the diagnosis of IgG4-related hepatobiliary disease?
 - Treatment response is regarded as a major diagnostic criterion but is not indispensable for the diagnosis of IgG4-related cholangitis. (GRADE 2C; strong agreement)

IgG4-related gastrointestinal diseases of esophagus, stomach, and bowel

- Q4.3: What should be the treatment approach for IgG4-related disease of the esophagus, stomach, or bowel?
 - Pharmacological therapy of IgG4-related disease of the gut is based on the same principles as IgG4-related disease of other organs. (GRADE 2C; strong agreement)
 - In a patient with gastrointestinal mass lesion and equivocal/nondiagnostic histology for IgG4-related disease with negative malignant cells, empirical treatment with glucocorticoid for 1 month may be a suitable option. (GRADE 2C; strong agreement)

Systemic treatment of IgG4-related digestive diseases

- Q9.1 What are indications and modalities of initial systemic treatment of IgG4-related gastrointestinal diseases?
 - All symptomatic patients (e.g. suffering from pancreatic pain, obstructive jaundice) should be considered for treatment, sometimes urgently in cases of organ insufficiency. Treatment can also be proposed to asymptomatic patients in case of: (1) persistence of a pancreatic mass in imaging to rule out cancer, (2) persistence of liver test abnormalities (cholestasis) in case of associated IgG4-related cholangitis, and (3) in subclinical situations that could lead to severe or irreversible organ failure. (GRADE 1C)
 - There is no relevant data to support that a treatment should be proposed in patients with AIP without symptoms, just to limit the risk of exocrine or endocrine insufficiencies. (GRADE 1C)
 - Treatment with glucocorticoids should be initiated in a weight-based manner at a dose of 0.6–0.8 mg/kg body weight/day orally (typical starting dose 30–40 mg/day prednisone equivalent) for 1 month to induce remission. Response to initial treatment should be assessed at week 2–4 with clinical, biochemical, and morphological markers. Glucocorticoid therapy should gradually be tapered by 5 mg every two weeks (tapering duration 3–6 months). (GRADE 1C)
- Q9.2. What are the indications for immunosuppressant treatments for IgG4-related gastrointestinal disease?
 - Adding immunosuppressive agents should be considered in case of disease relapse as maintenance of remission strategy, and in patients with a high risk of disease relapse, particularly in the case of multi-organ involvement. If there is no change in disease activity or the disease relapsed during the 3 months of treatment (during glucocorticoid taper or discontinuation), then immunosuppressive drugs should be added. (GRADE 2C)
- Q9.3. Which immunosuppressant (for which patient) should be proposed as treatment of IgG4-related digestive disease and what are the secondary effects of the systemic treatment?
 - Rituximab should be considered if patients are resistant or intolerant to high-dose glucocorticoids to maintain remission or have failed to respond to

immunosuppressive therapies. Dosing protocol (375 mg/m² body surface area) is used weekly for 4 weeks, followed by infusions every 2–3 months or at two 1000 mg infusions 15 days apart every 6 months. (GRADE 2A)

- Immunosuppressive drugs. Immunosuppressants used include: thiopurines (azathioprine and 6-mercaptopurine), mycophenolate mofetil, methotrexate, or calcineurin inhibitors (tacrolimus and cyclosporine A). (GRADE 2A)

Chapman MH et al., 2019 [1].

British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis.

Zielsetzung/Fragestellung

to support general physicians, gastroenterologists and surgeons in managing adults with PSC or those presenting with similar cholangiopathies which may mimic PSC, such as IgG4 sclerosing cholangitis.

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:

- PubMed, Medline and Cochrane database searches in line with the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) instrument II.
- The literature search was updated and completed in March 2018

LoE/GoR

- GRADE
 - High-quality evidence: The authors are very confident that the estimate presented lies very close to the true value. One could interpret it as: there is very low probability of further research completely changing the presented conclusions.
 - Moderate-quality evidence: The authors are confident that the presented estimate lies close to the true value, but it is also possible that it may be substantially different. One could also interpret it as: further research may completely change the conclusions.
 - Low-quality evidence: The authors are not confident of the effect estimate and the true value may be substantially different. One could interpret it as: further research is likely to change the presented conclusions completely.
 - Very low-quality evidence: The authors do not have any confidence in the estimate and it is likely that the true value is substantially different from it. One could interpret it as: new research will most probably change the presented conclusions completely.

Recommendations

igG4-related sclerosing cholangitis (igG4-sC)

(...)

- We recommend that patients with active IgG4-SC should be given corticosteroids as first-line treatment (strength of recommendation: STRONG; quality of evidence: MODERATE).
- We recommend that all patients with IgG4-SC, including those with multiorgan involvement in IgG4-RD, should be considered for continued immunosuppressive therapy (strength of recommendation: STRONG; quality of evidence: MODERATE).
- We recommend that patients with complex IgG4-SC and those with suspected malignancy should be referred to a specialist MDM for review (strength of recommendation: STRONG; quality of evidence: LOW).

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) et al., 2023 [2,3].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline; S2k-Leitlinie, Vers. 7.1.

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie der MS, der NMOSD und der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Therapie der einzeln in Frage kommenden Manifestationen der IgG4-RD, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Nein, Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine schematische Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Nein: Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine schematische Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- keine systematische Aufbereitung der Evidenz
- Hinweis: Es wurde daher schon mit dem Erscheinen der Leitlinie im Jahr 2021 beschlossen, die S2k-Leitlinie zukünftig als Living Guideline regelmäßig zu aktualisieren. Eine erste Aktualisierung als Living Guideline erfolgte im März 2023 (mit Stand vom November 2022). Hier liegt nun die zweite Aktualisierung als Living Guideline vor (November 2023; Stand: November 2023).

LoE/GoR

Nomenklatur	Grad der Empfehlungsstärke
“Soll” / “Soll nicht”	Starke Empfehlung
“Sollte” / “Sollte nicht”	Empfehlung
“Kann“	Offene Empfehlung

Die Konsensstärken wurden nach AWMF-Regelwerk wie folgt klassifiziert:

Zustimmungswert	Konsensstärke
> 95%	Starker Konsens
> 75% bis 90%	Konsens
> 50% bis 75%	Mehrheitliche Zustimmung
< 50%	Kein Konsens

Unterüberschrift

MOG-IgG assoziierte Erkrankungen

- Schubtherapie:

Empfehlung E40 (Konsens): Akute Schübe sollten bei Erwachsenen mit hochdosierten intravenösen Glukokortikoiden behandelt werden. Bei unzureichendem Effekt sollte eine Plasmapherese oder eine Immunadsorption erwogen werden.

Geprüft 2023

Empfehlung E41 (Konsens): Nach akuten Schüben sollte bei bestätigter MOG-IgG assoziierter Erkrankung eine mehrwöchige Therapie mit oralen Glukokortikoiden in langsam ausschleichender Dosierung, auch nach Einleitung einer dauerhaften Immunsuppression, erfolgen.

