

Supplement – Leitlinie

Tabelle 1: geänderte Empfehlungen in der aktualisierten Leitlinie 2023

geänderte Empfehlungen in der aktualisierten Leitlinie 2023	Leitlinie 2023 (Version 6.2)
<p>Leitlinie 2022/2023 (Version 6.1)</p> <p>Empfehlung 3.20</p> <p>Bei Patienten, die unzureichend auf eine remissionserhaltende Therapie mit Aminosalicylaten ansprechen, sollte eine Dosis Eskalation einer oralen/rektalen Kombinationstherapie mit Aminosalicylaten erfolgen. (Evidenzgrad 1), Empfehlungsgrad A, starker Konsens.</p> <p>Bei Nichtansprechen sollte eine Therapie mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) eingeleitet werden.*</p> <p>Empfehlungsgrad B, starker Konsens</p> <p>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz</p> <p>Hintergrund</p> <p>Kommt es unter einer remissionserhaltenden Therapie zu einem erneuten Schub, sollen die Möglichkeiten zur Therapieeskalation überprüft werden. Zunächst sollte die bestehende Medikation hinsichtlich einer Dosisoptimierung überprüft werden. Neben einer Dosiseskalation einer bestehenden Therapie mit Aminosalicylaten, stellen Therapien mit JAK-Inhibitoren, Ozanimod, Thiopurinen, TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab oder Infliximab), Ustekinumab und Vedolizumab weitere Möglichkeiten der Eskalation dar. Bei der Wahl der jeweiligen Eskalationsstrategie sollten die bisherigen Therapien, eventuelle Unverträglichkeiten und Komorbiditäten berücksichtigt werden.</p>	<p>Leitlinie 2023 (Version 6.2)</p> <p>Empfehlung 3.20</p> <p>Bei Patienten, die unzureichend auf eine remissionserhaltende Therapie mit Aminosalicylaten ansprechen, sollte eine Dosis Eskalation einer oralen/rektalen Kombinationstherapie mit Aminosalicylaten erfolgen. (Evidenzgrad 1), Empfehlungsgrad A, starker Konsens.</p> <p>Bei Nichtansprechen sollte eine Therapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) eingeleitet werden.*</p> <p>Empfehlungsgrad B, starker Konsens</p> <p>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz</p> <p>Hintergrund</p> <p>Kommt es unter einer remissionserhaltenden Therapie zu einem erneuten Schub, sollen die Möglichkeiten zur Therapieeskalation überprüft werden. Zunächst sollte die bestehende Medikation hinsichtlich einer Dosisoptimierung überprüft werden. Neben einer Dosiseskalation einer bestehenden Therapie mit Aminosalicylaten, stellen Therapien mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib), Mirikizumab, Ozanimod, Thiopurinen, TNF-</p>

<p>Die wirksamste Therapiestrategie ist mangels limitierter Vergleichs- und Eskalationsstudien unklar. Klare Empfehlungen für eine Priorisierung im klinischen Einsatz können für die einzelnen Substanzen aus diesem Grund nicht gegeben werden (s. auch Kommentar zu 3.26). Häufig erfolgt in der klinischen Praxis eine Auswahl der Therapiestrategie anhand individueller Patientenprofile, wo unter anderem das Alter, Ansprechen auf Vortherapien, begleitende Komorbiditäten und die Erkrankungsaktivität berücksichtigt werden. Bezüglich ausführlicher Informationen zum Einsatz der verschiedenen Biologika, JAKi und S1PR-Modulatoren sei auf die Kapitel Induktion und Remissionserhalt bei kompliziertem Verlauf der Colitis ulcerosa (Empfehlungen 3.26-3.34) verwiesen.</p>	<p>Antikörpern (<i>Adalimumab</i>, <i>Golimumab</i> oder <i>Infliximab</i>), <i>Ustekinumab</i> und <i>Vedolizumab</i> weitere Möglichkeiten der Eskalation dar. Bei der Wahl der jeweiligen Eskalationsstrategie sollten die bisherigen Therapien, eventuelle Unverträglichkeiten und Komorbiditäten berücksichtigt werden. Die wirksamste Therapiestrategie ist mangels limitierter Vergleichs- und Eskalationsstudien unklar. Klare Empfehlungen für eine Priorisierung im klinischen Einsatz können für die einzelnen Substanzen aus diesem Grund nicht gegeben werden (s. auch Kommentar zu 3.26-3.28). Häufig erfolgt in der klinischen Praxis eine Auswahl der Therapiestrategie anhand individueller Patientenprofile, wo unter anderem das Alter, Ansprechen auf Vortherapien, begleitende Komorbiditäten und die Erkrankungsaktivität berücksichtigt werden. Bezüglich ausführlicher Informationen zum Einsatz der verschiedenen Biologika, JAKi und S1PR-Modulatoren sei auf die Kapitel Induktion und Remissionserhalt bei kompliziertem Verlauf der Colitis ulcerosa (Empfehlungen 3.26-3.34) verwiesen.</p>
<p>Empfehlung 3.26</p> <p>Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen vorliegen, sollten mit Ciclosporin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Tacrolimus (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.</p> <p>Empfehlungsgrad B, Konsens</p> <p>Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Expertenkonsens, Konsens</p>	<p>Empfehlung 3.26</p> <p>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.</p> <p>Empfehlungsgrad B, Konsens</p> <p>Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden.</p>

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

Hintergrund

Bei einer Colitis ulcerosa mit steroidrefraktärem Verlauf sollten infektiöse Ursachen, wie *C. difficile* oder Cytomegalievirus ausgeschlossen werden (s. Kapitel 4). Eine intravenöse Steroidtherapie hat sich u.a. in einer retrospektiven Studie mit 110 Patienten als effektiver bei oral steroidrefraktärer, gesicherter Colitis ulcerosa gezeigt^{350, 351}. Allerdings zeigte fast die Hälfte der Patienten in dieser Studie später einen steroidabhängigen Krankheitsverlauf. Eine generelle Priorisierung der unter 3.26 genannten Biologika und Januskinase (JAK)-Inhibitoren kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gegeben werden. Die einzige Head-to-head Studie zwischen Adalimumab und Vedolizumab ergab einen Effektivitätsvorteil für Vedolizumab³⁵² (s. Kommentar zu 3.30). Auch verschiedene jüngere Netzwerkmetaanalysen zeigen unterschiedliche Substanzen auf, die bei der individuellen Auswahl der Therapie eine Rolle spielen können^{353, 354}. Die Limitationen des indirekten Vergleichs von Effektivitätsdaten sollten hierbei berücksichtigt werden. Letzlich sind die Kriterien für die Therapiewahl vielfältig und schließen die persönliche Erfahrung mit Substanzen, das Nebenwirkungspotential, Alter und Komorbiditäten des Patienten, die Effektivitätsdaten, das Nebenwirkungspotential, das Ansprechen auf Vortherapien, die mutmaßliche Geschwindigkeit des Wirkungseintritts sowie Zulassungsbeschränkungen und viele andere Faktoren mit ein. Eine allgemeingültige evidenzbasierte Priorisierung der Substanzen ist daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sinnvoll. Die Reihenfolge der Aufzählung ist daher alphabetisch geordnet und stellt keine vorgeschlagene Priorisierung für den klinischen Einsatz dar.

Für die **TNF-Antikörper** wurde ein klarer Nutzen bei Patienten mit steroidabhängigem Krankheitsverlauf mit dem Erreichen einer steroidfreien Remission gezeigt, die zum Studienbeginn Steroide einnehmen³⁵⁵⁻³⁵⁸. Bei den genannten Studien wurden auch

Expertenkonsens, Konsens

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

Hintergrund

Bei einer Colitis ulcerosa mit steroidrefraktärem Verlauf sollten infektiöse Ursachen, wie *C. difficile* oder Cytomegalievirus ausgeschlossen werden (s. Kapitel 4). Eine intravenöse Steroidtherapie hat sich u.a. in einer retrospektiven Studie mit 110 Patienten als effektiver bei oral steroidrefraktärer, gesicherter Colitis ulcerosa gezeigt^{350, 351}. Allerdings zeigte fast die Hälfte der Patienten in dieser Studie später einen steroidabhängigen Krankheitsverlauf.

Eine generelle Priorisierung der unter 3.26 genannten Biologika und Januskinase-Inhibitoren (JAKi) kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gegeben werden. Die einzige Head-to-head Studie zwischen Adalimumab und Vedolizumab ergab einen Effektivitätsvorteil für Vedolizumab³⁵² (s. Kommentar zu 3.30). Auch verschiedene jüngere Netzwerkmetaanalysen zeigen Unterschiede bzgl. der Effektivität und Wirkeintritt verschiedener Substanzen auf, die bei der individuellen Auswahl der Therapie eine Rolle spielen können^{353, 354}. Die Limitationen des indirekten Vergleichs von Effektivitätsdaten sollten hierbei berücksichtigt werden. Letzlich sind die Kriterien für die Therapiewahl vielfältig und schließen die persönliche Erfahrung mit Substanzen, das Nebenwirkungspotential, Alter und Komorbiditäten des Patienten, die Erkrankungsaktivität, das Ansprechen auf Vortherapien, die mutmaßliche Geschwindigkeit des Wirkungseintritts sowie Zulassungsbeschränkungen und viele andere Faktoren mit ein. Eine allgemeingültige evidenzbasierte Priorisierung der Substanzen ist daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sinnvoll. Die Reihenfolge der Aufzählung ist

<p>Patienten mit steroidrefraktärem Krankheitsverlauf eingeschlossen und es konnte eine Wirksamkeit an verschiedenen Endpunkten belegt werden. Obwohl der Anteil von Patienten mit Steroidtherapie und Grenzwerten für die Steroidosis bei Studienbeginn jeweils erfasst wurde, sind möglicherweise die Steroiddosen vor Studienbeginn suboptimal gewesen und es ist nicht immer möglich, steroidrefraktäre von steroidabhängigen Patienten zu differenzieren und die Studiendaten getrennt für diese Gruppen zu analysieren. Verschiedene für die CU wirksame TNF-Antikörper können (OCTAVE-1, OCTAVE-2, OCTAVE-Sustain) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität bei Colitis ulcerosa untersucht³⁵⁹. Mindestens 70% der Patienten wiesen einen steroidrefraktären Krankheitsverlauf auf. In der OCTAVE 1-Studie wiesen zur Woche 8 18,5% der Patienten eine Remission auf im Vergleich zu 8,2% in der Placebo Gruppe (p=0,007). In der OCTAVE-2 Studie wurde eine Remission bei 16,6% im Vergleich zu 3,6% in der Placebo-Gruppe nachgewiesen (p<0,001). Die Rate an Infektionen und schweren Infektionen war in der Tofacitinib-Gruppe etwas höher als in der Placebo-Gruppe. Bezüglich der Verbesserung der</p>	<p>daher alphabetisch geordnet und stellt keine vorgeschlagene Priorisierung für den klinischen Einsatz dar.</p> <p>Für die TNF-Antikörper wurde ein klarer Nutzen bei Patienten mit steroidabhängigem Krankheitsverlauf mit dem Erreichen einer steroidfreien Remission gezeigt, die zum Studienbeginn Steroide einnahmen³⁵⁵⁻³⁵⁸. Bei den genannten Studien wurden auch Patienten mit steroidrefraktärem Krankheitsverlauf eingeschlossen und es konnte eine Wirksamkeit an verschiedenen Endpunkten belegt werden. Obwohl der Anteil von Patienten mit Steroidtherapie und Grenzwerten für die Steroidosis bei Studienbeginn jeweils erfasst wurde, sind möglicherweise die Steroiddosen vor Studienbeginn suboptimal gewesen und es ist nicht immer möglich, steroidrefraktäre von steroidabhängigen Patienten zu differenzieren und die Studiendaten getrennt für diese Gruppen zu analysieren. Verschiedene für die CU wirksame TNF-Antikörper können daher auch in der steroidrefraktären Situation eingesetzt werden. Bei der Wahl der TNF-Antikörper bei steroidrefraktären Verlaufsformen ist in der klinischen Situation letztlich die Aktivität der Erkrankung von entscheidender Bedeutung. In der VARSITY-Studie zeigte sich eine Überlegenheit von Vedolizumab gegenüber Adalimumab in der klinischen Wirksamkeit³⁵². Der Nutzen der verschiedenen TNF-Antikörper wird unter 3.30 ausführlich diskutiert.</p> <p>Tofacitinib. Tofacitinib wurde in drei randomisierten, placebokontrollierten Studien (OCTAVE-1, OCTAVE-2, OCTAVE-Sustain) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität bei Colitis ulcerosa untersucht³⁵⁹. Mindestens 70% der Patienten wiesen einen steroidrefraktären Krankheitsverlauf auf. In der OCTAVE 1-Studie wiesen zur Woche 8 18,5% der Patienten eine Remission auf im Vergleich zu 8,2% in der Placebo Gruppe (p=0,007). In der OCTAVE-2 Studie wurde eine Remission bei 16,6% im Vergleich zu 3,6% in der Placebo-Gruppe nachgewiesen (p<0,001). Die Rate an Infektionen und schweren Infektionen war in der Tofacitinib-Gruppe etwas höher als in der Placebo-Gruppe. Bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität konnte in einer Subanalyse eine signifikante Verbesserung in der Tofacitinib-Gruppe in allen drei Studien nachgewiesen werden³⁶⁰. Entsprechend der Zulassungsstudien, wird Tofacitinib für 8 Wochen in einer Dosis von 2x10 mg/Tag gegeben, ist die Remission erreicht wird auf 2x5 mg/Tag dauerhaft umgestellt. Besteht in Woche 8 ein Ansprechen, jedoch keine Remission, können weitere 8 Wochen 2x10 mg/Tag gegeben werden. Besteht dann keine Remission sollte die Therapie beendet werden.</p>
--	--

<p>Sicherheitsaspekte zum Einsatz von Tofacitinib werden unter der Empfehlung 3.29 diskutiert.</p> <p>Für die Behandlung der fulminanten Colitis ulcerosa liegen bisher keine Studiendaten für Tofacitinib vor, so dass hier keine Behandlungsempfehlung gegeben werden kann.</p> <p>Filgotinib. Filgotinib ist ein JAK-Inhibitor, der eine überwiegende JAK1-Selektivität aufweist. In zwei Induktionsstudien und einer Erhaltungstudie (Selection-Studien) wurde die Effektivität von Filgotinib im Vergleich zu Placebo untersucht³⁶¹. Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 10 wurden in die Erhaltungstudie aufgenommen. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich nach Induktion mit 200 mg Filgotinib im primären Endpunkt zu Woche 10 eine klinische Remission in der Filgotinib-Gruppe vs Placebo in der Induktionsstudie A (Biologika-naiv) mit 26.1% vs 15.3%, p=0.0157 und in der Induktionsstudie B (Biologika-erfahren) 11.5% vs 4.2%, 7.2%; 1.6–12.8, p=0.0103. Auch in den sekundären Endpunkten endoskopische Remission und histologische Remission zeigte sich zwischen 200 mg Filgotinib und Placebo nach 10 Wochen ein signifikanter Unterschied. In der Studie mit Biologika-naiven Patienten erhielten zuvor 22-24% der Patienten Kortikosteroide, in der Studie mit Biologika-erfahrenen Patienten 35%. Diese Patienten sind in die Effektivitätsdaten mit aufgenommen. Es ist nicht klar erkennbar, welche Patienten in dieser Gruppe einen steroidabhängigen bzw. einen steroidrefraktären Verlauf hatten. Da es fließende Übergänge zwischen Remissioninduktion schließen lassen, ist von einer Effektivität bei Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf und mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität auszugehen. Daten zu Filgotinib für die Therapie der fulminanten Colitis ulcerosa liegen nicht vor. Weder in der Filgotinib- noch in der Placebogruppe konnten weder während der Induktionstherapie noch in der Erhaltungphase Unterschiede bzgl. potentieller Nebenwirkungen festgestellt werden. Real-World Daten zur klinischen Effektivität und zum Sicherheitsprofil von Filgotinib liegen derzeit noch nicht vor.</p>	<p>Lebensqualität konnte in einer Subanalyse eine signifikante Verbesserung in der <i>Tofacitinib</i>-Gruppe in allen drei Studien nachgewiesen werden³⁶⁰. Entsprechend der Zulassungsstudien, wird <i>Tofacitinib</i> für 8 Wochen in einer Dosis von 2x10 mg/Tag gegeben, ist die Remission erreicht wird auf 2x5 mg/Tag dauerhaft umgestellt. Besteht in Woche 8 ein Ansprechen, jedoch keine Remission, können weitere 8 Wochen 2x10 mg/Tag gegeben werden. Besteht dann keine Remission sollte die Therapie beendet werden. Für die Behandlung der fulminanten Colitis ulcerosa liegen bisher keine Studiendaten für <i>Tofacitinib</i> vor, so dass hier keine Behandlungsempfehlung gegeben werden kann.</p> <p>Filgotinib. <i>Filgotinib</i> ist ein JAK-Inhibitor, der eine überwiegende JAK1-Selektivität aufweist. In zwei Induktionsstudien und einer Erhaltungstudie (SELECTION-Studien) wurde die Effektivität von <i>Filgotinib</i> im Vergleich zu Placebo untersucht³⁶¹. Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 10 wurden in die Erhaltungstudie aufgenommen. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich nach Induktion mit 200 mg <i>Filgotinib</i> im primären Endpunkt zu Woche 10 eine klinische Remission in der <i>Filgotinib</i>-Gruppe vs Placebo in der Induktionsstudie A (Biologika-naiv) mit 26.1% vs 15.3%, p=0.0157 und in der Induktionsstudie B (Biologika-erfahren) 11.5% vs 4.2%, 7.2%; 1.6–12.8, p=0.0103. Auch in den sekundären Endpunkten endoskopische Remission und histologische Remission zeigte sich zwischen 200 mg <i>Filgotinib</i> und Placebo nach 10 Wochen ein signifikanter Unterschied. In der Studie mit Biologika-naiven Patienten erhielten zuvor 22-24% der Patienten Kortikosteroide, in der Studie mit Biologika-erfahrenen Patienten 35%. Diese Patienten sind in die Effektivitätsdaten mit aufgenommen. Es ist nicht klar erkennbar, welche Patienten in dieser Gruppe einen steroidabhängigen bzw. einen steroidrefraktären Verlauf hatten. Da es fließende Übergänge zwischen beiden Gruppen gibt und Subanalysen auf eine rasche Remissioninduktion schließen lassen, ist von einer Effektivität bei Patienten mit steroidrefraktärem</p>
--	--