Geprüft 2023

- Langzeittherapie

Empfehlung E42 (starker Konsens): Bei bestätigt nachweisbaren MOG-IgG-Antikörpern im Serum sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad eine Rezidivprophylaxe mit intravenösen Immunglobulinen (Ivlg, bei Kindern zurzeit erste Wahl) oder mit Immunsuppressiva, z. B. Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (MMF), oder Rituximab oder Tocilizumab erfolgen.

Geprüft 2023

- Ungeeignete Therapien bei MOG-IgG assoziierten Erkrankungen

Empfehlung E43 (Konsens): Eine Behandlung mit Beta-Interferonen, Glatirameriden oder Alemtuzumab sollte bei MOG-Enzephalomyelitis vermieden werden.

Geprüft 2023

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2024)
am 24.05.2024

#	Suchfrage
1	[mh „Immunoglobulin G4-Related Disease“]
2	(Immunoglobulin-G4* OR IgG4* OR Ig-G4):ti,ab,kw AND ((related disease OR RD OR autoimmune OR sclerosing NEXT cholangit* OR kidney OR systemic OR renal):ti,ab,kw)
3	"IgG4-RD":ti,ab,kw
4	{OR #1-#3}
5	#4 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 24.05.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	Immunoglobulin G4-Related Disease[mh]
2	(Immunoglobulin-G4*[tiab] OR IgG4*[tiab] OR Ig-G4*[tiab]) AND (related disease[tiab] OR RD[tiab] OR autoimmune[tiab] OR sclerosing cholangit*[tiab] OR kidney[tiab] OR systemic[tiab] OR renal[tiab])
3	IgG4-RD[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR

#	Suchfrage
	papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 24.05.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	Immunglobulin G4-Related Disease[mh]
2	(Immunglobulin-G4*[tiab] OR IgG4*[tiab] OR Ig-G4*[tiab]) AND (related disease[tiab] OR RD[tiab] OR autoimmune[tiab] OR sclerosing cholangit*[tiab] OR kidney[tiab] OR systemic[tiab] OR renal[tiab])
3	IgG4-RD[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[tij]</i>)
6	((#5) AND ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 24.05.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, et al.** British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68(8):1356-1378.
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline; Leitlinienreport [online]. Berlin (AWMF): AWMF; 2023. [Zugriff: 28.05.2024]. (AWMF-Registernummer 030 - 050). URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050m_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2024-01.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline; S2k-Leitlinie, Vers. 7.1 [online]. Berlin (AWMF): AWMF; 2023. [Zugriff: 28.05.2024]. (AWMF Registernummer 030 - 050). URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050l_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2024-01.pdf.
4. **Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgereit F, et al.** European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020;8(6):637-666.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

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

Verfahrens-Nr.: 2024-B-127

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Datum der Erstellung	14. Juni 2024

Indikation
...wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Immunglobulin-G4-assoziiertes Erkrankung (IgG4-RD).
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>
Siehe separater Text
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? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Siehe separater Text

Referenzliste:

Gutachten für den Gemeinsamen Bundesausschuss zur systemischen Behandlung von IgG4-assoziierten gastrointestinalen Erkrankungen

Die folgende Stellungnahme orientiert sich schwerpunktmäßig an der Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft für Gastroenterologie (United European Gastroenterology, UEG), welche im Jahr 2020 veröffentlicht wurde¹. Außerdem wurden die Leitlinienempfehlungen basierend auf der zwischenzeitlich neuen Literatur ergänzt und hierbei u.a. die Daten aus der europäischen PrescrAIP Registerstudie miteinbezogen.^{2,3} Gleichzeitig konzentriert sich die Therapieempfehlung auf gastrointestinale Manifestationen der IgG4-assoziierten Erkrankung, mit dem Schwerpunkt der Autoimmunpankreatitis Typ 1 (AIP), für welche auch die beste Evidenz vorliegt⁴ und auch die entsprechende Expertise des Autors vorhanden ist. Außerdem wurden Studienendpunkte und aktuelle Studienergebnisse im letzten Teil der Stellungnahme ausgeführt. Ich möchte an dieser Stelle betonen, dass die IgG4-assoziierte Erkrankung per definitionem eine Seltene Erkrankung ist und mit einem entsprechenden ORPHA Code versehen ist (ORPHA284264).

Dementsprechend sollte die Versorgung dieser Erkrankung an einem Haus der Maximalversorgung erfolgen, im bestmöglichen Fall auch mit angeschlossenem Zentrum für Seltene Erkrankungen.

Die Seltenheit der Erkrankung erklärt auch das meist niedrige Evidenzniveau, welches größtenteils auf retrospektiven Studien, Fallserien und wenigen prospektiven Open Label Studien basiert. Die Evidenzlandschaft wird sich mit den im letzten Kapitel dargestellten Studien maßgeblich verändern.

1. Was sind die Indikationen und Modalitäten der initialen systemischen Behandlung von IgG4-assoziierten gastrointestinalen Erkrankungen?

Alle symptomatischen Patienten (z.B. mit Pankreatitis-typischen Beschwerden, obstruktivem Ikterus) sollten einer Behandlung zugeführt werden. Die Indikationsstellung sollte insbesondere bei drohendem Organfunktionsverlust zeitnah und umgehend erfolgen. Eine Behandlung kann aber auch bei asymptomatischen Patienten vorgeschlagen werden:

(1) Bei Persistenz einer initial beschriebenen a.e. entzündlichen Pankreasraumforderung in der Bildgebung. Hier muss die medikamentöse Therapie auf 2 Wochen limitiert werden, gefolgt von einer bildgebenden und klinischen Re-Evaluation, um eine potentielle Krebsdiagnose nicht zu verzögern. Bei bestehendem Malignomverdacht muss eine entsprechende weiterführende Diagnostik folgen.

(2) Bei anhaltenden Leberfunktionsstörungen (Cholestase) bei assoziierter IgG4-assoziiierter Cholangitis und

(3) Bei subklinischen Situationen, die zu schwerwiegendem oder irreversiblen Organversagen führen könnten.

Die Behandlung mit Glukokortikoiden sollte gewichtsabhängig mit einer Dosis von 0,6–0,8 mg/kg Körpergewicht/Tag oral (typische Anfangsdosis 30–40 mg/Tag Prednison-Äquivalent) für 1 Monat zur Remissionsinduktion eingeleitet werden. Gemäß der aktuellen Daten aus dem europäischen Register zeichnet sich allerdings ab, dass eine initiale Dosierung von 30 mg/Tag, unabhängig vom Körpergewicht, ausreichend ist², sodass hier ggfs. höhere Glukokortikoiddosierungen vermieden werden können.

Die Reaktion auf die Initialbehandlung sollte nach 2–4 Wochen mit klinischen, biochemischen und morphologischen Markern bewertet werden. Die Glukokortikoidtherapie sollte, im Falle eines bereits guten Therapieansprechens nach 4-wöchiger Therapie, schrittweise um 5 mg alle zwei Wochen reduziert werden (Reduktionsdauer 3–6 Monate). Sollte sich nach 4-wöchiger Therapie noch keine wesentliche Verbesserung zeigen, kann die Dosis um bis zu zwei Monate verlängert werden und anschließend erst eine Dosisreduktion angeschlossen werden.

Begründung:

Indikationen zur Behandlung symptomatischer Patienten sind obstruktiver Ikterus, Bauchschmerzen, und die Beteiligung extra-pankreatischer Verdauungsorgane einschließlich der Immun-vermittelten Cholangitis. In der Literatur zeigen 10–25% der Patienten mit IgG4-assoziiierter Erkrankung eine

spontane Remission ohne medikamentöse (Glukokortikoide oder Immunsuppressiva), interventionelle endoskopische oder chirurgische Behandlung⁵⁻⁷. Eine abwartende Haltung scheint daher für einen Teil der Patienten angemessen⁸. Daten zum langfristigen funktionellen Ergebnis der gastrointestinalen IgG4-assoziierten Erkrankungsmanifestationen sind begrenzt, insbesondere bei asymptomatischen Patienten. Diabetes mellitus wurde bei 19–67% dieser Patienten und eine exokrine Insuffizienz bei 36–85% berichtet. Die breite Spanne der Ergebnisse könnte auf kleine Populationen, kurze Nachbeobachtungszeiten und nicht standardisierte Kriterien für endokrine und exokrine Insuffizienzen zurückzuführen sein^{9,10}. Darüber hinaus zeigte eine Überlebensanalyse keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit IgG4-assoziiierter Erkrankung und der Allgemeinbevölkerung. Die spezifischen Überlebensraten lagen bei 91% und 72% nach 5 bzw. 10 Jahren⁹. Ziel der Behandlung ist es, die Entzündung zu unterdrücken, die fibrotische Progression zu verzögern und krankheitsbedingte Komplikationen zu verhindern.

Glukokortikoide bleiben die wirksamste Initialbehandlung. Nichtsdestotrotz sind die Daten zur Wirksamkeit einer Glukokortikoid-Erhaltungstherapie begrenzt.^{6,11} Glukokortikoide sind das bevorzugte Erstmedikament bei aktiver IgG4-assoziiierter Erkrankung, mit Ansprechraten von etwa 97–100% und einer signifikanten Reduktion der Serum-IgG4-Spiegel⁶. Die Behandlung mit Glukokortikoiden sollte gewichtsabhängig mit einer Dosis von 0,6–0,8 mg/kg Körpergewicht/Tag oral für in der Regel einen Monat zur Remissionsinduktion begonnen werden. Hierbei kann die initiale Glukokortikoiddosis angepasst werden.

Diese Anpassung muss auf dem Körpergewicht und der Erkrankungsaktivität basieren. Im Falle einer besonders aggressiven Erkrankung sollten initial Dosierungen mit z.B. Prednisolon 40 mg/Tag gewählt werden, während bei älteren Patienten mit sehr milden klinischen Symptomen auch Dosierungen mit Prednisolon <20 mg/Tag ausreichend sein können. Gemäß aktueller europäischer Registerdaten scheinen aber 30 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag die gleichen Remissionsinduktionsraten wie die höheren Dosierungen zu haben¹².

Bei Patienten mit Diabetes ist es wichtig, die diabetische Kontrolle und Osteoporose-Medikation vor der Einleitung von Glukokortikoiden zu optimieren, sofern dies möglich ist.

Einige Daten zu Remissionsraten unter niedrigen Glukokortikoiddosen (z.B. Prednisolon-Äquivalentdosen von 10–20 mg/Tag) liegen vor^{6,13}, sind jedoch zu vorläufig, um vorgeschlagen zu werden. Das Ansprechen auf Glukokortikoide ist Teil der diagnostischen Kriterien geworden¹⁴.

Dieses sehr gute Ansprechen nach Initialtherapie legt außerdem nahe, dass eine biliäre Stentimplantation unter Therapie mit Glukokortikoiden bei obstruktiver Cholestase nicht zwingend erforderlich ist, um das Risiko einer Cholangitis zu begrenzen¹⁴. Der Ikterus löste sich innerhalb von weniger als 15 Tagen mit Glukokortikoiden (ohne Stent) vollständig auf. Wie von Yukutake et al. gezeigt, normalisieren sich die Serumleberwerte bei 80% und 100% nach 15 bzw. 21 Tagen¹⁵⁻¹⁷. Eine biliäre Stentimplantation wiederum könnte sogar die Bildung von Pankreassteinen bei IRC und AIP fördern¹⁸ und sollte daher stets gut abgewogen werden.

Trotz der Wirksamkeit von Glukokortikoiden erleben etwa ein Drittel der Patienten einen Krankheitsrückfall während der Glukokortikoid-Reduktion, was eine erneute Induktionstherapie erforderlich macht⁶. Diese erneute Induktion wird im Regelfall mit einer Erhöhung der Glukokortikoiddosis gefolgt von einer prolongierten Dosisreduktion therapiert. Rezidive können im selben behandelten Organ oder auch in zuvor nicht betroffenen Organsystemen auftreten^{6,19}.

Rezidive treten häufiger bei Patienten ohne vorherige Glukokortikoidtherapie (etwa 40%) auf als bei Fällen nach vorheriger Glukokortikoidtherapie (etwa 25%)⁶.

2. Was sind die Indikationen für eine langfristige immunsuppressive Behandlungen bei IgG4-assoziierten gastrointestinalen Erkrankungen?

Eine Erhaltungstherapie mit 2,5-7,5mg Prednisonäquivalent pro Tag für 1-3 Jahre kann erwogen werden²⁰. Das Hinzufügen von Immunsuppressiva bzw. immunmodulatorischer Substanzen sollte bei Krankheitsrückfällen zum Remissionserhalt und bei Patienten mit einem hohen Risiko für Rezidive, insbesondere bei Multiorganbeteiligung oder IgG4 Spiegel 2fach über dem oberen Normbereich (>270 mg/dl), in Betracht gezogen werden. Wenn sich die initiale Krankheitsaktivität, während der 3-monatigen Behandlung nicht ändert oder die Krankheit erneut auftritt bei Reduktion der Glukokortikoiddosis oder nach dem Absetzen, sollten Immunsuppressiva hinzugefügt werden.