<p>Ustekinumab. In den UNIFI-Studien³⁶⁶ wurde die Wirksamkeit von Ustekinumab in der Induktions- und Erhaltungstherapie nachgewiesen. In Woche 8 befanden sich mehr Patienten, die Ustekinumab erhalten hatten, in klinischer Remission als in der Placebogruppe: 50 der 320 Patienten, die 130 mg Ustekinumab erhalten hatten, sowie 50 der 322 Patienten, die 6 mg/kg KG Ustekinumab erhalten hatten, jedoch nur 17 der 319 Placebopatienten (15,6% vs. 5,3 %; $p < 0,001$). Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte in Woche 8 waren ebenfalls bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten signifikant besser als bei den Placebopatienten. Von den 233 Patienten, die keine Therapieantwort auf die erstmalige i.v.-Ustekinumabtherapie zeigten und die in Woche 8 Ustekinumab s.c. erhalten hatten, konnte bei 139 Patienten nach weiteren 8 Wochen ein Therapieansprechen nachgewiesen werden (59,7%). Von allen Patienten, die Ustekinumab erhalten hatten, zeigten 77,6% nach 16 Wochen (498 von 642) ein Therapieansprechen.</p>	<p>Verlauf und mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität auszugehen. Daten zu Filgotinib für die Therapie der fulminanten Colitis ulcerosa liegen nicht vor. Weder in der <i>Filgotinib</i>- noch in der Placebogruppe konnten weder während der Induktionstherapie noch in der Erhaltungsphase Unterschiede bzgl. potentieller Nebenwirkungen festgestellt werden.</p>
<p>Ozanimod. Ozanimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Modulator, der primär an S1P- und S5P-Rezeptoren bindet und der über eine Internalisierung des S1P-Rezeptors die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten an den Ort der mukosalen Entzündung inhibiert. In der True-North Studie wurde Ozanimod gegen Placebo bei 645 Patienten mit Colitis ulcerosa getestet, die kein Ansprechen auf eine konventionelle Therapie zeigten. Am Ende der Induktionsphase waren signifikant mehr Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Placebo-Gruppe in klinischer Remission (47,8% vs. 25,9, $P < 0,001$)³⁶⁸. Eine mukosale Heilung konnte in der Induktionsphase bei 12,6% (Ozanimod) vs. 3,7% (Placebo) der Patienten erreicht werden. Auch in allen übrigen sekundären Endpunkten wie dem klinischen Ansprechen und der endoskopische Befundbesserung zeigten sich signifikante Ergebnisse im Vergleich zu Placebo. Etwa ein Drittel der Patienten erhielt zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses systemische Steroide und muss daher als steroidrefraktär bzw. steroidabhängig bezeichnet werden, wenngleich die vorliegenden Studiendaten keine exakte Differenzierung zwischen den beiden Krankheitsverläufen erlauben. Etwa 75% der Patienten waren bereits in der Vergangenheit mit Steroiden behandelt worden. Auf</p>	<p>Upadacitinib. Die Wirksamkeit von <i>Upadacitinib</i> bei Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf einer Colitis ulcerosa wurde in drei Studien untersucht (U-ACHIEVE induction (UC1), U-ACCOMPLISH (UC2) und U-ACHIEVE maintenance (UC3))³⁶². Von den initial mit 45 mg <i>Upadacitinib</i> einmal täglich behandelten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa erreichten in den beiden Induktionsstudien UC1 und UC2 26% bzw. 34% der Patienten den primären Endpunkt einer klinischen Remission zu Woche 8 im Vergleich zu 5% bzw. 4% in der Placebo Gruppe ($p < 0,0001$; adjustierte Behandlungsdifferenz 21,6% [95% CI 15,8–27,4] für UC1 and 29,0% [23,2–34,7] für UC2). Subanalysen zeigten bereits ein klinisch relevantes Ansprechen in Bezug auf die klinischen Symptome Durchfallfrequenz und abdominelle Schmerzen wenige Tage nach Therapiebeginn. In der Erhaltungsstudie UC3, in der Patienten eingeschlossen wurden, die zu Woche 8 ein klinisches Ansprechen aufwiesen, erreichten 42% (15 mg <i>Upadacitinib</i>) und 39% (30 mg <i>Upadacitinib</i>) den primären Endpunkt einer klinischen Remission nach 52 Wochen ($p < 0,0001$; adjustierte Behandlungsdifferenz 30,7% [21,7–39,8] für <i>Upadacitinib</i> 15 mg vs placebo and 39,0% [29,7–48,2] für <i>Upadacitinib</i> 30 mg vs placebo). Alle sekundären Endpunkte inklusive endoskopisches Ansprechen, endoskopische Remission, histologische Remission und Lebensqualität wiesen ebenfalls signifikante Änderungen im Vergleich zu Placebo auf. Wesentliche Sicherheitsaspekte zeigten sich in den Zulassungsstudien nicht. Mehr als 40% der eingeschlossenen Patienten wurden mit Steroiden behandelt, waren also</p>

<p>dem Boden der Studie kann insgesamt von einer Effektivität bei steroidrefraktären Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität ausgegangen werden. Daten zu Ozanimod für die Therapie der fulminanten Colitis ulcerosa liegen nicht vor. Trotz Auftreten einer Lymphopenie unter 500 Lymphozyten/μl bei etwa einem Drittel der Patienten konnten in der Studie keine erhöhten Infektionsraten beobachtet werden. Real-World Daten zum Einsatz von Ozanimod bei Colitis ulcerosa liegen bisher nicht vor, lediglich die Langzeitdaten der TOUCHSTONE Phase 2 Studie, die in einem Zeitraum über 4 Jahre keine relevanten Sicherheitsprobleme identifizierte³⁶⁹.</p> <p>Fulminante Colitis ulcerosa</p> <p>Während bei den weniger aktiven Erkrankungsformen mit geringerem Remissionsdruck unterschiedliche TNF-Antikörper, einschließlich Infliximab, Adalimumab oder Golimumab, eingesetzt werden können, sind für die fulminante Manifestation nur Infliximab oder die Calcineurininhibitoren kontrolliert untersucht worden. Für die Differenzierung der Aktivität der Erkrankung gibt es keine einheitlichen Kriterien, so dass diese letztlich der individuellen klinischen Einschätzung unterliegt. Die letzten Jahre haben zahlreiche kontrollierte Studien für die fulminante steroidrefraktäre Situation geliefert, auf die weiter unten im Detail eingegangen werden soll. Die Schwierigkeit bleibt jedoch ein Ansprechen bzw. ein Nicht-Ansprechen auf eine Therapie zu beurteilen und rechtzeitig auch die Entscheidung für oder gegen ein operatives Vorgehen zu treffen. Im Folgenden soll die Bedeutung der Faktoren diskutiert werden, die uns bei der klinischen Beurteilung helfen sollen. Bei der klinischen Evaluation zeigte sich, dass bei einer Stuhlfrequenz von > 12/Tag nach 2 Tagen Behandlung mit intravenösen Steroiden einer Proktokolektomie von 55% beobachtet wurde³⁷⁰. Die Oxford-Kriterien beurteilen den Tag drei, besteht hier eine Stuhlfrequenz von > 8/Tag oder 3-8/Tag zusammen mit einem CRP > 45 mg/l erfolgt eine Proktokolektomie in 85% während dieses stationären Aufenthaltes³⁷¹. Bei den Laborparametern konnte in einer prospektiven Arbeit mit 67 Patienten gezeigt werden, dass eine BSG > 75 mm/h oder eine Körpertemperatur > 38°C bei Aufnahme mit einem 5-9fach erhöhtem Risiko für eine Proktokolektomie assoziiert ist³⁷². In der Radiologie sollte man sich auf die Daten beschränken, die in der Praxis heute noch</p>	<p>steroidabhängig oder steroidrefraktär. Mehr als 50% der Patienten hatten eine Vorbehandlung und Behandlungsversagen mit einem TNF-Antikörper.</p> <p>Das vermehrte Auftreten eines Herpes Zoster wurde als Klasseneffekt für die JAK-Inhibitoren in einer jüngeren Metaanalyse beschrieben. Hierbei zeigte sich ein dosisabhängiges Auftreten von Herpes Zoster und relative Unterschiede zwischen den JAKi mit häufigstem Auftreten bei <i>Upadacitinib</i> gefolgt von <i>Tofacitinib</i> und <i>Filgotinib</i>³⁶³. Patienten sollte unter JAKi-Therapie daher eine Impfung mit dem rekombinanten Tot-Impfstoff gegen Herpes Zoster angeboten werden.</p> <p>In einem im März 2023 veröffentlichten Rote-Hand Brief wurde auf Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Einsatz von JAK-Inhibitoren hingewiesen. Grundlage der Sicherheitswarnung sind in erster Linie Daten aus der bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durchgeführten ORAL Surveillance Studie, bei der bei älteren RA-Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor und Komedikation mit Methotrexat eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE), schwerwiegenden Infektionen, venösen Thromboembolien (VTE) und Mortalität im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren beobachtet wurde³⁶⁴. Diese Risiken wurden von der EMA als Klasseneffekte und als relevant für alle zugelassenen JAKi-Indikationen bei entzündlichen Erkrankungen betrachtet, also auch für alle bei Colitis ulcerosa zum Einsatz kommenden JAK-Inhibitoren <i>Filgotinib</i>, <i>Tofacitinib</i> und <i>Upadacitinib</i>. Der Inhalt der Warnung sieht vor, dass bei Patienten JAKi nur angewendet werden sollten, wenn keine geeigneten alternativen Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: Im Alter von 65 Jahren oder älter, Raucher oder ehemalige Langzeitraucher, Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen. Bei Patienten mit anderen als den aufgeführten VTE-</p>
--	---

<p>relevant sind. Hierzu zählt die Kolondilatation > 5,5 cm gemessen bei einer Abdomenübersichtsaufnahme, die mit einer Proktokolektomie-Rate von 75% assoziiert wurde³⁷⁰. Damit übereinstimmend zeigt eine retrospektive Studie, dass der Nachweis eines Ileus mit einer Proktokolektomie-Rate von 74% assoziiert war³⁷³. Die Daten für die endoskopische Beurteilung als prädiktiver Marker für den weiteren Verlauf beschränken sich auf kleine Fallserien^{72, 374}. Die ausgeprägtesten Läsionen sind bei der Colitis ulcerosa im distalen Kolon lokalisiert, womit eine Sigmoidoskopie zur Beurteilung ausreichend ist³⁷⁵. Im klinischen Alltag ist es entscheidend das Gesamtbild zu beurteilen. Retrospektive Daten zeigen, dass tiefe Ulzerationen, Steroidrefraktärität, Kolondilatation sowie Hypalbuminämie (< 30 g/dl) in hohem Maße (85%) mit der Notwendigkeit einer Proktokolektomie assoziiert sind³⁷⁶. Nachfolgend werden die zur Verfügung stehenden medikamentösen Optionen erläutert.</p> <p>Antibiotika. Es liegen zwei Arbeiten vor, die die Frage adressieren, ob eine begleitende Antibiotikatherapie erfolgen sollte. In einer Arbeit wurde die Antibiotika-Therapie bei 30 Patienten mit einer Colitis ulcerosa in einem <i>open-label</i> Design untersucht. Die Gabe von Amoxicillin, Tetracyclin und Metronidazol über zwei Wochen schien hier einen Effekt bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa zu haben³⁷⁷. Im Gegensatz dazu zeigte eine frühere randomisierte placebokontrollierte Studie an 39 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa keinen Effekt mit Metronidazol und Tobramycin³⁷⁸.</p> <p>Ciclosporin. Es liegen mittlerweile mehrere Arbeiten vor, die die Wirksamkeit von Ciclosporin in dieser Situation belegen. Historisch war in einer ersten randomisierten und placebokontrollierten Studie, die noch 4 mg/kg KG/Tag intravenös einsetzte eine schnelle Wirksamkeit von Ciclosporin A in der Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa beschrieben worden³⁷⁹. Limitierend ist, dass nur 20 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, wobei 9 von 11 Patienten unter Ciclosporin ansprachen und keine der 9 Patienten in der Placebogruppe ansprach³⁷⁹. Es folgte die randomisierte, doppelt verblindete Studie von d'Haens und Kollegen, die die Frage beantworteten sollte, ob Ciclosporin A eine Alternative zur Kortikosteroidtherapie</p>	<p>Risikofaktoren sollten JAKi mit Vorsicht angewendet werden. Regelmäßige Hautuntersuchungen werden bei allen Patienten empfohlen. Verordnende Ärzte sollten mit den Patienten die Risiken besprechen, die mit der Anwendung von JAKi verbunden sind.</p> <p>Die im Rahmen der Oral Surveillance Studie bei Patienten mit RA beobachteten Nebenwirkungen konnten für Patienten mit Colitis ulcerosa in den bisher vorliegenden Studien und auch in Post-Marketing-Registerstudien nicht beobachtet werden, so dass denkbar ist, dass die beobachteten Daten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht auf Patienten mit Colitis ulcerosa übertragbar sind³⁶⁵. Nichtsdestotrotz sollte der Einsatz der JAKi unter den oben genannten Aspekten mit der gebotenen Vorsicht erfolgen und weitere klinische Daten im Indikationsbereich Colitis ulcerosa gesammelt werden.</p> <p>Ustekinumab. In den UNIFI-Studien³⁶⁶ wurde die Wirksamkeit von <i>Ustekinumab</i> in der Induktions- und Erhaltungstherapie nachgewiesen. In Woche 8 befanden sich mehr Patienten, die <i>Ustekinumab</i> erhalten hatten, in klinischer Remission als in der Placebogruppe: 50 der 320 Patienten, die 130 mg <i>Ustekinumab</i> erhalten hatten, sowie 50 der 322 Patienten, die 6 mg/kg KG <i>Ustekinumab</i> erhalten hatten, jedoch nur 17 der 319 Placebopatienten (15,6% vs. 15,5% vs. 5,3 %; $p < 0,001$). Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte in Woche 8 waren ebenfalls bei den mit <i>Ustekinumab</i> behandelten Patienten signifikant besser als bei den Placebopatienten. Von den 233 Patienten, die keine Therapieantwort auf die erstmalige i.v.-<i>Ustekinumab</i>-Therapie zeigten und die in Woche 8 <i>Ustekinumab</i> s.c. erhalten hatten, konnte bei 139 Patienten nach weiteren 8 Wochen ein Therapieansprechen nachgewiesen werden (59,7%). Von allen Patienten, die <i>Ustekinumab</i> erhalten hatten, zeigten 77,6% nach 16 Wochen (498 von 642) ein Therapieansprechen.</p>
--	---

<p>darstellen kann. Es wurden 30 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa entweder mit 40 mg Methylprednisolon/Tag oder mit 4 mg/kg KG/Tag Ciclosporin A intravenös behandelt. Nach 8 Tagen konnte bei 8/15 Patienten der Methylprednisolongruppe und bei 9/14 Patienten der Ciclosporin A-Gruppe ein Therapieansprechen verzeichnet werden³⁸⁰. Es folgte die Arbeit, die 4 mg/kg KG/Tag mit 2 mg/kg KG/Tag Ciclosporin verglich und keinen Unterschied in Bezug auf das Ansprechen an Tag 8 zeigen konnte³⁸¹. Obwohl nicht alle Patienten beim Studieneinschluss einen steroidrefraktären Verlauf aufwiesen, hat sich die Dosierung 2 mg/kg KG Ciclosporin heute als Standard durchgesetzt. In der Studie wurden die Serumspiegel gemessen und die Ciclosporin-Konzentrationen ggf. angepasst. Die optimalen therapeutischen Serumspiegel sind nicht bekannt, anzustreben sind Spiegel zwischen 250 und 400 ng/ml. Die Dosisanpassung erfolgt über Messungen der Talspiegel. Die beiden aktuellsten und größten Arbeiten unterstreichen diese Ergebnisse. Die Studie der französischen Studiengruppe randomisierte 115 Patienten mit steroidrefraktärer Colitis ulcerosa entweder in den Ciclosporinarm (2 mg/kg KG) oder in den Infliximabarm³⁸². Ziel war es zu zeigen, dass Infliximab Ciclosporin nicht unterlegen ist, primärer Endpunkt war daher Therapieversagen an Tag sieben. Die Daten zeigen, dass Ciclosporin nicht wirksamer ist als Infliximab. Die CONSTRUCT-Studie hat bei 135 steroidrefraktären Patienten Ciclosporin (2 mg/kg KG) mit Infliximab verglichen und konnte ebenfalls für Infliximab keine Unterlegenheit nachweisen³⁸³. Die Proktokolektomie in dieser Studie betrug 25% während des stationären Aufenthaltes, 30% innerhalb von drei Monaten und 45% innerhalb des ersten Jahres³⁸³. Diese aktuellen Daten sind in der Metaanalyse von 2005 nicht enthalten, womit die Schlussfolgerung dieser, dass Ciclosporin der Standardtherapie, also Steroiden, nicht überlegen ist, kaum zu halten ist³⁸⁴. Limitierend sind die mit Ciclosporin assoziierten Nebenwirkungen, die den Einsatz im klinischen Alltag einschränken. Fasst man die Daten der verschiedenen kontrollierten und unkontrollierten Studien zusammen, so kann mit dem Einsatz von Ciclosporin zumindest kurzfristig die Proktokolektomie in 76-85% der Patienten verhindert werden^{379-381, 385, 386}. In zwei Arbeiten mit 76 und 142 Patienten, die Ciclosporin erhalten hatten, kam es über sieben</p>	<p>Mirikizumab. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa wurde in der LUCENT-1 und LUCENT-2 Studie untersucht³⁶⁷. In der Induktionsstudie wurden 1281 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa eingeschlossen. 544 Patienten, die ein klinisches Ansprechen in Woche 12 aufwiesen, wurden in die Erhaltungstudie aufgenommen. In Woche 12 der Induktionsstudie erreichten signifikant mehr Patienten eine klinische Remission im Vergleich zur Placebogruppe (24.2% vs. 13.3%, P<0.001). In Woche 40 der Erhaltungstherapie konnte bei (49.9% vs. 25.1%, P<0.001) eine klinische Remission ermittelt werden. Alle sekundären Endpunkte wie endoskopisches Ansprechen und Remission, histologisches Ansprechen und Lebensqualität wurden in beiden Studien erreicht. Etwa 40% der untersuchten Patienten hatten ein Therapieversagen auf Steroide oder wiesen eine Steroidabhängigkeit auf, etwa 25% der Patienten zeigten ein Therapieversagen auf Immunsuppressiva und mehr als 35% der Patienten hatten ein Therapieversagen auf einen TNF-Antikörper. <i>Mirikizumab</i> hat sich in beiden Studien als insgesamt gut verträglich erwiesen. 15 Patienten wiesen jedoch eine opportunistische Infektion (einschließlich 6 Herpes Zoster Infektionen) und 8 Patienten eine Neoplasie (incl. 3 kolorektale Karzinome) auf. Die Sicherheitsaspekte sollten weiter beobachtet werden.</p> <p>Ozanimod. <i>Ozanimod</i> ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Modulator, der primär an S1P- und S5P-Rezeptoren bindet und der über eine Internalisierung des S1P-Rezeptors die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten an den Ort der mukosalen Entzündung inhibiert. In der True-North Studie wurde <i>Ozanimod</i> gegen Placebo bei 645 Patienten mit Colitis ulcerosa getestet, die kein Ansprechen auf eine konventionelle Therapie zeigten. Am Ende der Induktionsphase waren signifikant mehr Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Placebo-Gruppe in klinischer Remission (47.8% vs. 25.9, P<0.001)³⁶⁸. Eine mukosale Heilung konnte in der Induktionsphase bei 12.6%</p>
---	--