Begründung:

Der Einsatz von niedrig dosierten Steroiden als Erhaltungstherapie bzw. von Immunsuppressiv als Kombinationstherapie zusammen mit Glukokortikoiden als Initialbehandlung der IgG4-assoziierten Erkrankung⁶ ist nach wie vor umstritten basierend auf der aktuellen Literatur und muss insbesondere im Kontext der aktuellen Erfolge der B-Zelldepletionstherapie kritisch gesehen werden.^{12,21-23} Hierzu möchten wir auf das nächste Kapitel verweisen, wo dezidiert die Literatur zur B-Zelldepletion zusammengefasst wird.

Die Remissionsinduktionsphase per se wird definiert als Erfüllung jedes der folgenden Kriterien nach 6 Monaten Behandlung: (1) 50% Rückgang der IgG4-Spiegel⁷; (2) Glukokortikoide auf Erhaltungsdosis von 10 mg/Tag reduziert; und (3) kein Rückfall während der Glukokortikoid-Reduktion innerhalb von 6 Monaten⁶.

Zusammengefasst kann die IgG4-assoziierte Erkrankung also initial sehr gut mit Glukokortikoiden behandelt werden, wobei der beste Weg, um die Remission aufrechtzuerhalten unklar bleibt. Zudem reicht bei manchen Patienten die Glukokortikoid-Monotherapie nicht aus, um die IgG4-assoziierte Erkrankung zu kontrollieren, weswegen einige Patienten während der Glukokortikoid-Reduktion ein Rezidiv erleiden. Die Rezidivrate ist wie bereits erwähnt hoch und reicht von 26% bis über 70%⁵.

In der asiatischen Region, insbesondere in Japan und China, wird daher eine 1–3-jährige Erhaltungstherapie empfohlen. Dies muss gegen die potenziellen Nebenwirkungen der langfristigen Glukokortikoid-Erhaltungstherapie und die Rückfallrate (etwa 5% mit Erhaltungstherapie für 1 Jahr gegenüber 22% ohne Erhaltungstherapie) abgewogen werden^{7,24}. Diese Arbeit zeigt auch nach 3 Jahren niedrig dosierter Glukokortikoidtherapie (2,5–7,5 mg/Tag) noch ein deutlich reduziertes Rezidivrisiko von 58% auf 23%²⁰. Daher sollte die Erhaltungstherapie gegenüber potentiellen Nebenwirkungen individuell auf das Patientenprofil angepasst und abgewogen werden. Die Risikofaktoren für Rezidive sind nicht abschließend verstanden. Es gibt jedoch mehrere Prädiktoren für Rückfälle u.a. hohe Serum-IgG4-Spiegel, anhaltend hohe Serum-IgG4-Spiegel nach Glukokortikoid-Behandlung und multiple Organbeteiligung.

Darüber hinaus müssen konventionelle Glukokortikoid-sparende Substanzen, einschließlich Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Mycophenolatmofetil, Cyclosporin A, Tacrolimus, Methotrexat, Cyclophosphamid oder Rituximab, in Betracht gezogen werden, um langfristige Nebenwirkungen der Glukokortikoid-Therapie zu vermeiden. Gemäß der aktuellen Literatur können damit drei Behandlungsregime für die Rückfalltherapie verwendet werden:

- (a) Hochdosis-Glukokortikoide, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit niedrig dosierten Glukokortikoiden oder einer der oben genannten Glukokortikoid-sparenden Substanzen;
- (b) Hochdosis-Glukokortikoide ohne Erhaltungstherapie; oder
- (c) B-Zell-depletierende Therapie mit Rituximab zur Induktion mit oder ohne Rituximab-Erhaltungstherapie. Da Glukokortikoide für die Wiederinduktion der Remission hochwirksam sind (>95%), ist es vernünftig, einen erneuten Prednisolonstoß durchzuführen, insofern dies vom Patienten toleriert wird.

3. Welches Immunsuppressivum sollte für welchen Patienten als Erhaltungstherapie bei Glukokortikoide-refraktärem, -abhängigem oder -unverträglichem Verlauf zur Behandlung der IgG4-assoziierten gastrointestinalen Erkrankung verwendet werden und was sind die Nebenwirkungen der systemischen Behandlung?

Rituximab sollte in Betracht gezogen werden, wenn Patienten resistent, abhängig oder intolerant gegenüber Hochdosis-Glukokortikoiden sind, um die Remission aufrechtzuerhalten. Das Dosierungsprotokoll mit Rituximab 375 mg/m² Körperoberfläche wird wöchentlich für 4 Wochen angewendet, gefolgt von Infusionen alle 2–3 Monate alternativ kann Rituximab 1000 mg absolut im Abstand von zwei Wochen infundiert werden, gefolgt von einer Erhaltungstherapie in selbiger Dosierung alle 6 Monate.

Begründung: Es gibt eine starke pathophysiologische Grundlage für die Anwendung von Rituximab bei IgG4-assoziierten Erkrankungen, da es die CD20+B-Zellvorläufer der krankheitsspezifischen klonalen Plasmablasten reduziert. Die Depletion von B-Zellen durch Rituximab hat sich als hochwirksam in zahlreichen Studien bei der Induktion und Aufrechterhaltung der Remission erwiesen^{12,21-23}. Hier muss erwähnt werden, dass es sich größtenteils um Open Label Studien handelt mit geringer Fallzahl (ca. 30)^{3,12,23,25}. Neben Glukokortikoiden ist Rituximab das einzige Medikament, das nachweislich eine Remission der IgG4-assoziierten Erkrankung induziert^{2,12,21-23,25}. Als Grundlage dient hier eine der bereits erwähnte prospektiven Open Label Studie mit 30 Patienten, die eine 97%ige Ansprechrate mit signifikantem Rückgang des Baseline-IgG4-RD-RI der Patienten zeigte. Eine klinische Verbesserung tritt normalerweise innerhalb von 4 Wochen nach der Rituximab-Therapie auf²⁶⁻²⁸. Die Krankheitsaktivität wird anhand des IgG4-Responder-Index (IgG4-RD RI) bewertet. Der IgG4-RD RI ist ein Instrument, das für klinische Studien entwickelt wurde, um „aktive“ Krankheit (IgG4-RD RI > 3), Krankheitsremission (IgG4-RD RI < 3 ohne Glukokortikoidtherapie), vollständiges Ansprechen (IgG4-RD RI < 3 unter Glukokortikoidbehandlung) und partielles Ansprechen (Abnahme des IgG4-RD RI > 2 Punkte, aber immer noch > 3) für die jeweilige Behandlung zu definieren²⁹. Eine aktuelle Studie konnte hier mit einem Biosimilar für Rituximab ein Gesamttherapieansprechen von 100% mit 60% Komplettremissionen erreichen²³. Bei IgG4-assoziierten Erkrankungen des Verdauungstrakts erwies sich Rituximab als wirksam, wenn es sowohl mit 375 mg/m² wöchentlich für 4 Wochen, gefolgt von Erhaltungsinfusionen alle 2–3 Monate (onkohematologisches Protokoll) als auch bei zwei 1000 mg Infusionen im Abstand von 15 Tagen alle 6 Monate (immunologisches/rheumatoides Arthritis-Protokoll) verabreicht wurde³⁰. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab, die bis zu 2 Jahre fortgesetzt wurde, war mit einer längeren rückfallfreien Überlebenszeit verbunden. Nebenwirkungen, wie Infusionsreaktionen, Hypogammaglobulinämie und schwere Infektionen, müssen beachtet werden. Rituximab bietet mehrere Vorteile, wie einen Glukokortikoid-sparenden Effekt, vorhandene Daten zur Remissionsinduktion und möglicherweise ein besseres Sicherheitsprofil als Glukokortikoide oder Immunsuppressiva. Die Rezidivraten unter Rituximab bleiben trotz hoher Effizienz hoch und schwanken je nach Erfassungszeitpunkt und Studienpopulation zwischen 30 und 50%, weswegen mehr und mehr auch die Erhaltungstherapie in Analogie zu anderen rheumatologischen Erkrankungen favorisiert wird^{2,21,22,25}.

Neben Rituximab können aber auch andere Immunsuppressiva verwendet werden: Thiopurine (Azathioprin und 6-Mercaptopurin), Mycophenolatmofetil, Methotrexat oder Calcineurininhibitoren (Tacrolimus und Cyclosporin A)^{26,31-33}. Insgesamt ist hier allerdings die Studienlage schlechter, und in den bisherigen, wenn auch größtenteils retrospektiven Arbeiten, zeichnet sich im direkten Vergleich von Rituximab und Thiopurinen ein klarer Vorteil für die B-Zelldepletierende Therapie ab³⁴. Randomisiert kontrollierte Studien (RCT) liegen zu diesem Thema nicht vor und auch die laufenden Studienkonzepte (siehe unten), vergleichen die derzeitigen Prüfpräparate entweder gegen Placebo und/oder Glukokortikoidtherapie.

Begründung:

Behandlung mit Thiopurinen (Azathioprin und 6-Mercaptopurin).

Trotz limitierter Datenlagen zur Verwendung dieser Substanzen im direkten Vergleich mit anderen wird die Verwendung von Azathioprin (2–2,5 mg/kg Körpergewicht) empfohlen²⁶. Laut einer kürzlichen Metaanalyse wurde Azathioprin in 85% der Fälle verwendet, wobei die nächsthäufigste Therapie Mycophenolatmofetil (MMF) war. Diese immer noch hohe Verwendungsrate ist am ehesten historisch bedingt und dem fehlenden Rituximab Zugang außerhalb größerer Zentren geschuldet. Allerdings finden sich vor allem bei niedrigen Dosen von Azathioprin (50 mg täglich), hohe Rezidivraten passend zur Überlegenheit der Rituximabtherapie³⁴. Daher sollte, sofern die Therapie überhaupt angewendet wird, eine Zieldosis von 2–2,5 mg/kg Körpergewicht unter enger klinischer und laborchemischer Kontrolle angestrebt werden. Berichten zufolge wurde die Krankheit durch Erhöhung der Dosis kontrolliert, aber bei der Auswertung der Fallserien wurden die meisten Reaktionen in Kombination mit Glukokortikoidtherapie erreicht, was die Bewertung ihrer Wirksamkeit erschwert. In wenigen Fällen können Azathioprin und 6-Mercaptopurin (6-MP) Myelosuppression, toxische Hepatitis oder Pankreatitis verursachen, was einen Wechsel zu einem anderen Immunsuppressivum erfordert. Viele Nebenwirkungen (wohlbekannt bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung) werden berichtet. In der französischen prospektiven Kohorte von Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung wurde das Risiko einer lymphoproliferativen Erkrankung bei der Einnahme von Thiopurinen mit 5,28 (2,01–13,9) bewertet, insbesondere bei Männern über 65 Jahren, was dem Profil von Patienten mit IgG4-assoziiierter Erkrankung entspricht³⁵.

Therapie mit Mycophenolatmofetil (MMF).

Eine kürzlich erschienene chinesische randomisierte kontrollierte Studie zeigte, dass die Erhaltungstherapie mit Mycophenolat zusätzlich zu Glukokortikoiden das Rückfallrisiko (21% nach 12 Monaten) im Vergleich zu Glukokortikoiden allein (40%) reduzierte, ohne die Nebenwirkungen zu erhöhen³⁶. Die Therapie mit MMF sollte mit 1 g/Tag beginnen und kann auf 1,5–2 g/Tag erhöht werden, unter enger Überwachung des vollständigen Blutbildes. Ähnlich wie unter Azathioprin wurden auch hier viele Rückfälle bei niedrigeren Dosierungen von MMF (1g täglich) berichtet.

Therapie mit Methotrexat (MTX).

Mehrere Fallserien berichteten über die Rolle von MTX bei Patienten mit rezidivierender IgG4-assoziiierter Erkrankung³³. In 10 Patienten wurde MTX oral oder subkutan im Durchschnitt 5 Wochen (Bereich 1–16) nach Beginn der oralen Glukokortikoidtherapie eingeführt, in der Regel bei einer mittleren täglichen Prednison-Dosis von 20,8 mg (Bereich 10–50).

Die MTX-Verabreichung begann mit einer Dosis von 10 mg/Woche und wurde auf 20 mg/Woche erhöht. Zwölf Monate nach Einführung von MTX waren sechs von insgesamt 10 Patienten in Krankheitsremission und vier behielten eine partielle Remission bei einer mittleren täglichen Prednison-Dosis von 2 mg. In einer zweiten Serie wurden drei Patienten mit MTX behandelt: Einer behielt die Remission nach 34 Monaten und zwei erlitten einen Rückfall unter MTX nach 24 Monaten^{32,33}.

Andere Immunsuppressiva.

Calcineurininhibitoren (CNI), wie Tacrolimus oder Cyclosporin A, können als steroid-sparendes Regime bei Patienten mit IgG4-assoziiierter Erkrankung mit Kontraindikationen oder Nichtansprechen auf

andere Therapien verwendet werden. Ein Zielspiegel von 5–7 ng/ml für Tacrolimus bzw. 80–120 ng/ml für Cyclosporin A ist in den verfügbaren Fallberichten dokumentiert. Es gibt wenig Beweise für die Wirksamkeit von CNI als steroid-sparende Mittel bei IgG4-assoziiierter Erkrankung. Es sollte berücksichtigt werden, dass die langfristige Anwendung von CNI bei älteren Patienten zu Bluthochdruck oder Niereninsuffizienz führen kann.

Die Verwendung von Cyclophosphamid wurde aus der Behandlung von Vaskulitis, Lupus und rheumatoiden Erkrankungen angepasst und als intravenöse Infusion oder Tabletten 50–100 mg/Tag verabreicht, oft bei extra-pankreatobiliären Krankheitsmanifestationen. Eine chinesische kontrollierte Studie deutete darauf hin, dass Cyclophosphamid zusätzlich zu Glukokortikoiden das Rückfallrisiko (12% nach 12 Monaten) im Vergleich zu Glukokortikoiden allein (39%) senkte, was jedoch mit erhöhter Toxizität verbunden war³⁶.