<p>Jahre in 58% und 88% zur Proktokolektomie^{387, 388}. Mehrere Arbeiten zeigen, dass der Übergang von Ciclosporin zu einer Thiopurintherapie signifikant das Risiko für eine spätere Proktokolektomie senkt³⁸⁶⁻³⁸⁹. Für andere Medikamente wie z.B. Vedolizumab liegen für diese Situation noch keine Daten vor.</p> <p>Tacrolimus. Die Daten zu Tacrolimus beschränken sich auf wenige Arbeiten. Es liegt eine randomisierte placebokontrollierte Studie vor, die zwei Serumkonzentrationen in der steroidrefraktären Situation verglichen hat (5-10 ng/ml und 10-15 ng/ml). Hier konnte eine dosisabhängige Wirksamkeit nachgewiesen werden, jedoch war die Studie nicht aussagekräftig, um signifikante Unterschiede bei schwerer Colitis ulcerosa zu detektieren. Die Nebenwirkungen traten insbesondere in der Hochdosisgruppe auf³⁹⁰. Die zweite Studie ist ebenfalls eine randomisierte placebokontrollierte Studie über zwei Wochen, die zeigen konnte, dass orales Tacrolimus signifikant Placebo bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa Patienten überlegen ist³⁹¹. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine Metaanalyse, die beide Studien einschließt³⁹². Wie die Langzeitprognose in Bezug auf die Operation ist, ist aufgrund der eingeschränkten Patientenzahlen nur schwierig zu beurteilen. Die Proktokolektomie-freien Raten nach 1, 3, 6 und 12 Monaten lagen bei 86%, 84%, 78% und 69%³⁹². Nach 44 Monaten waren 57% der Patienten nicht proktokolektomiert. Verschiedene retrospektive Studien liegen vor³⁹³. In einer Meta-Analyse zeigten sich signifikant höhere klinische Ansprechraten unter Tacrolimus als unter Placebo (RR=4.61, 95%CI 2.09-10.17, p=0.00015). Der Anteil der Patienten ohne zwischenzeitlich erfolgte Proktokolektomie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten war 86%, 84%, 78% und 69%³⁹². In einer offenen Studie an 100 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU wurde die Therapie mit Tacrolimus mit einer anti-TNF-Therapie verglichen, es zeigten sich vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten³⁹⁴. Aus diesen Daten und der klinischen Praxis kann geschlossen werden, dass auch Tacrolimus als Therapiealternative zur konventionellen Steroidtherapie infrage kommt. Ciclosporin und Tacrolimus können für die genannten Indikationen in Deutschland nur off-label eingesetzt werden.</p>	<p>(<i>Ozanimod</i>) vs. 3.7% (Placebo) der Patienten erreicht werden. Auch in allen übrigen sekundären Endpunkten wie dem klinischen Ansprechen und der endoskopische Befundbesserung zeigten sich signifikante Ergebnisse im Vergleich zu Placebo. Etwa ein Drittel der Patienten erhielt zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses systemische Steroide und muss daher als steroidrefraktär bzw. steroidabhängig bezeichnet werden, wenngleich die vorliegenden Studiendaten keine exakte Differenzierung zwischen den beiden Krankheitsverläufen erlauben. Etwa 75% der Patienten waren bereits in der Vergangenheit mit Steroiden behandelt worden. Auf dem Boden der Studie kann insgesamt von einer Effektivität bei steroidrefraktären Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität ausgegangen werden. Daten zu Ozanimod für die Therapie der fulminanten Colitis ulcerosa liegen nicht vor. Trotz Auftreten einer Lymphopenie unter 500 Lymphozyten/μl bei etwa einem Drittel der Patienten konnten in der Studie keine erhöhten Infektionsraten beobachtet werden. Real-World Daten zum Einsatz von <i>Ozanimod</i> bei Colitis ulcerosa liegen bisher nicht vor, lediglich die Langzeitdaten der TOUCHSTONE Phase 2 Studie, die in einem Zeitraum über 4 Jahre keine relevanten Sicherheitsprobleme identifizierte³⁶⁹.</p>
	<p>Fulminante Colitis ulcerosa</p> <p>Während bei den weniger aktiven Erkrankungsformen mit geringerem Remissionsdruck unterschiedliche TNF-Antikörper, einschließlich <i>Infliximab</i>, <i>Adalimumab</i> oder <i>Golimumab</i>, eingesetzt werden können, sind für die fulminante Manifestation nur <i>Infliximab</i> oder die Calcineurininhibitoren kontrolliert untersucht worden. Für die Differenzierung der Aktivität der Erkrankung gibt es keine einheitlichen Kriterien, so dass diese letztlich der individuellen klinischen Einschätzung unterliegt. Die letzten Jahre haben zahlreiche kontrollierte Studien für die fulminante steroidrefraktäre Situation geliefert, auf die weiter unten im Detail eingegangen werden soll. Die Schwierigkeit bleibt jedoch ein Ansprechen bzw. ein Nicht-Ansprechen auf</p>

<p>Infliximab. In zwei randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studien (ACT 1 und 2) konnte zunächst generell die Wirksamkeit von Infliximab in der Behandlung der Colitis ulcerosa nachgewiesen werden³⁵⁵. In der ACT-1-Studie wurden 364 Patienten mit mäßig aktiver Colitis ulcerosa, die zuvor nicht auf Kortikosteroide und/oder Immunmodulatoren angesprochen hatte, behandelt. 69% der Patienten, die eine Dosis von 5 mg/kg KG erhielten, zeigten in Woche 8 ein klinisches Ansprechen, in der Gruppe der Patienten, die 10 mg/kg KG erhielten, waren es 61% und in der Placebogruppe 37%, die Remissionsraten lagen bei 38,8% (5 mg/kg KG Infliximab), 32% (10 mg/kg KG Infliximab) und 14,9% (Placebo). Die Gabe von Infliximab kann dann in einer Dosierung von 5 mg/kg KG zu den Zeitpunkten Woche 0, 2 und 6 erfolgen. Eine Fortführung in 8 wöchentlichen Abständen als Erhaltungstherapie sollte sich, bei entsprechender Wirksamkeit, anschließen³⁵⁵. Für die steroidrefraktäre Situation liegt zum einen die doppelblinde, randomisierte Pilotstudie von Järnerot und Kollegen vor, die 45 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa eingeschlossen hat, die zuvor nicht auf die konventionelle Steroidtherapie angesprochen hatten³⁶⁵. Sieben Patienten der Infliximabgruppe und 14 Patienten der Placebogruppe mussten sich innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung einer Proktokolektomie unterziehen (statistisch signifikanter Unterschied). Die Proktokolektomierate in diesem Kollektiv betrug nach drei Jahren 12/24 (50%) Patienten in der Infliximab-Gruppe sowie 16/21 in der Placebo-Gruppe³⁶⁶. In einer retrospektiven Multicenterstudie, mit 211 Patienten mit steroidrefraktärer Colitis, die Infliximab erhielten, betrug die Proktokolektomieraten nach 36%, 41% und 46% nach 1, 3 und 5 Jahren³⁶⁷. Auf die französische Studie sowie die CONSTRUCT-Studie und damit die beiden größten kontrollierten Studie für diese Fragestellung wurde oben bereits eingegangen und gezeigt, dass Infliximab dem Ciclosporin nicht unterlegen ist^{362, 363}. Die Kolektomieraten für die mit Infliximab behandelten Patienten betragen in der CONSTRUCT-Studie 21% während des initialen Krankenhausaufenthaltes, 29% in 3 Monaten und 35% nach 12 Monaten³⁶³.</p>	<p>eine Therapie zu beurteilen und rechtzeitig auch die Entscheidung für oder gegen ein operatives Vorgehen zu treffen. Im Folgenden soll die Bedeutung der Faktoren diskutiert werden, die uns bei der klinischen Beurteilung helfen sollen. Bei der klinischen Evaluation zeigte sich, dass bei einer Stuhlfrequenz von > 12/Tag nach 2 Tagen Behandlung mit intravenösen Steroiden einer Proktokolektomierate von 55% beobachtet wurde³⁷⁰. Die Oxford-Kriterien beurteilen den Tag drei, besteht hier eine Stuhlfrequenz von > 8/Tag oder 3-8/Tag zusammen mit einem CRP > 45 mg/l erfolgt eine Proktokolektomie in 85% während dieses stationären Aufenthaltes³⁷¹. Bei den Laborparametern konnte in einer prospektiven Arbeit mit 67 Patienten gezeigt werden, dass eine BSG > 75 mm/h oder eine Körpertemperatur > 38°C bei Aufnahme mit einem 5-9fach erhöhtem Risiko für eine Proktokolektomie assoziiert ist³⁷². In der Radiologie sollte man sich auf die Daten beschränken, die in der Praxis heute noch relevant sind. Hierzu zählt die Kolondilatation > 5,5 cm gemessen bei einer Abdomenübersichtsaufnahme, die mit einer Proktokolektomie-Rate von 75% assoziiert wurde³⁷⁰. Damit übereinstimmend zeigt eine retrospektive Studie, dass der Nachweis eines Ileus mit einer Proktokolektomie-Rate von 74% assoziiert war³⁷³. Die Daten für die endoskopische Beurteilung als prädiagnostischer Marker für den weiteren Verlauf beschränken sich auf kleine Fallserien^{72, 374}. Die ausgeprägtesten Läsionen sind bei der Colitis ulcerosa im distalen Kolon lokalisiert, womit eine Sigmoidoskopie zur Beurteilung ausreichend ist³⁷⁵. Im klinischen Alltag ist es entscheidend das Gesamtbild zu beurteilen. Retrospektive Daten zeigen, dass tiefe Ulzerationen, Steroidrefraktärität, Kolondilatation sowie Hypalbuminämie (< 30 g/dl) in hohem Maße (85%) mit der Notwendigkeit einer Proktokolektomie assoziiert sind³⁷⁶. Nachfolgend werden die zur Verfügung stehenden medikamentösen Optionen erläutert. Antibiotika. Es liegen zwei Arbeiten vor, die die Frage adressieren, ob eine begleitende Antibiotikatherapie erfolgen sollte. In einer Arbeit wurde die</p>
---	--

<p>Welche Faktoren dienen uns als Prädiktoren? Bestehen bei Aufnahme eines steroidrefraktären Patienten eine deutliche CRP-Erhöhung, niedrige Serumalbuminspiegel, Seropositivität für perinukleäre anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper sowie schwere endoskopische Läsionen, dann ist die Wahrscheinlichkeit für ein kurzfristiges Rezidiv oder eine Proktokolektomie hoch^{398, 399}. Für eine Proktokolektomie-freie Remissionserhaltung spricht ein schnelles Ansprechen, mukosale Heilung und Infliximab-Serumspiegel > 2,5 µg/ml in Woche 14. Damit übereinstimmend sprechen niedrige Serumspiegel in Woche 6 (< 2,5 µg/ml) für ein primäres Nichtansprechen⁴⁰⁰. Warum sind die Serumspiegel in den Fällen der schweren Colitis ulcerosa niedrig? Es konnte gezeigt werden, dass hier Infliximab über den Stuhl verloren geht⁴⁰¹. Auch wenn die Induktion in der CONSTRUCT-Studie mit einer Gabe in den Wochen 0, 2 und 6 den Standard darstellt, weist eine kleine retrospektive Studie daraufhin, dass vielleicht ein beschleunigtes Induktionsschema mit einer Reduktion der frühen Proktokolektomie in 50 hospitalisierten Patienten assoziiert ist⁴⁰². Zusätzlich hatten Thiopurin naive Patienten einen besseren Verlauf in Bezug auf Operation⁴⁰³.</p>	<p>Antibiotika-Therapie bei 30 Patienten mit einer Colitis ulcerosa in einem <i>open-label</i> Design untersucht. Die Gabe von Amoxicillin, Tetracyclin und Metronidazol über zwei Wochen schien hier einen Effekt bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa zu haben³⁷⁷. Im Gegensatz dazu zeigte eine frühere randomisierte placebokontrollierte Studie an 39 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa keinen Effekt mit Metronidazol und Tobramycin³⁷⁸. Ciclosporin. Es liegen mittlerweile mehrere Arbeiten vor, die die Wirksamkeit von Ciclosporin in dieser Situation belegen. Historisch war in einer ersten randomisierten und placebokontrollierten Studie, die noch 4 mg/kg KG/Tag intravenös einsetzte eine schnelle Wirksamkeit von Ciclosporin A in der Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa beschrieben worden³⁷⁹. Limitierend ist, dass nur 20 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, wobei 9 von 11 Patienten unter Ciclosporin ansprachen und keine der 9 Patienten in der Placebogruppe ansprach³⁷⁹. Es folgte die randomisierte, doppelt verblindete Studie von d'Haens und Kollegen, die die Frage beantworteten sollte, ob Ciclosporin A eine Alternative zur Kortikosteroidtherapie darstellen kann. Es wurden 30 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa entweder mit 40 mg Methylprednisolon/Tag oder mit 4 mg/kg KG/Tag Ciclosporin A intravenös behandelt. Nach 8 Tagen konnte bei 8/15 Patienten der Methylprednisolongruppe und bei 9/14 Patienten der Ciclosporin A-Gruppe ein Therapieansprechen verzeichnet werden³⁸⁰. Es folgte die Arbeit, die 4 mg/kg KG/Tag mit 2 mg/kg KG/Tag Ciclosporin verglich und keinen Unterschied in Bezug auf das Ansprechen an Tag 8 zeigen konnte³⁸¹. Obwohl nicht alle Patienten beim Studieneinschluss einen steroidrefraktären Verlauf aufwiesen, hat sich die Dosierung 2 mg/kg KG Ciclosporin heute als Standard durchgesetzt. In der Studie wurden die Serumspiegel gemessen und die Ciclosporin-Konzentrationen ggf. angepasst. Die optimalen therapeutischen Serumspiegel sind nicht bekannt, anzustreben sind Spiegel zwischen 250 und 400 ng/ml. Die Dosisanpassung erfolgt über Messungen der Talspiegel. Die beiden aktuellsten und größten Arbeiten unterstreichen diese Ergebnisse. Die</p>
<p>Abwägung Infliximab versus Calcineurininhibitor Die CYSIF-Studie randomisierte 111 Thiopurin-naive Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa (Lichtiger Score > 10) trotz erfolgter fünfjähriger intravenöser Steroidtherapie³⁸². Die Patienten erhielten entweder Ciclosporin (2 mg/kg KG für 8 Tage, Zielspiegel: 150-250 µg/ml; gefolgt von 4 mg/kg KG Ciclosporin oral) oder Infliximab (5 mg/kg KG in den Wochen 0, 2 und 6)³⁸². Alle Patienten, die ein Ansprechen an Tag 8 zeigten, erhielten orales Azathioprin und begannen die Steroide zu reduzieren. Die Studie war angelegt um zu zeigen, dass unter Ciclosporin weniger Therapieversager auftreten. Etwa 85% der Patienten in beiden Gruppen zeigten jedoch an Tag 7 ein Therapieansprechen. Ein Therapieversagen an Tag 98 zeigte sich bei 60% in der Ciclosporin- und bei 54% in der Infliximab-Gruppe (nicht signifikant). Die Proktokolektomie an Tag 98 betrug 18% in der Ciclosporin- und 21% in der Infliximabgruppe (nicht signifikant). Ebenfalls zeigten sich keine Unterschiede bei den</p>	<p>beiden aktuellsten und größten Arbeiten unterstreichen diese Ergebnisse. Die</p>

<p>schweren Nebenwirkungen. Auch die oben bereits diskutierte CONSTRUCT-Studie, die als primäres Ziel hatte zu zeigen, dass Infliximab dem Ciclosporin nicht unterlegen ist, konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen mit Hinblick auf Lebensqualität, Proktokolektomie, Mortalität oder das Auftreten schwerer Infektion zeigen³⁸³. Damit übereinstimmend zeigt eine Metaanalyse, die sechs retrospektive Arbeiten einschloss, vergleichbare Remissionsraten bei Patienten mit einer schweren, steroidrefraktären Colitis ulcerosa, die entweder Ciclosporin oder Infliximab erhielten⁴⁰⁴. Aus ökonomischer Sicht konnten die Zeit und die Kosten des stationären Aufenthaltes gesenkt werden, jedoch stiegen gleichzeitig die gesamten Behandlungskosten an⁴⁰⁵.</p> <p>Damit kann die Frage, welche der beiden Substanzen eingesetzt werden sollte, nicht eindeutig beantwortet werden. Dies stellt eher eine individuelle Entscheidung dar. Bei Patienten mit einem niedrigen Cholesterin und Magnesium-Spiegel sollte Ciclosporin aufgrund des erhöhten Risikos neurologischer Komplikationen eher vermieden werden. Bei Ansprechen auf die Infliximab-Therapie ist der Übergang in die Erhaltungstherapie in der Praxis einfacher. Lange war das Argument lieber Ciclosporin einzusetzen, da, sollte es zur Operation kommen, mit weniger Komplikationen zu rechnen sei⁴⁰⁶. Die Daten beruhen jedoch auf einer kleinen Fallserie und die Daten für Infliximab erlauben derzeit keine eindeutige Aussage, womit hieraus keine sichere Schlussfolgerung gezogen werden kann. Viel entscheidender für das operative Risiko ist die langfristige Einnahme von Steroiden⁴⁰⁷.</p> <p>Die weitere Frage ist, wie medikamentös vorgegangen wird, wenn es nach Steroiden entweder mit Infliximab oder einem Calcineurininhibitor zu einem Therapieversagen kommen sollte. Ist es sinnvoll in dieser Situation die jeweils andere Option zu versuchen? Zunächst ist dies in jedem Fall eine Situation in der man die chirurgischen Optionen ausführlich besprechen und anbieten sollte. Es liegen keine kontrollierten Daten für diese Situation vor, sondern nur Fallserien, die nicht hilfreich sind⁴⁰⁸. Eine Drittlinientherapie sollte daher, wenn überhaupt, spezialisierten Zentren vorbehalten sein. In diesem Fall sollte eine enge Abstimmung mit dem chirurgischen Partner</p>	<p>Studie der französischen Studiengruppe randomisierte 115 Patienten mit steroidrefraktärer Colitis ulcerosa entweder in den Ciclosporinarm (2 mg/kg KG) oder in den Infliximabarm³⁸². Ziel war es zu zeigen, dass Infliximab Ciclosporin nicht unterlegen ist, primärer Endpunkt war daher Therapieversagen an Tag sieben. Die Daten zeigen, dass Ciclosporin nicht wirksamer ist als Infliximab. Die CONSTRUCT-Studie hat bei 135 steroidrefraktären Patienten Ciclosporin (2 mg/kg KG) mit Infliximab verglichen und konnte ebenfalls für Infliximab keine Unterlegenheit nachweisen³⁸³. Die Proktokolektomie in dieser Studie betrug 25% während des stationären Aufenthaltes, 30% innerhalb von drei Monaten und 45% innerhalb des ersten Jahres³⁸³. Diese aktuellen Daten sind in der Metaanalyse von 2005 nicht enthalten, womit die Schlussfolgerung dieser, dass Ciclosporin der Standardtherapie, also Steroiden, nicht überlegen ist, kaum zu halten ist³⁸⁴. Limitierend sind die mit Ciclosporin assoziierten Nebenwirkungen, die den Einsatz im klinischen Alltag einschränken.</p> <p>Fasst man die Daten der verschiedenen kontrollierten und unkontrollierten Studien zusammen, so kann mit dem Einsatz von Ciclosporin zumindest kurzfristig die Proktokolektomie in 76-85% der Patienten verhindert werden^{379-381, 385, 386}. In zwei Arbeiten mit 76 und 142 Patienten, die Ciclosporin erhalten hatten, kam es über sieben Jahre in 58% und 88% zur Proktokolektomie^{387, 388}. Mehrere Arbeiten zeigen, dass der Übergang von Ciclosporin zu einer Thiopurintherapie signifikant das Risiko für eine spätere Proktokolektomie senkt³⁸⁶⁻³⁸⁹. Für andere Medikamente wie z.B. Vedolizumab liegen für diese Situation noch keine Daten vor.</p> <p>Tacrolimus. Die Daten zu <i>Tacrolimus</i> beschränken sich auf wenige Arbeiten. Es liegt eine randomisierte placebokontrollierte Studie vor, die zwei Serumkonzentrationen in der steroidrefraktären Situation verglichen hat (5-10 ng/ml und 10-15 ng/ml). Hier konnte eine dosisabhängige Wirksamkeit nachgewiesen werden, jedoch war die Studie nicht aussagekräftig, um signifikante Unterschiede bei schwerer Colitis ulcerosa zu detektieren. Die</p>
---	---

erfolgen.

Komplikationen

Auf die im akuten Schub vermehrt auftretenden thromboembolischen Ereignisse wurde oben bereits eingegangen, eine prophylaktische Antikoagulation stellt hier den Standard dar^{343, 345}. Die Perforation im akuten Schub, die spontan auftreten kann oder auch die Folge einer endoskopischen Untersuchung darstellt, ist mit einer Mortalität von bis zu 50% assoziiert³²⁵. Eine weitere Komplikation stellt die massive Blutung dar. Von herausragender Bedeutung bei der Behandlung dieser schwer kranken Patienten ist es, nicht den Zeitpunkt zu versäumen, an dem die konventionelle/medikamentöse Therapie versagt und eine chirurgische Therapie (Proktokolektomie) notwendig wird. Mit der zunehmenden Anzahl an Therapiealternativen nimmt die Gefahr der Verzögerung der notwendigen chirurgischen Therapie tendenziell weiter zu. Aus diesem Dilemma ergibt sich, dass Gastroenterologen/Kindergastroenterologen und Chirurgen sehr eng miteinander kooperieren und ständig gemeinsam den Zustand der Patienten und das Ansprechen auf die Therapie beurteilen müssen. Eine intensive Überwachung der Patienten ist hierbei unerlässlich.

Sondersituation refraktäre Proktitis

Die refraktäre Proktitis stellt häufig eine klinische Herausforderung dar. Zunächst müssen die Differentialdiagnosen kritisch überprüft werden (HIV-, Chlamydien-Infektion, Reizdarmsyndrom, anatomische Besonderheit des Beckenbodens (Prolaps), Morbus Crohn, Karzinom). Im zweiten Schritt muss überprüft werden, ob der Patient die verordneten Medikamente auch einnimmt bzw. appliziert und eine verlangsamt Darmmotilität sollte ausgeschlossen werden⁴⁰⁹. Die Therapie erfolgt dann, wie oben für die klassische refraktäre Situation dargestellt, auch wenn kaum Studien exklusiv die Proktitis im Fokus haben. Darüber hinaus liegen kleine Studien vor, die den Einsatz von lokalen Calcineurininhibitoren (als Einlauf oder Suppositorien) favorisieren^{393, 410-413}. Der Einsatz mit Calcineurininhibitoren für diese Indikation kann aktuell nur off-label erfolgen. Desweiteren liegen eine Reihe unkontrollierter Studien vor, die keine allgemeine Schlussfolgerung erlauben. Kritisch bleibt festzuhalten, dass bis zu 10%

Nebenwirkungen traten insbesondere in der Hochdosisgruppe auf³⁹⁰. Die zweite Studie ist ebenfalls eine randomisierte placebokontrollierte Studie über zwei Wochen, die zeigen konnte, dass orales *Tacrolimus* signifikant Placebo bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa Patienten überlegen ist³⁹¹. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine Metaanalyse, die beide Studien einschließt³⁹². Wie die Langzeitprognose in Bezug auf die Operation ist, ist aufgrund der eingeschränkten Patientenzahlen nur schwierig zu beurteilen. Die Proktokolektomie-freien Raten nach 1, 3, 6 und 12 Monaten lagen bei 86%, 84%, 78% und 69%³⁹². Nach 44 Monaten waren 57% der Patienten nicht proktokolektomiert. Verschiedene retrospektive Studien liegen vor³⁹³. In einer Meta-Analyse zeigten sich signifikant höhere klinische Ansprechraten unter Tacrolimus als unter Placebo (RR=4.61, 95%CI 2.09-10.17, p=0.00015). Der Anteil der Patienten ohne zwischenzeitlich erfolgte Proktokolektomie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten war 86%, 84%, 78% und 69%³⁹². In einer offenen Studie an 100 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU wurde die Therapie mit Tacrolimus mit einer anti-TNF-Therapie verglichen, es zeigten sich vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten³⁹⁴. Aus diesen Daten und der klinischen Praxis kann geschlossen werden, dass auch Tacrolimus als Therapiealternative zur konventionellen Steroidtherapie infrage kommt. Ciclosporin und Tacrolimus können für die genannten Indikationen in Deutschland nur off-label eingesetzt werden.

Infliximab. In zwei randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studien (ACT 1 und 2) konnte zunächst generell die Wirksamkeit von Infliximab in der Behandlung der Colitis ulcerosa nachgewiesen werden³⁵⁵. In der ACT-1-Studie wurden 364 Patienten mit mäßig aktiver Colitis ulcerosa, die zuvor nicht auf Kortikosteroide und/oder Immunmodulatoren angesprochen hatte, behandelt. 69% der Patienten, die eine Dosis von 5 mg/kg KG erhielten, zeigten in Woche 8 ein klinisches Ansprechen, in der Gruppe der Patienten, die 10 mg/kg KG erhielten, waren es 61% und in der Placebogruppe 37%, die

der Patienten, die aufgrund einer therapierefraktären Colitis eine Koloproktomie erhalten, nur an einer distalen Colitis leiden.

Remissionsraten lagen bei 38,8% (5 mg/kg KG Infliximab), 32% (10 mg/kg KG Infliximab) und 14,9% (Placebo). Die Gabe von Infliximab kann dann in einer Dosierung von 5 mg/kg KG zu den Zeitpunkten Woche 0, 2 und 6 erfolgen. Eine Fortführung in 8 wöchentlichen Abständen als Erhaltungstherapie sollte sich, bei entsprechender Wirksamkeit, anschließen³⁸⁵. Für die steroidrefraktäre Situation liegt zum einen die doppelblinde, randomisierte Pilotstudie von Järnerot und Kollegen vor, die 45 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa eingeschlossen hat, die zuvor nicht auf die konventionelle Steroidtherapie angesprochen hatten³⁹⁵. Sieben Patienten der Infliximabgruppe und 14 Patienten der Placebogruppe mussten sich innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung einer Proktokolektomie unterziehen (statistisch signifikanter Unterschied). Die Proktokolektomierate in diesem Kollektiv betrug nach drei Jahren 12/24 (50%) Patienten in der Infliximab-Gruppe sowie 16/21 in der Placebo-Gruppe³⁹⁶. In einer retrospektiven Multicenterstudie, mit 211 Patienten mit steroidrefraktärer Colitis, die Infliximab erhielten, betragen die Proktokolektomieraten nach 36%, 41% und 46% nach 1, 3 und 5 Jahren³⁹⁷. Auf die französische Studie sowie die CONSTRUCT-Studie und damit die beiden größten kontrollierten Studie für diese Fragestellung wurde oben bereits eingegangen und gezeigt, dass Infliximab dem Ciclosporin nicht unterlegen ist^{382, 383}. Die Kolektomieraten für die mit Infliximab behandelten Patienten betragen in der CONSTRUCT-Studie 21% während des initialen Krankenhausaufenthaltes, 29% in 3 Monaten und 35% nach 12 Monaten³⁸³.

Welche Faktoren dienen uns als Prädiktoren? Bestehen bei Aufnahme eines steroidrefraktären Patienten eine deutliche CRP-Erhöhung, niedrige Serumalbuminspiegel, Seropositivität für perinukleäre anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper sowie schwere endoskopische Läsionen, dann ist die Wahrscheinlichkeit für ein kurzfristiges Rezidiv oder eine Proktokolektomie hoch^{398, 399}. Für eine Proktokolektomie-freie Remissionserhaltung spricht ein

schnelles Ansprechen, mukosale Heilung und Infliximab-Serumspiegel > 2,5 µg/ml in Woche 14. Damit übereinstimmend sprechen niedrige Serumspiegel in Woche 6 (< 2,5 µg/ml) für ein primäres Nichtansprechen⁴⁰⁰. Warum sind die Serumspiegel in den Fällen der schweren Colitis ulcerosa niedrig? Es konnte gezeigt werden, dass hier Infliximab über den Stuhl verloren geht⁴⁰¹. Auch wenn die Induktion in der CONSTRUCT-Studie mit einer Gabe in den Wochen 0, 2 und 6 den Standard darstellt, weist eine kleine retrospektive Studie daraufhin, dass vielleicht ein beschleunigtes Induktionsschema mit einer Reduktion der frühen Proktokolektomie in 50 hospitalisierten Patienten assoziiert ist⁴⁰². Zusätzlich hatten Thiopurin naive Patienten einen besseren Verlauf in Bezug auf Operation⁴⁰³.

Abwägung Infliximab versus Calcineurininhibitor

Die CYSIF-Studie randomisierte 111 Thiopurin-naive Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa (Lichtiger Score > 10) trotz erfolgter fünfjähriger intravenöser Steroidtherapie³⁸². Die Patienten erhielten entweder Ciclosporin (2 mg/kg KG für 8 Tage, Zielspiegel: 150-250 µg/ml; gefolgt von 4 mg/kg KG Ciclosporin oral) oder Infliximab (5 mg/kg KG in den Wochen 0, 2 und 6)³⁸². Alle Patienten, die ein Ansprechen an Tag 8 zeigten, erhielten orales Azathiopurin und begannen die Steroide zu reduzieren. Die Studie war angelegt um zu zeigen, dass unter Ciclosporin weniger Therapieversager auftreten. Etwa 85% der Patienten in beiden Gruppen zeigten jedoch an Tag 7 ein Therapieansprechen. Ein Therapieversagen an Tag 98 zeigte sich bei 60% in der Ciclosporin- und bei 54% in der Infliximab-Gruppe (nicht signifikant). Die Proktokolektomie an Tag 98 betrug 18% in der Ciclosporin- und 21% in der Infliximabgruppe (nicht signifikant). Ebenfalls zeigten sich keine Unterschiede bei den schweren Nebenwirkungen. Auch die oben bereits diskutierte CONSTRUCT-Studie, die als primäres Ziel hatte zu zeigen, dass Infliximab dem Ciclosporin nicht unterlegen ist, konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen mit Hinblick auf Lebensqualität,

Proktokolektomie, Mortalität oder das Auftreten schwerer Infektion zeigen³⁸³. Damit übereinstimmend zeigt eine Metaanalyse, die sechs retrospektive Arbeiten einschloss, vergleichbare Remissionsraten bei Patienten mit einer schweren, steroidrefraktären Colitis ulcerosa, die entweder Ciclosporin oder Infliximab erhielten⁴⁰⁴. Aus ökonomischer Sicht konnten die Zeit und die Kosten des stationären Aufenthaltes gesenkt werden, jedoch stiegen gleichzeitig die gesamten Behandlungskosten an⁴⁰⁵.

Damit kann die Frage, welche der beiden Substanzen eingesetzt werden sollte, nicht eindeutig beantwortet werden. Dies stellt eher eine individuelle Entscheidung dar. Bei Patienten mit einem niedrigen Cholesterin und Magnesium-Spiegel sollte Ciclosporin aufgrund des erhöhten Risikos neurologischer Komplikationen eher vermieden werden. Bei Ansprechen auf die Infliximab-Therapie ist der Übergang in die Erhaltungstherapie in der Praxis einfacher. Lange war das Argument lieber Ciclosporin einzusetzen, da, sollte es zur Operation kommen, mit weniger Komplikationen zu rechnen sei⁴⁰⁶. Die Daten beruhen jedoch auf einer kleinen Fallserie und die Daten für Infliximab erlauben derzeit keine eindeutige Aussage, womit hieraus keine sichere Schlussfolgerung gezogen werden kann. Viel entscheidender für das operative Risiko ist die langfristige Einnahme von Steroiden⁴⁰⁷.

Die weitere Frage ist, wie medikamentös vorgegangen wird, wenn es nach Steroiden entweder mit Infliximab oder einem Calcineurininhibitor zu einem Therapieversagen kommen sollte. Ist es sinnvoll in dieser Situation die jeweils andere Option zu versuchen? Zunächst ist dies in jedem Fall eine Situation in der man die chirurgischen Optionen ausführlich besprechen und anbieten sollte. Es liegen keine kontrollierten Daten für diese Situation vor, sondern nur Fallserien, die nicht hilfreich sind⁴⁰⁸. Eine Drittlinientherapie sollte daher, wenn überhaupt, spezialisierten Zentren vorbehalten sein. In diesem Fall sollte eine enge Abstimmung mit dem chirurgischen Partner erfolgen.

Komplikationen

Auf die im akuten Schub vermehrt auftretenden thromboembolischen Ereignisse wurde oben bereits eingegangen, eine prophylaktische Antikoagulation stellt hier den Standard dar^{343, 345}. Die Perforation im akuten Schub, die spontan auftreten kann oder auch die Folge einer endoskopischen Untersuchung darstellt, ist mit einer Mortalität von bis zu 50% assoziiert³²⁵. Eine weitere Komplikation stellt die massive Blutung dar. Von herausragender Bedeutung bei der Behandlung dieser schwer kranken Patienten ist es, nicht den Zeitpunkt zu versäumen, an dem die konventionelle/medikamentöse Therapie versagt und eine chirurgische Therapie (Proktokolektomie) notwendig wird. Mit der zunehmenden Anzahl an Therapiealternativen nimmt die Gefahr der Verzögerung der notwendigen chirurgischen Therapie tendenziell weiter zu. Aus diesem Dilemma ergibt sich, dass Gastroenterologen/Kindergastroenterologen und Chirurgen sehr eng miteinander kooperieren und ständig gemeinsam den Zustand der Patienten und das Ansprechen auf die Therapie beurteilen müssen. Eine intensive Überwachung der Patienten ist hierbei unerlässlich.

Sondersituation refraktäre Proktitis

Die refraktäre Proktitis stellt häufig eine klinische Herausforderung dar. Zunächst müssen die Differentialdiagnosen kritisch überprüft werden (HIV-, Chlamydien-Infektion, Reizdarmsyndrom, anatomische Besonderheit des Beckenbodens (Prolaps), Morbus Crohn, Karzinom). Im zweiten Schritt muss überprüft werden, ob der Patient die verordneten Medikamente auch einnimmt bzw. appliziert und eine verlangsamt Darmmotilität sollte ausgeschlossen werden⁴⁰⁹. Die Therapie erfolgt dann, wie oben für die klassische refraktäre Situation dargestellt, auch wenn kaum Studien exklusiv die Proktitis im Fokus haben. Darüber hinaus liegen kleine Studien vor, die den Einsatz von lokalen Calcineurininhibitoren (als Einlauf oder Suppositorien) favorisieren^{393, 410-413}. Der Einsatz mit Calcineurininhibitoren für diese Indikation kann aktuell nur off-

<p>label erfolgen. Desweiteren liegen eine Reihe unkontrollierter Studien vor, die keine allgemeine Schlussfolgerung erlauben. Kritisch bleibt festzuhalten, dass bis zu 10% der Patienten, die aufgrund einer therapieresistenten Colitis eine Kolektomie erhalten, nur an einer distalen Colitis leiden.</p>	
<p>Empfehlung 3.29</p> <p>Nach Ansprechen auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren kann eine remissionshaltende Therapie erfolgen (Evidenzgrad 2). Empfehlungsgrad B, Konsens</p> <p>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</p> <p>Bei Ansprechen auf eine Therapie mit Infliximab sollte diese Therapie zur Remissionserhaltung fortgesetzt werden (Evidenzgrad 1). Empfehlungsgrad B, Konsens</p> <p>Hintergrund</p> <p>Aufgrund der hohen Kolektomierate bei Patienten, die wegen eines steroidrefraktären Verlaufs eine Therapie mit Cyclosporin oder Tacrolimus erhielten, empfiehlt sich selbst bei 5-ASA naiven Patienten die Durchführung einer remissionserhaltenden Therapie^{379, 386, 414, 415}. Da Calcineurininhibitoren aufgrund der Nebenwirkungsraten nach spätestens 6 Monaten abgesetzt werden sollten, sollten zur Remissionserhaltung andere Substanzen, wie beispielsweise Thiopurine eingesetzt werden. Retrospektive Analysen</p>	<p>Empfehlung 3.29</p> <p>Nach Ansprechen auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren kann eine remissionshaltende Therapie mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 3), Ozanimod (Evidenzgrad 5), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 5), Infliximab (Evidenzgrad 3), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 3), Ustekinumab (Evidenzgrad 5) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 4) eingeleitet werden.* Empfehlungsgrad 0, Konsens</p> <p>Bei Ansprechen auf eine Therapie mit Infliximab sollte diese Therapie zur Remissionserhaltung fortgesetzt werden (Evidenzgrad 1). Empfehlungsgrad B, Konsens</p> <p>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz</p> <p>Hintergrund</p> <p>Aufgrund der hohen Kolektomierate bei Patienten, die wegen eines steroidrefraktären Verlaufs eine Therapie mit Cyclosporin oder Tacrolimus erhielten, empfiehlt sich selbst bei 5-ASA naiven Patienten die Durchführung einer remissionserhaltenden Therapie^{379, 386, 414, 415}. Da Calcineurininhibitoren aufgrund der Nebenwirkungsraten nach spätestens 6 Monaten abgesetzt werden sollten, sollten zur Remissionserhaltung andere Substanzen, wie beispielsweise Thiopurine eingesetzt werden. Retrospektive Analysen belegen, dass Thiopurine das Risiko einer Kolektomie nach Induktion mit Cyclosporin reduzieren^{388, 415}. Insbesondere bei thiopurinnaiven Patienten empfiehlt sich ein überlappender Therapiebeginn mit Thiopurinen sobald ein Ansprechen bzw. eine</p>