Zusammengefasst bewertet zeigen die klassischen Immunsuppressiva deutlich größere Toxizitätsprofile, begleitet von einer hohen Rezidivrate, sofern sie als Monotherapie verwendet werden. Daher sollte eine Monotherapie mit Immunsuppressiva generell vermieden werden und diese immer mit einer niedrigdosierten Glukokortikoidtherapie kombiniert werden.

Da es keine randomisierte kontrollierte Studie zur Behandlung von IgG4-assoziiierter Erkrankung gibt, ist die beste evidenzbasierte Behandlung die B-Zelldepletierende Therapie mit Rituximab. Auch die derzeit rekrutierenden bzw. gerade abgeschlossenen multizentrische RCT mit einer großen Anzahl von Patienten fokussieren sich auf diese Substanzgruppe (nächstes Kapitel).

4. Welche Präparate bzw. Substanzklassen befinden sich mit welchen Endpunkten derzeit in RCTs und für welche Substanzen ist eine Zulassung zu erwarten?

Eine derzeit rekrutierende Phase 3 Studie, die INDIGO Studie (NCT05662241), untersucht den Antikörper Obexelimab. Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zum ersten Rezidiv definiert als das Wiederauftreten früherer oder neuer Symptome die den Beginn einer Rescue Therapie erfordern bis zur Woche 52. Obexelimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der CD19 und den Fc-Gamma-Rezeptor IIb bindet, um B-Zellen, Plasmablasten und CD19-exprimierende Plasmazellen zu hemmen. Die der Phase 3 Studie zugrunde liegende Phase 2 Pilotstudie bewertete die Sicherheit, Wirksamkeit und pharmakodynamischen Effekte von Obexelimab bei Patienten mit aktiver IgG4-assoziiierter Erkrankung. In die Studie wurden 15 Patienten im Alter von 18-80 Jahren mit einem IgG4-Responder-Index (IgG4-RI) von 3 oder mehr eingeschlossen. Die Patienten erhielten 5 mg/kg Obexelimab alle zwei Wochen für 24 Wochen. Glukokortikoide wurden innerhalb von zwei Monaten nach Studienbeginn abgesetzt. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Abnahme des IgG4-RI um 2 oder mehr Punkte am Tag 169. 80% der Patienten erreichten den primären Endpunkt und 93% wurden als Responder definiert. Nach der Behandlung wurden Reduktionen der B-Zellen und Plasmablasten im Serum beobachtet, wobei die B-Zellen in den meisten Fällen innerhalb von 42 Tagen nach der letzten Dosis auf 75% des Ausgangswertes zurückkehrten. 87% der Patienten berichteten über Nebenwirkungen, darunter eine Infusionsreaktion, die zum Abbruch der Behandlung führte. Die Studie zeigte, dass fast alle Patienten auf die Behandlung mit Obexelimab ansprachen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Obexelimab eine Sequestrierung der B-Zellen in lymphoiden Organen oder dem Knochenmark bewirken könnte. Diese Ergebnisse unterstützen die Weiterentwicklung von Obexelimab zur Behandlung der IgG4-assoziierten Erkrankung³⁷.

Das Präparat für welches sicherlich als nächstes eine Zulassung beantragt werden wird, ist der Antikörper Inebilizumab. Inebilizumab, ein Antikörper gegen CD19, bewirkt eine schnelle und dauerhafte Depletion von CD19+ B-Zellen, die an der Pathogenese von IgG4-RD beteiligt sind. Die MITIGATE-Studie (NCT04540497) ist die erste internationale, prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der B-Zell-Depletion zur Verhinderung von Schüben bei IgG4-RD. In einer aktuellen Pressemitteilung gab die Firma Amgen positive Ergebnisse bekannt. MITIGATE zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines IgG4-RD-Ausbruchs um 87% im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio 0,13, p<0,0001) während des 52-

wöchigen placebo-kontrollierten Zeitraums. Alle wichtigen sekundären Endpunkte wurden ebenfalls erreicht: die jährliche Ausbruchsrage, die schubfreie, behandlungsfreie vollständige Remission und die schubfreie, kortikosteroidfreie vollständige Remission. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die allgemeinen Sicherheitsresultate während des placebo-kontrollierten Zeitraums entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Inebilizumab aus anderen Erkrankungen. Die MITIGATE-Studie wurde an 80 Standorten in 22 Ländern durchgeführt und ist die erste placebo-kontrollierte Studie, die den höchsten Evidenzgrad (Grad 1) für die Behandlung von der IgG4-assoziierten Erkrankung liefert. Eingeschlossen wurden 135 Erwachsene mit IgG4-RD, die an multiplen Organen erkrankt und mit Glukokortikoiden behandelt wurden. Patienten erhielten 300 mg Inebilizumab oder Placebo intravenös an den Tagen 1, 15 und Woche 26 und wurden über einen Zeitraum von 52 Wochen beobachtet. Basierend auf den Ergebnissen der MITIGATE-Studie plant Amgen, eine Zulassung bei der FDA und EMA ([Pressemitteilungslink](#)).