<p>Remission mit einem Calcineurininhibitor erreicht wurde. Nach einer intravenösen Remissionsinduktion mit Ciclosporin kann eine überbrückende Therapie mit oralem CsA bis zur Erreichung des therapeutischen Effektes von Azathioprin durchgeführt werden.</p> <p>Neuerdings wird bei Patienten, die einen azathioprinrefraktären Verlauf aufweisen, nach erfolgreicher Remissionsinduktion mit Calcineurininhibitoren auch eine Erhaltungstherapie mit Vedolizumab vorgeschlagen⁴¹⁶. Die remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern nach entsprechender Remissionsinduktion wird unter der Empfehlung 3.33 ausführlich diskutiert.</p> <p>Die remissionserhaltende Therapie mit <i>Tofacitinib</i> wurde in der OCTAVE Sustain Studie untersucht³⁵⁹. Hier wurden Patienten aus der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie mit Ansprechen auf Tofacitinib eingeschlossen. Die Remissionsrate betrug 34,3% zu Woche 52 bei Patienten in der 5 mg Gruppe und 40,6% in der 10 mg-Gruppe versus 11,1% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$ für beide Vergleiche mit Placebo). Studien zur Sicherheit von Tofacitinib in der Langzeittherapie zeigen vergleichbare Nebenwirkungen zwischen Tofacitinib und Placebo mit Ausnahme einer numerischen Erhöhung der Rate an Herpes Zoster Infektionen bei den Patienten, die 5 mg Tofacitinib zweimal täglich erhielt (IR, 2,1; 95% CI, 0,4-6,0) und statistisch höher bei den Patienten, die 10 mg zweimal täglich erhielt (IR, 6,6; 95% CI, 3,2-12,2) im Vergleich zu Placebo (IR, 1,0; 95% CI, 0,0-5,4)⁴¹⁷.</p> <p>Die STIKO empfiehlt daher eine Immunisierung mit dem neuen Herpes zoster Totimpfstoff (Shingrix®) bei CU-Patienten ab einem Alter von 50 Jahren.</p> <p>In einem Rote-Hand Brief wurde darauf hingewiesen, dass in einer derzeit laufenden klinischen Prüfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die Tofacitinib 10 mg zweimal täglich erhielten, ein erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Gesamtmortalität beobachtet wurde. Die Studie umfasste Patienten mit RA im Alter ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Bei dieser klinischen Prüfung war die Gesamtinzidenz von Lungenembolie im Studienarm mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich im Vergleich zum Kontrollarm der Studie um das Fünffache erhöht. Patienten, die Tofacitinib erhalten, sollten daher ungeachtet des</p>	<p>belegen, dass Thiopurine das Risiko einer Kolektomie nach Induktion mit Ciclosporin reduzieren^{388, 415}. Insbesondere bei thiopurinnaiven Patienten empfiehlt sich ein überlappender Therapiebeginn mit Thiopurinen sobald ein Ansprechen bzw. eine Remission mit einem Calcineurininhibitor erreicht wurde. Nach einer intravenösen Remissionsinduktion mit Ciclosporin kann eine überbrückende Therapie mit oralem CsA bis zur Erreichung des therapeutischen Effektes von Azathioprin durchgeführt werden.</p> <p>Neuerdings wird bei Patienten, die einen azathioprinrefraktären Verlauf aufweisen, nach erfolgreicher Remissionsinduktion mit Calcineurininhibitoren auch eine Erhaltungstherapie mit Vedolizumab vorgeschlagen⁴¹⁶. Die remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern nach entsprechender Remissionsinduktion wird unter der Empfehlung 3.33 ausführlich diskutiert.</p> <p>Die remissionserhaltende Therapie mit <i>Tofacitinib</i> wurde in der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie mit Ansprechen auf Tofacitinib eingeschlossen. Die Remissionsrate betrug 34,3% zu Woche 52 bei Patienten in der 5 mg Gruppe und 40,6% in der 10 mg-Gruppe versus 11,1% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$ für beide Vergleiche mit Placebo). Studien zur Sicherheit von Tofacitinib in der Langzeittherapie zeigen vergleichbare Nebenwirkungen zwischen Tofacitinib und Placebo mit Ausnahme einer numerischen Erhöhung der Rate an Herpes Zoster Infektionen bei den Patienten, die 5 mg Tofacitinib zweimal täglich erhielt (IR, 2,1; 95% CI, 0,4-6,0) und statistisch höher bei den Patienten, die 10 mg zweimal täglich erhielt (IR, 6,6; 95% CI, 3,2-12,2) im Vergleich zu Placebo (IR, 1,0; 95% CI, 0,0-5,4)⁴¹⁷.</p> <p>Die Sicherheitsaspekte zur Anwendung von JAKi bei Colitis ulcerosa werden ausführlich unter 3.26-3.28 diskutiert.</p> <p>Die Wirksamkeit von <i>Ustekinumab</i> in der Erhaltungstherapie wurde in den UNIFI-Studien untersucht³⁶⁶. Bei den Patienten, die in der Induktionsphase auf die Therapie mit Ustekinumab ansprachen und in die Erhaltungstherapie eingeschlossen wurden, konnte in Woche 52 (Woche 44 der Therapiephase)</p>
--	---

jeweiligen Anwendungsgebiets auf Zeichen und Symptome von Lungenembolie überwacht werden. Verschreibende Ärzte sollten die in der Fachinformation für Tofacitinib empfohlene Dosis der Erhaltungstherapie beachten, die für das Anwendungsgebiet CU zweimal täglich 5 mg beträgt sowie weitere Sicherheitsempfehlungen der EMA, die unter

[https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-xeljanz-while-ema-](https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-xeljanz-while-ema-reviews-risk-blood-clots-lungs)

[reviews-risk-blood-clots-lungs](https://www.ema.europa.eu/en/news/reviews-risk-blood-clots-lungs) abrufbar sind. Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib wird für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit CU und bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative. Patienten über 65 Jahre haben ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von Infektionen. Bei Patienten, die älter als 65 Jahre alt sind, sollte Tofacitinib laut Fachinformation nicht bzw. nur bei Fehlen anderer möglicher Therapieoptionen eingesetzt werden.

Die Wirksamkeit von *Ustekinumab* in der Erhaltungstherapie wurde in den UNIFI-Studien untersucht³⁶⁶. Bei den Patienten, die in der Induktionsphase auf die Therapie mit *Ustekinumab* ansprachen und in die Erhaltungstherapie eingeschlossen wurden, konnte in Woche 52 (Woche 44 der Therapiephase) bei den Patienten, die alle 12 Wochen oder alle 8 Wochen 90 mg *Ustekinumab* s.c. erhalten hatten, häufiger eine klinische Remission gezeigt werden als bei den Placebopatienten (38,4% bzw. 43,8% vs. 24,0%; $p=0,002$ bzw. $p<0,001$). In beiden *Ustekinumab*gruppen waren die Ergebnisse hinsichtlich der sekundären Endpunkte (klinisches Ansprechen, endoskopische Heilung, kortikosteroidfreie klinische Remission und gesundheitsbezogene Lebensqualitätswerte) signifikant besser als in der Placebogruppe.

Maligne Tumoren wurden in UNIFI bei 7 Patienten in der *Ustekinumab*-Gruppe festgestellt (davon 3 Patienten mit „Nicht-Melanom“ Hautkrebs) und nur bei einem Patienten in der Placebogruppe. Diese potentielle Assoziation muss weiter beobachtet

bei den Patienten, die alle 12 Wochen oder alle 8 Wochen 90 mg *Ustekinumab* s.c. erhalten hatten, häufiger eine klinische Remission gezeigt werden als bei den Placebopatienten (38,4% bzw. 43,8% vs. 24,0%; $p=0,002$ bzw. $p<0,001$). In beiden *Ustekinumab*gruppen waren die Ergebnisse hinsichtlich der sekundären Endpunkte (klinisches Ansprechen, endoskopische Heilung, kortikosteroidfreie klinische Remission und gesundheitsbezogene Lebensqualitätswerte) signifikant besser als in der Placebogruppe.

Maligne Tumoren wurden in UNIFI bei 7 Patienten in der *Ustekinumab*-Gruppe festgestellt (davon 3 Patienten mit „Nicht-Melanom“ Hautkrebs) und nur bei einem Patienten in der Placebogruppe. Diese potentielle Assoziation muss weiter beobachtet werden. Mutmaßlich opportunistische Infektionen wurden bei 4 Patienten in der *Ustekinumab*-Gruppe festgestellt. Auch diese potentielle Nebenwirkung, die sich in der bisherigen klinischen Anwendung bei Patienten mit Morbus Crohn nicht gezeigt hat, muß bei CU weiter beobachtet werden.

Daten zur remissionserhaltenden Therapie mit *Mirikizumab* nach Remissionsinduktion mit einem Calcineurin-Inhibitor liegen nicht vor. Da die Wirksamkeit von *Mirikizumab* in der remissionserhaltenden Therapie in der LUCENT-2 Studie bereits gezeigt werden konnte, kann man nach Ansicht der Konsensussteilnehmer in Analogie *Mirikizumab* als Erhaltungstherapie auch in dieser Situation anwenden.

Grundsätzlich sind auch *Ozanimod*, *Filgotinib* und *Upadacitinib* als neu zugelassene Substanzen im Rahmen der Remissionserhaltung untersucht und für wirksam befunden worden^{367, 368}. Die Wirksamkeit für die Remissionserhaltung wurde jedoch nur nach jeweiliger Remissionsinduktion mit dem jeweiligen Substanzen systematisch untersucht. Daten zur Wirksamkeit in der Remissionserhaltung nach Remissionsinduktion mit

Ciclosporin oder *Tacrolimus* liegen nicht vor. Analog zu den anderen Immunsuppressiva und Biologika kann jedoch nach Ansicht der Konsensussteilnehmer im Einzelfall auch eine remissionserhaltende Therapie mit diesen Substanzen in Erwägung gezogen werden.

<p>werden. Mutmaßlich opportunistische Infektionen wurden bei 4 Patienten in der Ustekinumab-Gruppe festgestellt. Auch diese potentielle Nebenwirkung, die sich in der bisherigen klinischen Anwendung bei Patienten mit Morbus Crohn nicht gezeigt hat, muß bei CU weiter beobachtet werden.</p> <p>Grundsätzlich sind auch Ozanimod und Filgotinib als neu zugelassene Substanzen im Rahmen der Remissionserhaltung untersucht und für wirksam befunden worden ^{361, 368}. Die Wirksamkeit für die Remissionserhaltung wurde jedoch nur nach jeweiliger Remissionsinduktion mit Ozanimod oder mit Filgotinib untersucht. Daten zur Wirksamkeit in der Remissionserhaltung nach Remissionsinduktion mit Ciclosporin oder Tacrolimus liegen nicht vor. Analog zu den anderen Immunsuppressiva und Biologika kann jedoch nach Ansicht der Konsensusteilnehmer im Einzelfall auch eine remissionserhaltende Therapie mit diesen Substanzen in Erwägung gezogen werden.</p>	
<p>Empfehlung 3.30</p> <p>Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (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*.</p> <p>Empfehlungsgrad B, starker Konsens</p> <p>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz</p> <p>Hintergrund</p> <p>Die Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib), Ozanimod, Thiopurinen, TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Vedolizumab und Ustekinumab bei der steroidabhängigen Verlaufsform einer Colitis ulcerosa wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine generelle Priorisierung bezüglich des klinischen Einsatzes verschiedener Therapeutika bei Steroidabhängigkeit kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden (s. auch Kommentar zu Empfehlung 3.26).</p>	<p>Empfehlung 3.30</p> <p>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*.</p> <p>Empfehlungsgrad B, starker Konsens</p> <p>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz</p> <p>Hintergrund</p> <p>Die Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), Mirikizumab, Ozanimod, Thiopurinen, TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Vedolizumab und Ustekinumab bei der</p>

<p>Bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa ist Azathioprin signifikant wirksamer als 5-ASA zur Induktion einer klinischen und endoskopischen Remission. In einer open-Label-Studie wurden 72 Patienten zwischen einer Therapie mit Azathioprin 2 mg/kg/d und oralem 5-ASA 3.2 g/d ergänzend zu einer Steroidtherapie mit 40 mg/d Prednisolon randomisiert⁴¹⁸. 53% der Patienten unter Azathioprin erreichten eine steroidfreie klinische und endoskopische Remission nach 6 Monaten, verglichen mit 21% der mit 5-ASA behandelten Patienten. In einer open-Label Kohortenstudie mit 42 Patienten unter Azathioprintherapie ergaben sich steroidfreie Remissionsraten von 55%, 52% und 45% nach 12, 23 und 36 Monaten⁴¹⁹. Aus diesen Studien lässt sich eine effektive Wirkung von Thiopurinen bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa ableiten. Steroidfreie Remission war ein sekundärer Endpunkt der großen klinischen anti-TNF-Studien. Eine klare Differenzierung zwischen steroidabhängigem und steroidrefraktärem Verlauf wurde in keiner dieser Studien durchgeführt. Es liegen lediglich Daten dazu vor, wie hoch der Anteil der Patienten war, die unter dieser Therapie Steroide erhielten. Bezüglich <i>Infliximab</i> untersuchten die 2 Studien 364 Patienten mit endoskopisch gesicherter Colitis ulcerosa, bei denen trotz Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen (ACT-1) und Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen und/oder 5-ASA (ACT-2) eine mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität vorlag. Alle Patienten waren anti-TNF-naiv und wurden zwischen Placebo und <i>Infliximab</i> randomisiert. 56% der Patienten nahmen bei Studieneinschluss Kortikosteroide, 38% mit einer Äquivalenzdosis von mindestens 20 mg/d Prednisolon. Von den Patienten, welche zur Baseline Steroide einnahmen, erreichten unter <i>Infliximab</i> 21.5% eine steroidfreie Remission zur Woche 30, unter Placebo 7,2% ($p=0,007$)³⁵⁵.</p> <p>Die ULTRA 2 Studie untersuchte die Wirkung von <i>Adalimumab</i> bei 494 Patienten mit endoskopisch gesicherter Colitis ulcerosa mit mittelstarker bis starker Krankheitsaktivität trotz Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen. Die Patienten wurden zwischen Placebo und einer Therapie mit 160 mg <i>Adalimumab</i> an Woche 0, 80 mg an Woche 2 und dann 40 mg zweiwöchentlich randomisiert³⁵⁶. 59% der Patienten nahmen zur Baseline Steroide, 40% waren im Vorfeld TNF-Versager,</p>	<p>steroidabhängigen Verlaufsform einer Colitis ulcerosa wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine generelle Priorisierung bezüglich des klinischen Einsatzes verschiedener Therapeutika bei Steroidabhängigkeit kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden (s. auch Kommentar zu Empfehlung 3.26). Bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa ist Azathioprin signifikant wirksamer als 5-ASA zur Induktion einer klinischen und endoskopischen Remission. In einer open-Label-Studie wurden 72 Patienten zwischen einer Therapie mit Azathioprin 2 mg/kg/d und oralem 5-ASA 3.2 g/d ergänzend zu einer Steroidtherapie mit 40 mg/d Prednisolon randomisiert⁴¹⁸. 53% der Patienten unter Azathioprin erreichten eine steroidfreie klinische und endoskopische Remission nach 6 Monaten, verglichen mit 21% der mit 5-ASA behandelten Patienten. In einer Open-Label Kohortenstudie mit 42 Patienten unter Azathioprintherapie ergaben sich steroidfreie Remissionsraten von 55%, 52% und 45% nach 12, 23 und 36 Monaten⁴¹⁹. Aus diesen Studien lässt sich eine effektive Wirkung von Thiopurinen bei Patienten mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa ableiten.</p> <p>Steroidfreie Remission war ein sekundärer Endpunkt der großen klinischen anti-TNF-Studien. Eine klare Differenzierung zwischen steroidabhängigem und steroidrefraktärem Verlauf wurde in keiner dieser Studien durchgeführt. Es liegen lediglich Daten dazu vor, wie hoch der Anteil der Patienten war, die unter dieser Therapie Steroide erhielten. Bezüglich <i>Infliximab</i> untersuchten die ACT-1 und die ACT-2 Studien 364 Patienten mit endoskopisch gesicherter Colitis ulcerosa, bei denen trotz Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen (ACT-1) und Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen und/oder 5-ASA (ACT-2) eine mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität vorlag. Alle Patienten waren anti-TNF-naiv und wurden zwischen Placebo und <i>Infliximab</i> randomisiert. 56% der Patienten nahmen bei Studieneinschluss Kortikosteroide, 38% mit einer Äquivalenzdosis von mindestens 20 mg/d Prednisolon. Von den Patienten, welche zur Baseline Steroide einnahmen,</p>
---	--