Literatur

- 1 Lohr, J. M. *et al.* European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* **8**, 637-666, doi:10.1177/2050640620934911 (2020).
- 2 Overbeek, K. A. *et al.* Type 1 Autoimmune Pancreatitis in Europe: Clinical Profile and Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* **22**, 994-1004 e1010, doi:10.1016/j.cgh.2023.12.010 (2024).
- 3 Lanzillotta, M. *et al.* PrescrAIP: A Pan-European Study on Current Treatment Regimens of Auto-Immune Pancreatitis. *Front Med (Lausanne)* **7**, 408, doi:10.3389/fmed.2020.00408 (2020).
- 4 Matsubayashi, H. & Kubota, K. United European Gastroenterology guideline: How to manage immunoglobulin G4-related digestive diseases. *United European Gastroenterol J* **8**, 635-636, doi:10.1177/2050640620927846 (2020).
- 5 Hart, P. A. *et al.* Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* **62**, 1771-1776 (2013).
- 6 Hirano, K. *et al.* Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* **56**, 1719-1724 (2007).
- 7 Okazaki, K. *et al.* International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* **17**, 1-6 (2017).
- 8 Özden, I., Dizdaroğlu, F., Poyanli, A. & Emre, A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* **5**, 300-303 (2005).
- 9 Sah, R. P. *et al.* Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* **139**, 140-148 (2010).
- 10 Maire, F. *et al.* Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG* **106**, 151-156 (2011).
- 11 Kamisawa, T. *et al.* Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* **58**, 1504-1507 (2009).
- 12 Lanzillotta, M., Ramirez, G. A., Milani, R., Dagna, L. & Della-Torre, E. B-cells depletion after treatment with rituximab predicts relapse of IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*, doi:10.1093/rheumatology/keae248 (2024).
- 13 Tabibian, J. H. & Lindor, K. D. Distinguishing immunoglobulin G4-related disease from its pancreatobiliary mimics: Are we there now? *Hepatology* **64**, 340-343 (2016).
- 14 Shimosegawa, T. *et al.* International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* **40**, 352-358 (2011).
- 15 Yukutake, M. *et al.* Timing of radiological improvement after steroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology* **49**, 727-733 (2014).
- 16 Sahani, D. V. *et al.* Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* **233**, 345-352 (2004).
- 17 Matsushita, M. *et al.* Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG* **102**, 220-221 (2007).
- 18 Matsubayashi, H. *et al.* Transpapillary biliary stenting is a risk factor for pancreatic stones in patients with autoimmune pancreatitis. *Endoscopy International Open* **4**, E912-E917 (2016).
- 19 Stone, J. H. *et al.* IgG4-related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations. *Arthritis and rheumatism* **64**, 3061 (2012).
- 20 Masamune, A. *et al.* Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* **66**, 487-494, doi:10.1136/gutjnl-2016-312049 (2017).
- 21 Ebbo, M. *et al.* Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* **12**, e0183844, doi:10.1371/journal.pone.0183844 (2017).
- 22 Backhus, J. *et al.* A Follow-Up Study of a European IgG4-Related Disease Cohort Treated with Rituximab. *J Clin Med* **10**, doi:10.3390/jcm10061329 (2021).
- 23 Della-Torre, E. *et al.* Efficacy and safety of rituximab biosimilar (CT-P10) in IgG4-related disease: an observational prospective open-label cohort study. *Eur J Intern Med* **84**, 63-67, doi:10.1016/j.ejim.2020.12.006 (2021).
- 24 Masamune, A. *et al.* Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* **66**, 487-494 (2017).
- 25 Carruthers, M. N. *et al.* Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* **74**, 1171-1177, doi:10.1136/annrheumdis-2014-206605 (2015).
- 26 Hart, P. A. *et al.* Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* **62**, 1607-1615 (2013).
- 27 Topazian, M. *et al.* Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **6**, 364-366 (2008).

- 28 Khosroshahi, A., Bloch, D. B., Deshpande, V. & Stone, J. H. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis & Rheumatism* **62**, 1755-1762 (2010).
- 29 Wallace, Z. S. *et al.* An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **70**, 1671-1678, doi:10.1002/acr.23543 (2018).
- 30 Soliman, H. *et al.* Risk factors and treatment of relapses in autoimmune pancreatitis: Rituximab is safe and effective. *United European gastroenterology journal* **7**, 1073-1083 (2019).
- 31 Naitoh, I. *et al.* Autoimmune pancreatitis associated with various extrapancreatic lesions during a long-term clinical course successfully treated with azathioprine and corticosteroid maintenance therapy. *Internal Medicine* **48**, 2003-2007 (2009).
- 32 Rovati, L. *et al.* Methotrexate as induction of remission therapy for type 1 autoimmune pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG* **114**, 831-833 (2019).
- 33 Della-Torre, E. *et al.* Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology* **54**, 1934-1936 (2015).
- 34 Soliman, H. *et al.* Risk factors and treatment of relapses in autoimmune pancreatitis: Rituximab is safe and effective. *United European Gastroenterol J* **7**, 1073-1083, doi:10.1177/2050640619862459 (2019).
- 35 Beaugerie, L. *et al.* Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *The Lancet* **374**, 1617-1625 (2009).
- 36 Yunyun, F. *et al.* Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology* **58**, 52-60 (2019).
- 37 Perugino, C. A. *et al.* Evaluation of the safety, efficacy, and mechanism of action of obexelimab for the treatment of patients with IgG4-related disease: an open-label, single-arm, single centre, phase 2 pilot trial. *Lancet Rheumatol* **5**, e442-e450, doi:10.1016/S2665-9913(23)00157-1 (2023).

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

Verfahrens-Nr.: 2024-B-127

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
Datum der Erstellung	1. Juli 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
<p>Orale Glukokortikoide, meist Prednisolon, werden in einer Dosis von initial 0,6 – 1 mg/kg Körpergewicht als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Immunglobulin-G4-assoziiierter Erkrankung (IgG4-related Disease, IgG4-RD)[15, 16]. Das initiale Ansprechen auf eine orale Prednisolontherapie ist sehr gut mit Ansprechraten von bis zu 97%[1, 2, 12, 14]. Das Problem in der Behandlung der zu Rezidiven neigenden IgG4-RD ist, dass nach Reduktion der Prednisolondosis in niedrigere Dosisbereiche oder gar einer Beendigung dieser Therapie die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv sehr stark ansteigt [14]. Rezidivraten bei IgG4-RD werden mit 26% bis hin zu 70% angegeben[9].</p>
Fragen zur Vergleichstherapie
<p>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></p>
<p>Zunächst erfolgt die klinische Einschätzung, ob eine systemische Therapie der IgG4-RD notwendig ist. Bei asymptomatischen Betroffenen und nur geringer Krankheitslast kann zunächst auch eine klinische Verlaufsbeobachtung erfolgen. In den allermeisten Fällen jedoch wird die IgG4-RD symptomatisch. Dann besteht in der Regel auch eine Behandlungsindikation. Der Behandlungsstandard sieht zunächst die Remissionsinduktion durch Einleitung einer Prednisolonmonotherapie in einer Dosis zwischen 0,6 – 1 mg/kg Körpergewicht und Tag, meist jedoch 40 mg Prednisolon/Tag vor[15, 16]. In der Folge soll die hierdurch erreichte Remission erhalten werden; es beginnt also die Phase der Remissionserhaltung. Eine Dosisreduktion erfolgt dann um 5 mg alle 1-2 Wochen innerhalb der ersten 6 Monate. Eine Prednisolon-Erhaltungstherapie von 2,5 mg – 7,5 mg/Tag, idealerweise unterhalb der sogenannten Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednisolonäquivalent, wird zunächst angestrebt. Je nach Krankheitsschwere, Befallsmuster und betroffener Organe sowie drohendem Endorganschaden sollte dieses Schema angepasst werden (s. nächster Unterpunkt). Bei komplettem Absetzen der immunsuppressiven/immunmodulatorischen Therapie neigt die Erkrankung dazu Rezidive auszubilden. Bei häufigem Auftreten solcher Rezidive wäre ein langfristiger Verbleib bei einer Prednisolonmonotherapie mit einer zu hohen kumulativen Kortisondosis auf die individuelle Lebenszeit der Betroffenen vergesellschaftet. Entsprechende Glukokortikoid-assoziierte Folgeerkrankungen wie bspw. Diabetes mellitus, Osteoporose, Adipositas sind meist die Folge.</p>

Einen ausreichend guten Überblick über die derzeitige Versorgungslage und damit auch -praxis in Deutschland gibt es für dieses seltene entzündlich-rheumatische Krankheitsbild noch nicht. Daher gibt es Bestrebungen dies über ein nationales, retrospektives und prospektives Patientenregister – dem lokalen und überregionalen Register für IgG4-assoziierte Erkrankung (LüRIgG-4), Projektnummer Ethikkommission LMU München 22-0007 – zukünftig besser auswerten und abbilden zu 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.)