<p>31% der Patienten waren zur Woche 16 steroidfrei, aber nur 16% unter Placebo ($p < 0,05$). Zur Woche 52 waren unter Adalimumab 13,3% der Patienten, die unter Steroiden in die Studie eingeschlossen wurden, in steroidfreier Remission, unter Placebo nur 5,7% ($p = 0,035$).</p> <p>Die Wirksamkeit von <i>Golimumab</i> bei Patienten, bei denen trotz Therapie mit Steroiden oder 5-ASA oder Thiopurinen eine mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa vorlag, wurde in den PURSUIT-Studien belegt^{357, 358}. Alle Studienteilnehmer waren anti-TNF-naiv. In diesen Studien war die Induktionsphase von der Remissionserhaltungsphase getrennt. Das klinische Ansprechen lag zu Woche 6 bei 51,0% bei Patienten, die mit 200 mg und dann 100 mg Golimumab behandelt worden waren bzw. 5,9% bei Patienten, die mit 400 mg und dann 200 mg behandelt worden waren³⁵⁷. In der PURSUIT-M-Studie wurden 464 Patienten, welche in der Induktionsphase ein Ansprechen gezeigt hatten, erneut zur Erhaltungstherapie mit Golimumab oder Placebo randomisiert. In der Subgruppe der Patienten, welche zur Baseline Steroide einnahmen, waren zur Woche 54 34,4% unter Golimumab in steroidfreier Remission, unter Placebo 20,7% ($p=0,024$)³⁵⁸.</p> <p>Die genannten TNF-Antikörper sind wirksamer als Placebo in der Induktion und dem Erhalt einer steroidfreien Remission bei Patienten unter Steroidtherapie zur Baseline. Die Frage des Nutzens einer Kombinationstherapie von Infliximab mit Azathioprin im Vergleich mit Infliximab allein bzw. Azathioprin allein wurde in der UC-SUCCESS Studie an Biologika-naiven und mehrheitlich Thiopurin-naiven Patienten untersucht⁴²⁰. In dieser randomisiert kontrollierten Studie stellte sich die Kombinationstherapie von Infliximab und Azathioprin wirksamer als die Monotherapien dar; unter der kombinierten Therapie erreichten 39,7% der Patienten an Woche 16 eine steroidfreie Remission, unter Infliximab 22,1% und unter Azathioprin 23,7% ($p=0,032$).</p> <p>Entsprechende Daten einer Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Colitis ulcerosa liegen für Adalimumab und Golimumab nicht vor. Für diese Substanzen gibt es lediglich Hinweise auf eine Reduktion einer Autoantikörperbildung durch eine Ko-Immunsuppression. Ein Beleg dafür, dass dies jedoch auch die Wirksamkeit verbessert, steht noch aus.</p>	<p>erreichten unter Infliximab 21,5% eine steroidfreie Remission zur Woche 30, unter Placebo 7,2% ($p=0,007$)³⁵⁵.</p> <p>Die ULTRA 2 Studie untersuchte die Wirkung von <i>Adalimumab</i> bei 494 Patienten mit endoskopisch gesicherter Colitis ulcerosa mit mittelstarker bis starker Krankheitsaktivität trotz Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen. Die Patienten wurden zwischen Placebo und einer Therapie mit 160 mg Adalimumab an Woche 0, 80 mg an Woche 2 und dann 40 mg zweiwöchentlich randomisiert³⁵⁶. 59% der Patienten nahmen zur Baseline Steroide, 40% waren im Vorfeld TNF-Versager, 31% der Patienten waren zur Woche 16 steroidfrei, aber nur 16% unter Placebo ($p < 0,05$). Zur Woche 52 waren unter Adalimumab 13,3% der Patienten, die unter Steroiden in die Studie eingeschlossen wurden, in steroidfreier Remission, unter Placebo nur 5,7% ($p = 0,035$).</p> <p>Die Wirksamkeit von <i>Golimumab</i> bei Patienten, bei denen trotz Therapie mit Steroiden oder 5-ASA oder Thiopurinen eine mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa vorlag, wurde in den PURSUIT-Studien belegt^{357, 358}. Alle Studienteilnehmer waren anti-TNF-naiv. In diesen Studien war die Induktionsphase von der Remissionserhaltungsphase getrennt. Das klinische Ansprechen lag zu Woche 6 bei 51,0% bei Patienten, die mit 200 mg und dann 100 mg Golimumab behandelt worden waren bzw. 5,9% bei Patienten, die mit 400 mg und dann 200 mg behandelt worden waren³⁵⁷. In der PURSUIT-M-Studie wurden 464 Patienten, welche in der Induktionsphase ein Ansprechen gezeigt hatten, erneut zur Erhaltungstherapie mit Golimumab oder Placebo randomisiert. In der Subgruppe der Patienten, welche zur Baseline Steroide einnahmen, waren zur Woche 54 34,4% unter Golimumab in steroidfreier Remission, unter Placebo 20,7% ($p=0,024$)³⁵⁸.</p> <p>Die genannten TNF-Antikörper sind wirksamer als Placebo in der Induktion und dem Erhalt einer steroidfreien Remission bei Patienten unter Steroidtherapie zur Baseline.</p>
---	--

<p>Die Frage des Nutzens einer Kombinationstherapie von Infliximab mit Azathioprin im Vergleich mit Infliximab allein bzw. Azathioprin allein wurde in der UC-SUCCESS Studie an Biologika-naiven und mehrheitlich Thiopurin-naiven Patienten untersucht⁴²⁰. In dieser randomisiert kontrollierten Studie stellte sich die Kombinationstherapie von Infliximab und Azathioprin wirksamer als die Monotherapie dar; unter der kombinierten Therapie erreichten 39,7% der Patienten an Woche 16 eine steroidfreie Remission, unter Infliximab 22,1% und unter Azathioprin 23,7% (p=0,032).</p> <p>Entsprechende Daten einer Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Colitis ulcerosa liegen für Adalimumab und Golimumab nicht vor. Für diese Substanzen gibt es lediglich Hinweise auf eine Reduktion einer Autoantikörperbildung durch eine Ko-Immunsuppression. Ein Beleg dafür, dass dies jedoch auch die Wirksamkeit verbessert, steht noch aus.</p> <p>TNF-Antikörper wurden bisher nie in direkten Vergleichsstudien gegeneinander getestet. In zwei Netzwerk-Metaanalysen erwies sich jedoch zumindest bei Biologika-naiven CU-Patienten die Therapie mit Infliximab am effektivsten, gefolgt von Golimumab und Adalimumab^{421, 422}. Dies sollte bei der Wahl der Therapie mitberücksichtigt werden.</p> <p>Steroidfreie Remission war ebenso ein sekundärer Endpunkt bei der GEMINI-1 Studie. Bei dieser Studie zur Wirkung von Vedolizumab bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa erfolgte eine randomisierte Induktionsphase mit 374 Patienten. Die Responder an Woche 6 wurden dann zwischen Vedolizumab oder Placebo für die Erhaltungstherapie erneut randomisiert⁴²³. In einem weiteren Induktionsarm wurden Patienten, die auf Vedolizumab angesprochen hatten, für die Remissionserhaltung zwischen Vedolizumab und Placebo randomisiert. Die Studienteilnehmer waren refraktär auf Steroide und/oder Thiopurine oder eine anti-TNF-Therapie. 53,7% der Patienten der GEMINI-1 Studie standen unter einer Steroidtherapie zum Studieneinschluss, 48% waren Versager einer anti-TNF-Therapie. Von den Patienten unter Steroidtherapie bei Studieneinschluss, Induktionstherapie angesprochen hatten, waren 38,5% der auf eine Remissionserhaltung mit Vedolizumab randomisierten Patienten an Woche 52 in steroidfreier Remission, verglichen mit 13,9% unter Placebo (p < 0,001). Die Effektivität der Therapie mit Vedolizumab war sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie unabhängig von einer Begleittherapie mit Steroiden oder Immunsuppressiva und ebenso unabhängig von einer vorangegangenen anti-TNF-Therapie.</p> <p>Eine kürzlich durchgeführte randomisierte Vergleichsstudie zum Einsatz zweier Biologika (VARSITY-Studie) nach Versagen der konventionellen Therapie zeigte unter Vedolizumab bei 31,3% der CU Patienten eine Remission im Vergleich zu 22,5% unter Adalimumab (p=0,0061) (primärer Endpunkt in Woche 52)⁴²⁴. Der Vorteil von Vedolizumab im Therapieansprechen gegenüber Adalimumab zeigte sich bereits 6 - 14 Wochen nach Therapiebeginn. Der Vorteil von Vedolizumab gegenüber Adalimumab konnte bereits zuvor in zwei Netzwerk-Metaanalysen gezeigt werden^{421, 422}. Die</p>	<p>TNF-Antikörper wurden bisher nie in direkten Vergleichsstudien gegeneinander getestet. In zwei Netzwerk-Metaanalysen erwies sich jedoch zumindest bei Biologika-naiven CU-Patienten die Therapie mit Infliximab am effektivsten, gefolgt von Golimumab und Adalimumab^{421, 422}. Dies sollte bei der Wahl der Therapie mitberücksichtigt werden.</p> <p>Steroidfreie Remission war ebenso ein sekundärer Endpunkt bei der GEMINI-1 Studie. Bei dieser Studie zur Wirkung von Vedolizumab bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa erfolgte eine randomisierte Induktionsphase mit 374 Patienten. Die Responder an Woche 6 wurden dann zwischen Vedolizumab oder Placebo für die Erhaltungstherapie erneut randomisiert⁴²³. In einem weiteren Induktionsarm wurden Patienten, aus einer open-label-Kohorte, die auf Vedolizumab angesprochen hatten, für die Remissionserhaltung zwischen Vedolizumab und Placebo randomisiert. Die Studienteilnehmer waren refraktär auf Steroide und/oder Thiopurine oder eine anti-TNF-Therapie. 53,7% der Patienten der GEMINI-1 Studie standen unter einer Steroidtherapie zum Studieneinschluss, 48% waren Versager einer anti-TNF-Therapie. Von den Patienten unter Steroidtherapie bei Studieneinschluss,</p>
--	---

<p>beschriebenen Vorteile gelten nicht nur für Patienten mit Steroidabhängigkeit, sondern auch für Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf mit mittelschwerer bis schwerer Entzündungsaktivität (s. Empfehlung 3.26). Dies sollte bei der Wahl der Therapie mitberücksichtigt werden.</p> <p>Der mögliche Einsatz von <i>Tofacitinib</i> bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa beruht auf den Ergebnissen der OCTAVE-Studien, die einschließlich möglicher Sicherheitsaspekte unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 detaillierter diskutiert werden. Unter den mehr als 70% Patienten in alle drei OCTAVE Studien, die ein Therapieversagen auf Steroide aufwiesen, waren auch viele Patienten mit einem steroidabhängigen Verlauf. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden in allen drei Studien noch mehr als 45% der Patienten mit Steroiden behandelt, die exakte Zahl an steroidabhängigen Patienten wurde jedoch nicht spezifiziert³⁵⁹. <i>Methotrexat</i> (MTX) wurde kürzlich in einer multizentrischen Studie an 111 Patienten mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa untersucht⁴²⁵. Der primäre Endpunkt mit einer steroidfreien Remission in Woche 16 bei 31,7% der Patienten unter MTX im Vergleich zu 19,6% (p=0,15) unter Placebo wurde nicht erreicht. Der sekundäre Endpunkt mit dem Anteil der Patienten mit steroidfreier klinischer Remission in Woche 16 lag unter MTX bei 41,7% und unter Placebo bei 23,5% (p=0,04). Wenngleich ein klarer Trend bezüglich eines Therapieansprechens erkennbar ist, kann aufgrund der aktuellen Datenlage keine generelle Empfehlung zum Einsatz von <i>Methotrexat</i> bei Colitis ulcerosa ausgesprochen werden.</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von <i>Ustekinumab</i> bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa wurde bereits unter der Empfehlung 3.26-3.29 ausführlich diskutiert. Etwa die Hälfte der in UNIFI eingeschlossenen Patienten wurde zu Beginn der Therapie mit Corticosteroiden behandelt³⁶⁶.</p> <p>Die Wirksamkeit von <i>Ozanimod</i> wurde in der True-North Studie untersucht (s. auch Kommentar zu 3.26)³⁶⁸. In diese Studie wurden auch Patienten mit steroidabhängigem Verlauf eingeschlossen.</p> <p>Die Wirksamkeit von <i>Filgotinib</i> bei Patienten mit steroidabhängigem Verlauf einer Colitis ulcerosa wurde in der Selection-Studie untersucht³⁶¹ (s. auch Kommentar zu</p>	<p>die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten, waren 38,5% der auf eine Remissionserhaltung mit <i>Vedolizumab</i> randomisierten Patienten an Woche 52 in steroidfreier Remission, verglichen mit 13,9% unter Placebo (p < 0,001). Die Effektivität der Therapie mit <i>Vedolizumab</i> war sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie unabhängig von einer Begleittherapie mit Steroiden oder Immunsuppressiva und ebenso unabhängig von einer vorangegangenen anti-TNF-Therapie.</p> <p>Eine kürzlich durchgeführte randomisierte Vergleichsstudie zum Einsatz zweier Biologika (VARSITY-Studie) nach Versagen der konventionellen Therapie zeigte unter <i>Vedolizumab</i> bei 31,3% der CU Patienten eine Remission im Vergleich zu 22,5% unter <i>Adalimumab</i> (p=0.0061) (primärer Endpunkt in Woche 52)⁴²⁴. Der Vorteil von <i>Vedolizumab</i> im Therapieansprechen gegenüber <i>Adalimumab</i> zeigte sich bereits 6 - 14 Wochen nach Therapiebeginn. Der Vorteil von <i>Vedolizumab</i> gegenüber <i>Adalimumab</i> konnte bereits zuvor in zwei Netzwerk-Metaanalysen gezeigt werden^{421, 422}. Die beschriebenen Vorteile gelten nicht nur für Patienten mit Steroidabhängigkeit, sondern auch für Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf mit mittelschwerer bis schwerer Entzündungsaktivität (s. Empfehlung 3.26). Dies sollte bei der Wahl der Therapie mitberücksichtigt werden.</p> <p>Der mögliche Einsatz von <i>Tofacitinib</i> bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa beruht auf den Ergebnissen der OCTAVE-Studien, die einschließlich möglicher Sicherheitsaspekte unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 detaillierter diskutiert werden. Unter den mehr als 70% Patienten in alle drei OCTAVE Studien, die ein Therapieversagen auf Steroide aufwiesen, waren auch viele Patienten mit einem steroidabhängigen Verlauf. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden in allen drei Studien noch mehr als 45% der Patienten mit Steroiden behandelt, die exakte Zahl an steroidabhängigen Patienten wurde jedoch nicht spezifiziert³⁵⁹. <i>Methotrexat</i> (MTX) wurde kürzlich in einer multizentrischen Studie an 111 Patienten mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa untersucht⁴²⁵. Der primäre Endpunkt mit einer steroidfreien</p>
---	--

3.26). Sowohl in die beiden Induktionsstudien als auch in die Erhaltungsstudie wurden Patienten mit steroidabhängigem Verlauf eingeschlossen.

Tabelle 2: Zugelassene Therapeutika (Biologika/JAKi/S1PR) bei Colitis ulcerosa

Substanz*	Applikation	Induktion	Erhaltung
Adalimumab	s.c.	160/80 mg	40 mg alle 2 Wochen
Filgotinib	p.o.	200 mg/die	200 mg/die
Golimumab	s.c.	200/100 mg Wo. 0,2	50 o. 100 mg/100 mg (<80/>80 kg) alle 4 Wochen
Infliximab	i.v. (s.c.)	5 mg/kg KG, Wo. 0,2,6	5 mg/kg KG alle 8 Wochen (ggf auch 120 mg sc alle 2 Wo für IFX-CT-P13)
Ozanimod	p.o.	0,92 mg/die (einschleichend dosieren)	0,92 mg/die
Tofacitinib	p.o.	2x10 mg für 8 Wochen	2x5 mg/die
Ustekinumab	i.v. initial, dann s.c.	6 mg/kg KG	90 mg alle 8/12 Wochen
Vedolizumab	i.v. (s.c.)	300 mg, Wo. 0,2,6	300 mg alle 8 Wochen oder 108 mg sc alle 2 Wo

(*Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; Angaben laut Fachinformation, individuelle Dosisanpassungen z.T. notwendig)

Remission in Woche 16 bei 31,7% der Patienten unter MTX im Vergleich zu 19,6% (p=0,15) unter Placebo wurde nicht erreicht. Der sekundäre Endpunkt mit dem Anteil der Patienten mit steroidfreier klinischer Remission in Woche 16 lag unter MTX bei 41,7% und unter Placebo bei 23.5% (p=0,04).

Wenngleich ein klarer Trend bezüglich eines Therapieansprechens erkennbar ist, kann aufgrund der aktuellen Datenlage keine generelle Empfehlung zum Einsatz von Methotrexat bei Colitis ulcerosa ausgesprochen werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von *Ustekinumab* und *Mirikizumab* bei

Patienten mit einer Colitis ulcerosa wurde bereits unter der Empfehlung 3.26-

3.29 ausführlich diskutiert. Etwa die Hälfte der in UNIFI eingeschlossenen

Patienten wurde zu Beginn der Therapie mit Corticosteroiden behandelt ³⁶⁶.

Patienten mit steroidabhängiger Verlaufsform der Colitis ulcerosa wurden in

der LUCENT-1 und LUCENT-2 Studie untersucht ³⁶⁷.

Die Wirksamkeit von *Ozanimod* wurde in der True-North Studie untersucht (s.

auch Kommentar zu 3.26) ³⁶⁸. In diese Studie wurden auch Patienten mit

steroidabhängigem Verlauf eingeschlossen.

Die Wirksamkeit von *Filgotinib* bei Patienten mit steroidabhängigem Verlauf

einer Colitis ulcerosa wurde in der SELECTION-Studie untersucht ³⁶¹. Die

Wirksamkeit von *Upadacitinib* bei Patienten mit steroidabhängigem Verlauf

einer Colitis ulcerosa wurde in drei Studien untersucht (U-ACHIEVE induction,

U-ACCOMPLISH und U-ACHIEVE maintenance) ³⁶² (s. auch Kommentar zu

3.26-3.28). Bei beiden JAKi wurden sowohl in den Induktionsstudien als auch

in den Erhaltungsstudien Patienten mit steroidabhängigem Verlauf

eingeschlossen.

Tabelle 9: Zugelassene Therapeutika (Biologika/small molecules) bei Colitis ulcerosa

Substanz*	Applikation	Induktion	Erhaltung
Adalimumab	s.c.	160/80 mg	40 mg alle 2 Wochen
Filgotinib	p.o.	200 mg/die	200 mg/die
Golimumab	s.c.	200/100 mg Wo. 0,2	50 o. 100 mg/100 mg (<80/>80 kg) alle 4 Wochen
Infliximab	i.v. (s.c.)	5 mg/kg KG, Wo 0,2,6	5 mg/kg KG alle 8 Wochen (ggf auch 120 mg sc alle 2 Wo für IFX-CT-P13)
Mirikizumab	i.v. (s.c.)	300 mg Wo. 0,4 i.v.	200 mg s.c. alle 4 Wochen
Ozanimod	p.o.	0.92 mg/die (einschleichend dosieren)	0.92 mg/die
Tofacitinib	p.o.	2x10 mg für 8 Wochen	2x5 mg/die

Upadacitinib	p.o.	45 mg/die für 8 Wochen	15 mg/die oder 30 mg/die
Ustekinumab	i.v. initial, dann s.c.	6 mg/kg KG	90 mg alle 8/12 Wochen
Vedolizumab	i.v. (s.c.)	300 mg, Wo. 0,2,6	300 mg alle 8 Wochen oder 108 mg sc alle 2 Wo

(*Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; Angaben laut Fachinformation, individuelle Dosisanpassungen z.T. notwendig)

Empfehlung 3.31

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

Empfehlung 3.31

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Thiopurinen ansprechen, sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod, 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

Hintergrund

Nach Ausschluss infektiöser Komplikationen sollte bei Versagen einer immunsuppressiven Therapie eine Behandlung mit Biologika erfolgen, sofern diesbezüglich keine Kontraindikationen vorliegen. JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib), Ozanimod, TNF-Antikörper (Adalimumab, Golimumab und Infliximab), Vedolizumab und Ustekinumab wurden sämtlich in Studien zur Behandlung der CU bei Patienten, die refraktär auf Thiopurine waren untersucht und die Wirksamkeit bestätigt.

Hintergrund

Eine generelle Priorisierung bezüglich des klinischen Einsatzes der verschiedenen Therapeutika kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien in dieser speziellen Situation nicht gegeben werden.

Die ACT1 und ACT2 Studien haben 334/728 (46%) Patienten mit aktiver Erkrankung trotz immunsuppressiver Therapie eingeschlossen³⁵⁵. Unter Infliximab erreichten unabhängig von der Dosis (5 oder 10 mg) signifikant mehr Patienten nach 8 Wochen eine klinische Remission als unter Placebo. Dabei wurde allerdings das Ansprechen in der Subgruppe von Patienten, die Immunsuppressiva-refraktär waren, nicht berichtet. In einem Cochrane Database Review wurden 7 Studien von Infliximab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die refraktär auf eine Steroidtherapie und/oder Immunsuppression waren, ausgewertet⁴²⁶. Drei Infusionen (Woche 0, 2 und 6) waren bei der Induktion einer klinischen Remission an Woche 8 effektiver als Placebo (RR 3,22, 95% CI 2,18-4,76). Auch hier wurde keine Subgruppenanalyse für Patienten durchgeführt, die refraktär auf eine Therapie mit Immunsuppressiva waren. In der ULTRA-1 Studie wurde eine Überlegenheit von Adalimumab gegenüber Placebo bei der Remissionsinduktion bei Patienten mit CU berichtet. 159 von 390 Patienten (39%) erhielten eine Immunsuppression zur Baseline^{427, 428}. Bei Patienten mit begleitender Immunsuppression konnte Adalimumab an Woche 8 bei 15,1% (8/53) eine Remission induzieren, unter Placebo bei 0% (0/15); bei Patienten unter Immunsuppression und Steroidtherapie zur Baseline lagen die Remissionsraten an Woche 8 bei 12,2% (6/49) unter Adalimumab und 9,5% (2/34) unter Placebo. In der ULTRA-2 Studie waren 173 von 494 Patienten unter immunsuppressiver Therapie³⁵⁶. Adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg zweiwöchentlich induzierte eine klinische Remission zu Woche 8 bei 8/53 (15,1%) Patienten verglichen mit 2/52 (3,8%) Patienten unter Placebo.

Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte 53 Patienten unter Infliximab oder Adalimumab bei mittelschwerer CU. Die klinische Ansprechrate lag bei 88,7% ohne signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen⁴²⁹. Alle eingeschlossenen Patienten waren intolerant oder Therapieversager auf eine immunsuppressive

Nach Ausschluss infektiöser Komplikationen sollte bei Versagen einer immunsuppressiven Therapie eine Behandlung mit Biologika erfolgen, sofern diesbezüglich keine Kontraindikationen vorliegen. JAK-Inhibitoren (*Filgotinib*, *Tofacitinib*, *Upadacitinib*), *Ozanimod*, TNF-Antikörper (*Adalimumab*, *Golimumab* und *Infliximab*), *Vedolizumab*, *Ustekinumab* und *Mirikizumab* wurden sämtlich in Studien zur Behandlung der CU bei Patienten, die refraktär auf Thiopurine waren untersucht und die Wirksamkeit bestätigt. Eine generelle Priorisierung bezüglich des klinischen Einsatzes der verschiedenen Therapeutika kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien in dieser speziellen Situation nicht gegeben werden.

Die ACT1 und ACT2 Studien haben 334/728 (46%) Patienten mit aktiver Erkrankung trotz immunsuppressiver Therapie eingeschlossen³⁵⁵. Unter Infliximab erreichten unabhängig von der Dosis (5 oder 10 mg) signifikant mehr Patienten nach 8 Wochen eine klinische Remission als unter Placebo. Dabei wurde allerdings das Ansprechen in der Subgruppe von Patienten, die Immunsuppressiva-refraktär waren, nicht berichtet. In einem Cochrane Database Review wurden 7 Studien von Infliximab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die refraktär auf eine Steroidtherapie und/oder Immunsuppression waren, ausgewertet⁴²⁶. Drei Infusionen (Woche 0, 2 und 6) waren bei der Induktion einer klinischen Remission an Woche 8 effektiver als Placebo (RR 3,22, 95% CI 2,18-4,76). Auch hier wurde keine Subgruppenanalyse für Patienten durchgeführt, die refraktär auf eine Therapie mit Immunsuppressiva waren.

In der ULTRA-1 Studie wurde eine Überlegenheit von Adalimumab gegenüber Placebo bei der Remissionsinduktion bei Patienten mit CU berichtet. 159 von 390 Patienten (39%) erhielten eine Immunsuppression zur Baseline^{427, 428}. Bei Patienten mit begleitender Immunsuppression konnte Adalimumab an Woche 8 bei 15,1% (8/53) eine Remission induzieren, unter Placebo bei 0% (0/15);

<p>bei Patienten unter Immunsuppression und Steroidtherapie zur Baseline lagen die Remissionsraten an Woche 8 bei 12.2% (6/49) unter Adalimumab und 9.5% (2/34) unter Placebo. In der ULTRA-2 Studie waren 173 von 494 Patienten unter immunsuppressiver Therapie³⁵⁶. Adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg zweiwöchentlich induzierte eine klinische Remission zu Woche 8 bei 8/53 (15,1%) Patienten verglichen mit 2/52 (3,8%) Patienten unter Placebo.</p> <p>Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte 53 Patienten unter Infliximab oder Adalimumab bei mittelschwerer CU. Die klinische Ansprechrate lag bei 88,7% ohne signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen⁴²⁹. Alle eingeschlossenen Patienten waren intolerant oder Therapieversager auf eine immunsuppressive Therapie, obwohl nur 5/25 Patienten unter Adalimumab und 15/28 Patienten unter Infliximab zur Baseline eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten.</p> <p>In der PURSUIT Studie mit Golimumab wurden 31.2% der Patienten mit mittelschwer bis schwerer Krankheitsaktivität mit Thiopurinen behandelt. Die begleitende Immunsuppression beeinflusste das Outcome nicht.</p> <p>Bei Patienten, die refraktär auf eine immunsuppressive Therapie sind, stellt sich häufig die Frage, ob die Immunsuppression bei Beginn einer anti-TNF-Therapie fortgeführt werden soll. In der UC-SUCCESS-Studie wurden nur Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf eingeschlossen. Die Patienten mussten entweder naiv auf Immunsuppressiva sein (90%) oder mindestens drei Monate vor Baseline keine Immunsuppression erhalten haben. Wegen des hohen Anteils von Immunsuppressiva-naiven Patienten lassen sich die Daten vermutlich nicht direkt auf Immunsuppressiva-refraktäre Patienten extrapolieren. Die Empfehlung zur begleitenden Immunsuppression bei Infliximab-Therapie beruht daher auf indirekten Daten, die zeigen, dass eine begleitende Immunsuppression die Bildung von Autoantikörpern reduzieren kann und/oder durch höhere Through Level die Effektivität der Therapie erhöht^{420, 430}. Weder Subgruppenanalysen klinischer Studien noch retrospektive Analysen pharmakokinetischer Proben ergaben ähnliche Ergebnisse für Adalimumab oder Golimumab^{358, 431}. Hinweise auf eine vermehrte klinische Wirksamkeit einer Co-Immunsuppression gibt es für Adalimumab und Golimumab jedoch nicht.</p> <p>In der GEMINI-1 Studie wurden 17,8% Patienten unter Immunsuppression und 16,6% unter Immunsuppression und Steroiden eingeschlossen⁴²³. Die Subgruppenanalyse zum Ansprechen auf die Induktionstherapie enthielt nicht die gesamte Gruppe der Immunsuppressions-Versager, sondern nur die von Versagern auf eine Immunsuppression, die im Vorfeld kein Versagen auf eine anti-TNF-Therapie gezeigt hatten. In dieser Gruppe wurde ein Trend zum Nutzen von Vedolizumab gegenüber Placebo beobachtet, der aber keine Signifikanz erreichte (49% vs. 34,5%, p=0,08). Die gleiche Subgruppenanalyse in der Erhaltungstherapie ergab 1 Jahr nach erneuter Randomisierung von Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten eine signifikant höhere Remissionsrate unter Vedolizumab verglichen mit Placebo</p>	<p>Therapie, obwohl nur 5/25 Patienten unter Adalimumab und 15/28 Patienten unter Infliximab zur Baseline eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten.</p> <p>In der PURSUIT Studie mit Golimumab wurden 31.2% der Patienten mit mittelschwer bis schwerer Krankheitsaktivität mit Thiopurinen behandelt. Die begleitende Immunsuppression beeinflusste das Outcome nicht.</p> <p>Bei Patienten, die refraktär auf eine immunsuppressive Therapie sind, stellt sich häufig die Frage, ob die Immunsuppression bei Beginn einer anti-TNF-Therapie fortgeführt werden soll. In der UC-SUCCESS-Studie wurden nur Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf eingeschlossen. Die Patienten mussten entweder naiv auf Immunsuppressiva sein (90%) oder mindestens drei Monate vor Baseline keine Immunsuppression erhalten haben. Wegen des hohen Anteils von Immunsuppressiva-naiven Patienten lassen sich die Daten vermutlich nicht direkt auf Immunsuppressiva-refraktäre Patienten extrapolieren. Die Empfehlung zur begleitenden Immunsuppression bei Infliximab-Therapie beruht daher auf indirekten Daten, die zeigen, dass eine begleitende Immunsuppression die Bildung von Autoantikörpern reduzieren kann und/oder durch höhere Through Level die Effektivität der Therapie erhöht^{420, 430}. Weder Subgruppenanalysen klinischer Studien noch retrospektive Analysen pharmakokinetischer Proben ergaben ähnliche Ergebnisse für Adalimumab oder Golimumab^{358, 431}. Hinweise auf eine vermehrte klinische Wirksamkeit einer Co-Immunsuppression gibt es für Adalimumab und Golimumab jedoch nicht.</p> <p>In der GEMINI-1 Studie wurden 17,8% Patienten unter Immunsuppression und 16,6% unter Immunsuppression und Steroiden eingeschlossen⁴²³. Die Subgruppenanalyse zum Ansprechen auf die Induktionstherapie enthielt nicht die gesamte Gruppe der Immunsuppressions-Versager, sondern nur die von Versagern auf eine Immunsuppression, die im Vorfeld kein Versagen auf eine anti-TNF-Therapie gezeigt hatten. In dieser Gruppe wurde ein Trend zum Nutzen von Vedolizumab gegenüber Placebo beobachtet, der aber keine Signifikanz erreichte (49% vs. 34,5%, p=0,08). Die gleiche Subgruppenanalyse in der Erhaltungstherapie ergab 1 Jahr nach erneuter Randomisierung von Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten eine signifikant höhere Remissionsrate unter Vedolizumab verglichen mit Placebo</p>
---	--

<p>(44,6% unter Vedolizumab alle 8 Wochen, 50% unter Vedolizumab alle 4 Wochen und 18% unter Placebo). Eine begleitende immunsuppressive Therapie hat diese Ergebnisse nicht wesentlich beeinflusst. Eine Entscheidung zu einer Therapie mit Vedolizumab sollte in dieser Situation von der Krankheitsaktivität der CU abhängig gemacht werden, da mit einem Therapieansprechen erst nach einigen Wochen gerechnet werden kann.</p> <p>Es liegen nur wenige Daten zur Wirkung eines zweiten TNF-Antikörpers nach Versagen einer anti-TNF-Therapie vor. Bezüglich Vedolizumab wurden bei der GEMINI-1 Studie 48% Patienten mit vorangegangenem Versagen einer anti-TNF-Therapie eingeschlossen. In Subanalysen gab es keine signifikanten Unterschiede dieser Subgruppe zur gesamten Studienpopulation, was nahelegt, dass Patienten mit vorangegangenem anti-TNF-Versagen ein ähnliches Outcome haben wie anti-TNF-naive Patienten.</p> <p>In der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie zur Wirksamkeit von <i>Tofacitinib</i> bei CU wurden Patienten mit vorangegangenem Therapieversagen auf Azathioprin eingeschlossen. Ca. 70% der Patienten in allen OCTAVE Studien zeigten ein Therapieversagen auf Azathioprin. Die Ergebnisse der OCTAVE-Studien und mögliche Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 detaillierter diskutiert. Damit stellt <i>Tofacitinib</i> eine Option für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU dar, die refraktär auf eine Therapie mit Thiopurinen sind. Da keine vergleichenden Studiendaten vorliegen, kann keine Rangfolge der Therapieoptionen nach Versagen einer Thiopurintherapie empfohlen werden.</p> <p>Die Wirksamkeit von Filgotinib wurde in der Selection-Studie untersucht³⁶¹ (s. auch Kommentar zu 3.26). In der Biologika-naiven Studiengruppe erhielten etwa 22% der Patienten gleichzeitig Thiopurine, bei den Biologika-erfahrenen Patienten etwa 10%. Den Studiendaten ist nicht zu entnehmen, wie hoch der Anteil der Patienten war, die in der Vergangenheit mit Thiopurinen behandelt wurden und die nicht angesprochen haben bzw. einen Wirkverlust hatten. Da Thiopurine im Algorithmus der CU-Therapie nach wie vor eine relevante Rolle spielen, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten wie auch in anderen Zulassungsstudien eine</p>	<p>retrospektive Analysen pharmakokinetischer Proben ergaben ähnliche Ergebnisse für Adalimumab oder Golimumab^{358, 431}. Hinweise auf eine vermehrte klinische Wirksamkeit einer Co-Immunsuppression gibt es für Adalimumab und Golimumab jedoch nicht.</p> <p>In die GEMINI-1 Studie wurden 17,8% Patienten unter Immunsuppression und 16,6% unter Immunsuppression und Steroiden eingeschlossen⁴²³. Die Subgruppenanalyse zum Ansprechen auf die Induktionstherapie enthielt nicht die gesamte Gruppe der Immunsuppressions-Versager, sondern nur die von Versagern auf eine Immunsuppression, die im Vorfeld kein Versagen auf eine anti-TNF-Therapie gezeigt hatten. In dieser Gruppe wurde ein Trend zum Nutzen von Vedolizumab gegenüber Placebo beobachtet, der aber keine Signifikanz erreichte (49% vs. 34,5%, p=0,08). Die gleiche Subgruppenanalyse in der Erhaltungstherapie ergab 1 Jahr nach erneuter Randomisierung von Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten eine signifikant höhere Remissionsrate unter Vedolizumab vergleichen mit Placebo (44,6% unter Vedolizumab alle 8 Wochen, 50% unter Vedolizumab alle 4 Wochen und 18% unter Placebo). Eine begleitende immunsuppressive Therapie hat diese Ergebnisse nicht wesentlich beeinflusst. Eine Entscheidung zu einer Therapie mit Vedolizumab sollte in dieser Situation von der Krankheitsaktivität der CU abhängig gemacht werden, da mit einem Therapieansprechen erst nach einigen Wochen gerechnet werden kann.</p> <p>Es liegen nur wenige Daten zur Wirkung eines zweiten TNF-Antikörpers nach Versagen einer anti-TNF-Therapie vor. Bezüglich <i>Vedolizumab</i> wurden bei der GEMINI-1 Studie 48% Patienten mit vorangegangenem Versagen einer anti-TNF-Therapie eingeschlossen. In Subanalysen gab es keine signifikanten Unterschiede dieser Subgruppe zur gesamten Studienpopulation, was nahelegt, dass Patienten mit vorangegangenem anti-TNF-Versagen ein ähnliches Outcome haben wie anti-TNF-naive Patienten.</p> <p>In der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie zur Wirksamkeit von <i>Tofacitinib</i> bei CU wurden Patienten mit vorangegangenem Therapieversagen auf</p>
--	---

Therapieerfahrung mit Thiopurinen gemacht haben und dass die Ergebnisse der Studie daher auf die Thiopurin-refraktären Patienten extrapoliert werden können. *Ustekinumab* wurde in den UNIFI-Studien auch bei etwas einem Drittel der Patienten mit Therapieversagen unter einer Therapie mit Thiopurinen untersucht³⁶⁶. Diese Daten sind in der analysierten Gesamtpopulation enthalten. Wirksamkeitsdaten innerhalb dieser Patientensubpopulation liegen nicht vor. Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von *Ustekinumab* werden unter den Empfehlungen 3.26-3.29 ausführlich diskutiert.

Die Wirksamkeit von Ozanimod wurde in der True-North Studie untersucht³⁶⁸ (s. auch Kommentar zu 3.26). 40% bzw. 45% der Patienten waren je nach Kohorte zuvor mit Thiopurinen behandelt worden. Die Effektivitätsdaten in dieser speziellen Subgruppe sind nicht explizit aufgeführt. Da sie einen großen Anteil der Patienten ausmachen, ist von einer Effektivität auszugehen.

Neben einigen Fallserien, die den Einsatz von Tacrolimus bei CU unterstützen^{250, 432}, gibt es keine kontrollierten klinischen Studien zu dieser Therapie bei Patienten mit Versagen einer immunsuppressiven Therapie.

Mit den Patienten sollten die Vorzüge und Risiken einer kombinierten immunsuppressiven Therapie auch im Vergleich zur Option einer operativen Therapie kritisch besprochen werden.

Azathioprin eingeschlossen. Ca. 70% der Patienten in allen OCTAVE Studien zeigten ein Therapieversagen auf Azathioprin. Die Ergebnisse der OCTAVE-Studien und mögliche Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 detaillierter diskutiert. Damit stellt Tofacitinib eine Option für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU dar, die refraktär auf eine Therapie mit Thiopurinen sind. Da keine vergleichenden Studiendaten vorliegen, kann keine Rangfolge der Therapieoptionen nach Versagen einer Thiopurintherapie empfohlen werden.

Die Wirksamkeit von *Filgotinib* wurde in der SELECTION-Studie untersucht³⁶¹ (s. auch Kommentar zu 3.26). In der Biologika-naiven Studiengruppe erhielten etwa 22% der Patienten gleichzeitig Thiopurine, bei den Biologika-erfahrenen Patienten etwa 10%. Den Studiendaten ist nicht zu entnehmen, wie hoch der Anteil der Patienten war, die in der Vergangenheit mit Thiopurinen behandelt wurden und die nicht angesprochen haben bzw. einen Wirkverlust hatten. Da Thiopurine im Algorithmus der CU-Therapie nach wie vor eine relevante Rolle spielen, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten wie auch in anderen Zulassungsstudien eine Therapieerfahrung mit Thiopurinen gemacht haben und dass die Ergebnisse der Studie daher auf die Thiopurin-refraktären Patienten extrapoliert werden können.

Die Wirksamkeit von *Upadacitinib* bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Thiopurinversagen in drei Studien untersucht (U-ACHIEVE induction, U-ACCOMPLISH und U-ACHIEVE maintenance)³⁶² (s. auch Kommentar zu 3.26).