Die Auswertung internationaler Kohorten ergab folgende Häufigkeiten des Organbefalls bei IgG4-RD: am häufigsten betroffen sind demnach der pankreato-biliäre Trakt (~45%), die Speicheldrüsen (~37%), die Tränendrüsen (~26%), das Retroperitoneum (~15%), die Nieren (~15%), die Lunge (~14%) und die Aorta (~10%)[21]. Je nach betroffenem Organsystem und drohender langfristiger Organschädigung kann ein frühes Hinzuziehen eines Kortison-einsparenden, die Krankheit günstig modifizierenden Wirkstoffs (Disease modifying antirheumatic drug (DMARD)), nötig machen. Dieses Prinzip der Remissionsinduktion mit anschließender Remissionserhaltungstherapie mit möglichst geringer bis vollkommen durch Immunsuppressiva ersetzter Kortisontherapie ist letztlich auch bei anderen rheumatologisch-entzündlichen Erkrankungen gängig. Analog den Therapieempfehlungen bei Großgefäßvaskulitis, ist auch bei bestimmten an IgG4-assoziiierter Erkrankung Erkrankten (insbesondere refraktäre oder rezidivierende Erkrankung, Vorhandensein von oder erhöhtes Risiko für Glukokortikoid-assoziierte Folgeschäden) nach individueller Abwägung eine Kortison-einsparende Therapie frühzeitig einzuleiten. Typische Nebendiagnosen, die dieses Vorgehen erfordern, können sein: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Glaukom, Infektionen, Katarakt, Nebennierenrindeninsuffizienz und osteoporotische Frakturen[11, 18].

Eine praxisnahe Empfehlung geben beispielsweise die 2020 publizierte europäischen Guidelines für IgG4-RD der Verdauungsorgane. Darin wird beispielsweise das Addieren einer immunsuppressiven DMARD-Therapie empfohlen bei Rezidiv der Erkrankung als Remissionserhaltungsstrategie, bei Patienten mit hohem Risiko eines Rezidivs, insbesondere bei Multiorganbeteiligung und bei frühem Rezidiv innerhalb 3 Monate der initialen Therapieeinleitung [16].

Typische bei der IgG4-assoziierten Erkrankung zum Einsatz kommende Steroid-einsparende Wirkstoffe sind Azathioprin (0,5 – 2,5 mg/kg/Tag p.o.)[6], Methotrexat (15-20 mg/Woche p.o. oder s.c.)[4, 7, 17], Leflunomid (10-20 mg/Tag p.o.)[22], Mycophenolat mofetil (1-2 (-3) Gramm/Tag p.o.)[4, 10, 19, 24], Rituximab (1 Gramm i.v., initial 2 Infusionen im Abstand von 15 Tagen, Erhaltungstherapie 1 Gramm i.v. zu Tag 1 und Tag 15 im Abstand von 6 Monaten oder 1 Gramm i.v. als Einzelinfusion)[3, 5, 8, 13]. Seltener auch Calcineurininhibitoren[20] und Cyclophosphamid[23].

Kontrovers diskutiert wird derzeit noch, ob bereits in der Remissionsinduktion eine Kombination aus Kortison und Immunsuppressivum in jedem Fall erfolgen sollte. Hier ist die Evidenzlage noch zu schwach, um abschließende Empfehlungen auszusprechen. Unberührt hiervon ist bei o.g. Risikofaktoren und Fallkonstellationen das unmittelbare

oder frühe Hinzuziehen einer remissionserhaltenden und Kortison-einsparenden Therapie zu empfehlen.

Rituximab beispielsweise sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Patientinnen/Patienten eine Kortison-resistente Erkrankung haben oder hohe Dosierungen des Kortisonpräparates nicht tolerieren können oder ein Reduzieren der Kortisontagesgesamtosis unter die Cushings-Schwelle nicht erreicht werden konnte oder bereits andere Immunsuppressiva ineffektiv geblieben sind [16].

Anzumerken ist hierbei, dass nicht zuletzt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung alle zuvor genannten Wirkstoffe einen Off-Label-Use darstellen.

Referenzliste:

1. Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M et al. (2016) IgG4-related disease: Advances in the diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 30:261-278
2. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X et al. (2016) Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 95:e4002
3. Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M et al. (2020) Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med* 74:92-98
4. Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP et al. (2016) IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol* 45:135-145
5. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. (2015) Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 74:1171-1177
6. De Pretis N, Amodio A, Bernardoni L et al. (2017) Azathioprine Maintenance Therapy to Prevent Relapses in Autoimmune Pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 8:e90
7. Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP et al. (2015) Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)* 54:1934-1936
8. Della-Torre E, Conti A, Berti A et al. (2017) Rituximab hypersensitivity in IgG4-related disease: successful desensitization in a patient with IgG4 rheumatoid factor. *Int J Rheum Dis* 20:276-279
9. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR et al. (2013) Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 62:1771-1776
10. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE et al. (2013) Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 62:1607-1615
11. Hellmich B, Agueda A, Monti S et al. (2020) 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79:19-30
12. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K et al. (2009) Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 58:1504-1507
13. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V et al. (2012) Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 91:57-66
14. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al. (2015) International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 67:1688-1699
15. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E (2020) Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *Bmj* 369:m1067

16. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M et al. (2020) European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* 8:637-666
17. Rovati L, Lanzillotta M, Bozzolo E et al. (2019) Methotrexate as Induction of Remission Therapy for Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 114:831-833
18. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K et al. (2020) [S2k guidelines: management of large-vessel vasculitis]. *Z Rheumatol* 79:67-95
19. Sekiguchi H, Horie R, Kanai M et al. (2016) IgG4-Related Disease: Retrospective Analysis of One Hundred Sixty-Six Patients. *Arthritis Rheumatol* 68:2290-2299
20. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T (2019) Effectiveness of tacrolimus on IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 29:892-894
21. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA et al. (2019) Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 78:406-412
22. Wang Y, Li K, Gao D et al. (2017) Combination therapy of leflunomide and glucocorticoids for the maintenance of remission in patients with IgG4-related disease: a retrospective study and literature review. *Intern Med J* 47:680-689
23. Yunyun F, Yu C, Panpan Z et al. (2017) Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep* 7:6195
24. Yunyun F, Yu P, Panpan Z et al. (2019) Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 58:52-60