Ustekinumab wurde in den UNIFI-Studien auch bei etwas einem Drittel der Patienten mit Therapieversagen unter einer Therapie mit Thiopurinen untersucht³⁶⁶. Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von *Ustekinumab* werden unter den Empfehlungen 3.26-3.29 ausführlich diskutiert.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von *Mirikizumab* bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa wurde bereits unter der Empfehlung 3.26-3.29 ausführlich diskutiert³⁶⁶. Patienten mit Colitis ulcerosa und Therapieversagen unter einer

	<p>Thiopurintherapie wurden in der LUCENT-1 und LUCENT-2 Studie untersucht³⁶⁷.</p> <p>Die Wirksamkeit von Ozanimod wurde in der True-North Studie untersucht³⁶⁸ (s. auch Kommentar zu 3.26). 40% bzw. 45% der Patienten waren je nach Kohorte zuvor mit Thiopurinen behandelt worden. Die Effektivitätsdaten in dieser speziellen Subgruppe sind nicht explizit aufgeführt. Da sie einen großen Anteil der Patienten ausmachen, ist von einer Effektivität auszugehen.</p> <p>Neben einigen Fallserien, die den Einsatz von Tacrolimus bei CU unterstützen^{250, 432}, gibt es keine kontrollierten klinischen Studien zu dieser Therapie bei Patienten mit Versagen einer immunsuppressiven Therapie.</p> <p>Mit den Patienten sollten die Vorzüge und Risiken einer kombinierten immunsuppressiven Therapie auch im Vergleich zur Option einer operativen Therapie kritisch besprochen werden.</p>
<p>Empfehlung 3.32</p> <p>Patienten mit primärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.*</p> <p>Empfehlungsgrad B, Konsens</p> <p>Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2), alternativen TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.*</p> <p>Empfehlungsgrad B, Konsens</p> <p>Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Expertenkonsens, Konsens</p>	<p>Empfehlung 3.32</p> <p>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.*</p> <p>Empfehlungsgrad B, Konsens</p> <p>Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit sekundärem 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), alternativen TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 4), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.*</p> <p>Empfehlungsgrad B, Konsens</p>

<p>Eine Proktoklektomie sollte in Erwägung gezogen werden. Expertenkonsens, Konsens</p> <p>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz</p> <p>Hintergrund</p> <p>Bei der Frage, welche Therapieoptionen bei einem Therapieversagen auf TNF-Antikörper zur Verfügung stehen, ist die Differenzierung zwischen primärem Nichtansprechen oder einem sekundären Therapieversagen von Grundsätzlich sollte auch bei primärem Therapieversagen die Möglichkeit einer Therapieintensivierung durch Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei endoskopisch starker Entzündung, kann durch den sogenannten „fecal loss“ applizierter Antikörper über den Darm verloren gehen eine Dosiserhöhung notwendig sein⁴⁰¹. Bei einem primären Therapieversagen hängt die Wahl der weiteren Therapie ansonsten entscheidend von dem Remissionsdruck ab. Bei hoher Krankheitsaktivität würde eher die Entscheidung zugunsten des Einsatzes eines Vedolizumab in Erwägung gezogen werden. Der Wechsel von einem TNF-Antikörper auf einen anderen TNF-Antikörper ist bei primärem Therapieversagen nur mit einer geringen Aussicht auf Erfolg in etwa 30% der Fälle verbunden⁴³³, so dass hierzu nicht geraten werden kann. Anders stellt sich die Situation bei sekundärem Therapieversagen dar. In der ULTRA-2 Studie wurde der Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 16 in der Subgruppe von Patienten mit anti-TNF-Versagen im Vorfeld nicht erreicht; der weitere klinische Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 52 wurde erreicht (10,2% unter Adalimumab vs. 3,0% unter Placebo, p=0,039). Der Unterschied war bei diesem und</p>	<p>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz</p> <p>Hintergrund</p> <p>Bei der Frage, welche Therapieoptionen bei einem Therapieversagen auf TNF-Antikörper zur Verfügung stehen, ist die Differenzierung zwischen primärem Nichtansprechen oder einem sekundären Therapieversagen von klinischer Bedeutung. Grundsätzlich sollte auch bei primärem Therapieversagen eines TNF-Antagonisten die Möglichkeit einer Therapieintensivierung durch Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei endoskopisch starker Entzündung, kann durch den sogenannten „fecal loss“ applizierter Antikörper über den Darm verloren gehen und eine Dosiserhöhung notwendig sein⁴⁰¹. Bei einem primären Therapieversagen hängt die Wahl der weiteren Therapie ansonsten entscheidend von dem Remissionsdruck ab. Bei hoher Krankheitsaktivität würde eher die Entscheidung zugunsten des Einsatzes eines Calcineurininhibitors fallen, da hier eine rasche Remissionsinduktion zu erwarten ist. Bei geringradiger Entzündungsaktivität kann auch der Einsatz von Vedolizumab in Erwägung gezogen werden. Der Wechsel von einem TNF-Antikörper auf einen anderen TNF-Antikörper ist bei primärem Therapieversagen nur mit einer geringen Aussicht auf Erfolg in etwa 30% der Fälle verbunden⁴³³, so dass hierzu nicht geraten werden kann. Anders stellt sich die Situation bei sekundärem Therapieversagen dar. In der ULTRA-2 Studie wurde der Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 16 in der Subgruppe von Patienten mit anti-TNF-Versagen im Vorfeld nicht erreicht; der weitere klinische Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 52 wurde erreicht (10,2% unter Adalimumab vs. 3,0% unter Placebo, p=0,039). Der Unterschied war bei diesem und anderen Endpunkten geringer als bei anti-TNF-naiven Patienten. Der sekundäre Endpunkt einer steroidfreien Remission an Woche 52 unter den Patienten, die zur Baseline unter Steroiden standen, wurde unter den anti-TNF-Versagern nicht erreicht. In einer Meta-Analyse wurden 8 Studien, bei denen das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie mit einem TNF-Antikörper nach sekundärem Versagen einer</p>
<p>Anders stellt sich die Situation bei sekundärem Therapieversagen dar. In der ULTRA-2 Studie wurde der Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 16 in der Subgruppe von Patienten mit anti-TNF-Versagen im Vorfeld nicht erreicht; der weitere klinische Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 52 wurde erreicht (10,2% unter Adalimumab vs. 3,0% unter Placebo, p=0,039). Der Unterschied war bei diesem und</p>	<p>geraten werden kann. Anders stellt sich die Situation bei sekundärem Therapieversagen dar. In der ULTRA-2 Studie wurde der Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 16 in der Subgruppe von Patienten mit anti-TNF-Versagen im Vorfeld nicht erreicht; der weitere klinische Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 52 wurde erreicht (10,2% unter Adalimumab vs. 3,0% unter Placebo, p=0,039). Der Unterschied war bei diesem und anderen Endpunkten geringer als bei anti-TNF-naiven Patienten. Der sekundäre Endpunkt einer steroidfreien Remission an Woche 52 unter den Patienten, die zur Baseline unter Steroiden standen, wurde unter den anti-TNF-Versagern nicht erreicht. In einer Meta-Analyse wurden 8 Studien, bei denen das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie mit einem TNF-Antikörper nach sekundärem Versagen einer</p>

<p>primären TNF-Antikörper Therapie untersucht wurde, ausgewertet. In allen Studien wurde von Infliximab auf Adalimumab gewechselt, die Ansprechraten lagen dabei zwischen 23% und 92%, die Remissionsraten zwischen 0% und 50%⁴³³. Wenngleich die Studien sehr heterogen sind und keine gepoolte Datenanalyse erlauben, rechtfertigt die derzeitige Datenlage doch einen versuchsweisen Wechsel von einem auf einen zweiten Antikörper.</p> <p>In der GEMINI-1 Studie, in der 48% der Patienten anti-TNF-Versager waren, die Remissionsrate unabhängig von einer vorangegangenen Therapie mit TNF-Antikörper⁴²³. In einer deutsche Kohortenstudie waren 25% der Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn nach 14 Wochen in klinischer Remission⁴³⁴. Daten zur Wirkung von TNF-Antikörpern nach primärem Therapieversagen von Vedolizumab liegen aktuell nicht vor.</p> <p>In der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenen Therapieversagen auf TNF-Antikörper eingeschlossen. Ca. 50% der Patienten in den OCTAVE Studien zeigten ein Therapieversagen auf TNF-Antikörper⁴³⁵. Die Studiendaten zu Tofacitinib eine Therapieoption bei Patienten mit einem Versagen auf einen TNF-Antikörper dar. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Versagen eine TNF-Antikörper Therapie kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden.</p> <p>Die Wirksamkeit von Filgotinib wurde in der Selection-Studie B auch bei Biologika-erfahrenen Patienten untersucht (s. auch Kommentar zu 3.26)³⁶¹. 91-93% der Patienten, die mit Filgotinib behandelt wurden, erhielten in der Vergangenheit eine Therapie mit TNF-Antikörpern, etwa 45% sogar erfolglos eine Therapie mit einem TNF-Antikörper und Vedolizumab. Auch in dieser refraktären Patientengruppe konnte sowohl in der Induktionstherapie als auch in der Erhaltungstherapie ein signifikanter Effekt von Filgotinib (200 mg) nachgewiesen werden.</p>	<p>anderen Endpunkten geringer als bei anti-TNF-naiven Patienten. Der sekundäre Endpunkt einer steroidfreien Remission an Woche 52 unter den Patienten, die zur Baseline unter Steroiden standen, wurde unter den anti-TNF-Versagern nicht erreicht. In einer Meta-Analyse wurden 8 Studien, bei denen das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie mit einem TNF-Antikörper nach sekundärem Versagen einer primären TNF-Antikörper Therapie untersucht wurde, ausgewertet. In allen Studien wurde von Infliximab auf Adalimumab gewechselt, die Ansprechraten lagen dabei zwischen 23% und 92%, die Remissionsraten zwischen 0% und 50%⁴³³. Wenngleich die Studien sehr heterogen sind und keine gepoolte Datenanalyse erlauben, rechtfertigt die derzeitige Datenlage doch einen versuchsweisen Wechsel von einem auf einen zweiten Antikörper.</p> <p>In der GEMINI-1 Studie, in der 48% der Patienten anti-TNF-Versager waren, war die Remissionsrate unabhängig von einer vorangegangenen Therapie mit TNF-Antikörper⁴²³. In einer deutsche Kohortenstudie waren 25% der Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn nach 14 Wochen in klinischer Remission⁴³⁴. Daten zur Wirkung von TNF-Antikörpern nach primärem Therapieversagen von Vedolizumab liegen aktuell nicht vor.</p> <p>In der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenen Therapieversagen auf TNF-Antikörper eingeschlossen. Ca. 50% der Patienten in den OCTAVE Studien zeigten ein Therapieversagen auf TNF-Antikörper⁴³⁵. Die Studiendaten zu Tofacitinib einschließlich der Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 genauer diskutiert. Basierend auf den Ergebnissen der OCTAVE-Studien stellt Tofacitinib eine Therapieoption bei Patienten mit einem Versagen auf einen TNF-Antikörper dar. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Versagen eine TNF-Antikörper Therapie kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden.</p>
---	---

<p>In den UNIFI-Studien wurden etwa fünfzig Prozent Therapieversager gegen TNF-Antikörper eingeschlossen³⁶⁶. Die klinische Remission in Woche 8 zeigte in beiden Subgruppen ein signifikant besseres Ergebnis für Ustekinumab mit einem vergleichbaren Delta von etwa 10%. Die klinische Remission in Woche 44 stellte sich in der Biologika-naiven Population besser dar als in der Biologika-refraktären Gruppe. Beide Subgruppenanalysen wiesen jedoch signifikante Ergebnisse auf.</p> <p>In der True North Studie (siehe auch Kommentar zu 3.26) wurden je nach Kohorte 30% bzw. 43% mit TNFa-Antikörper vorbehandelte Patienten bzgl. der Wirksamkeit von Ozanimod untersucht, davon 38% mit primärem TNFa-Antikörper/Nichtansprechen und 65% mit sekundärem TNFa-Antikörper Therapieversagen³⁶⁸. 30% der Patienten waren mit Vedolizumab vorbehandelt, die Zahl der mit Tofacitinib vorbehandelten Patienten lag bei 0.7% bzw bei 3.5%. Insgesamt handelte es sich also um ein stark vorbehandelte Patientengruppe. Je nach untersuchter Kohorte lag die Zahl der Patienten mit TNFa-Antikörper-Vorbehandlung bei 30% bzw. 43%, davon wiesen etwa zwei Drittel ein sekundäres Therapieversagen auf, ein Drittel zeigte ein primäres Nicht-Ansprechen. In den Subanalysen wiesen die TNFa-Antikörper-vorbehandelten Patienten eine klinische Remission von 10% vs. 5.4% im Vergleich zu 22.1% vs. 6.6% in der Biologika-naiven Patientengruppe zu Woche 10 auf. In der Erhaltungphase nach 52 Wochen zeigt sich eine klinische Remission von 40.9% vs. 22.2%, $p=0.0003$ in der Biologika-naiven Gruppe gegenüber 28.9% vs 10.1%, $p=0.005$ in der TNFa-Antikörper vorbehandelten Gruppe mit nahezu identischem Delta zwischen Ozanimod und Placebo. Ozanimod scheint daher auch bei dieser refraktären Patientengruppe noch eine signifikante Effektivität aufzuweisen.</p> <p>Randomisierte Vergleichsstudien, die uns einen Hinweis geben, welches Biologikum, Ozanimod oder JAK-Inhibitor in dieser Patientengruppe besonders wirkungsvoll sind, gibt es bisher nicht. Eine Priorisierung bzgl. des klinischen Einsatzes kann daher nicht vorgeschlagen werden. Kriterien für eine individuelle Priorisierung werden unter der Empfehlung 3.26 diskutiert.</p> <p>Da es sich bei den Patienten mit primärem oder sekundärem Therapieversagen auf einen TNF-Antikörper grundsätzlich um eine sehr kranke und häufig „austherapierte“</p>	<p>Die Wirksamkeit von <i>Filgotinib</i> wurde in der SELECTION-Studie auch bei Biologika-erfahrenen Patienten untersucht (s. auch Kommentar zu 3.26)³⁶¹. 91-93% der Patienten, die mit <i>Filgotinib</i> behandelt wurden, erhielten in der Vergangenheit eine Therapie mit TNF-Antikörpern, etwa 45% sogar erfolglos eine Therapie mit einem TNF-Antikörper und <i>Vedolizumab</i>. Auch in dieser refraktären Patientengruppe konnte sowohl in der Induktionstherapie als auch in der Erhaltungstherapie ein signifikanter Effekt von <i>Filgotinib</i> (200 mg) nachgewiesen werden.</p> <p>Die Wirksamkeit von <i>Upadacitinib</i> bei Patienten mit Colitis ulcerosa mit Therapieversagen auf eine TNF-Antikörpertherapie wurde in drei Studien untersucht (U-ACHIEVE induction, U-ACCOMPLISH und U-ACHIEVE maintenance)³⁶² (s. auch Kommentar zu 3.26-3.28).</p> <p>In den UNIFI-Studien wurden etwa fünfzig Prozent Therapieversager gegen TNF-Antikörper eingeschlossen³⁶⁶. Die klinische Remission in Woche 8 zeigte in beiden Subgruppen ein signifikant besseres Ergebnis für <i>Ustekinumab</i> mit einem vergleichbaren Delta von etwa 10%. Die klinische Remission in Woche 44 stellte sich in der Biologika-naiven Population besser dar als in der Biologika-refraktären Gruppe. Beide Subgruppenanalysen wiesen jedoch signifikante Ergebnisse auf.</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von <i>Mirikizumab</i> bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa wurde bereits unter der Empfehlung 3.26-3.28 ausführlich diskutiert³⁶⁶. Patienten mit Colitis ulcerosa und Therapieversagen unter TNF-Antikörpertherapie waren in der LUCENT-1 und LUCENT-2 Studie eingeschlossen³⁶⁷.</p> <p>In der True North Studie (siehe auch Kommentar zu 3.26) wurden je nach Kohorte 30% bzw. 43% mit TNFa-Antikörper vorbehandelte Patienten bzgl. der Wirksamkeit von <i>Ozanimod</i> untersucht, davon 38% mit primärem TNFa-Antikörper Nichtansprechen und 65% mit sekundärem TNFa-Antikörper Therapieversagen³⁶⁸. 30% der Patienten waren mit <i>Vedolizumab</i> vorbehandelt, die Zahl der mit <i>Tofacitinib</i> vorbehandelten Patienten lag bei</p>
---	---

<p>Patientenpopulation handelt, sollte in dieser Situation die Möglichkeit einer Proktokolektomie immer mit in Erwägung gezogen und mit den Patienten diskutiert werden.</p> <p>Anwendung von Biosimilars bei Colitis ulcerosa</p> <p>Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung steht für die Anwendung bei der Colitis ulcerosa lediglich das Infliximab-Biosimilar zur Verfügung. Weitere Biosimilars werden jedoch in den kommenden Jahren folgen. Eine generelle Empfehlung zur Anwendung von Biosimilars wird in dieser Leitlinie nicht gegeben, da es sich bei Biosimilars lediglich um eine andere Version eines monoklonalen Antikörpers bzw. aktuell um Adalimumab bzw. Infliximab handelt, deren Anwendungen an verschiedenen anderen Stellen besprochen werden. Da die Anwendung der Biosimilars derzeit viel und z. T. kontrovers diskutiert wird, folgen zumindest einige generelle Überlegungen zur Anwendung von Biosimilars.</p> <p>Die molekulare Struktur der aktuell verfügbaren Infliximab Biosimilars ist sehr ähnlich zu der des Referenzproduktes. Alle Medikamente haben ähnliche physikalische und chemische Eigenschaften, biologische Aktivität, Pharmakokinetik und Toxizität in Tierversuchen wie bei gesunden Probanden. Zwei Phase 3 Studien haben zwischen Biosimilar und Referenzprodukt eine vergleichbare Effektivität, Toxizität und Immunogenität bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Ankyloisierender Spondylarthritis gezeigt^{36, 437}. Mehrere Open-label-Studien legen nahe, dass das Infliximab Biosimilar bei CU wirksam ist. Auf der Basis vorklinischer und klinischer Daten hat die EMA den Einsatz der Infliximab Biosimilars bei rheumatoider Arthritis, Spondylarthritis, CU und Morbus Crohn zugelassen. Es ist zu erwarten, dass durch die in den kommenden Jahren vermehrt auf dem Markt erscheinenden bioähnlichen Substanzen das Spektrum der Anwendung von Biosimilars bei Colitis ulcerosa deutlich erweitert werden wird. Die Verfügbarkeit von Biosimilars ist wettbewerbsfördernd und wird zur Kostensenkung in einem finanziell überstrapazierten Gesundheitssystem beitragen. Außerdem werden hiermit wichtige Medikamente für eine breitere Gruppe von Patienten verfügbar gemacht. Biosimilars scheinen daher eine wirkliche Alternative</p>	<p>0.7% bzw bei 3.5%. Insgesamt handelte es sich also um ein stark vorbehandelte Patientengruppe. Je nach untersuchter Kohorte lag die Zahl der Patienten mit TNFa-Antikörper-Vorbehandlung bei 30% bzw. 43%, davon wiesen etwa zwei Drittel ein sekundäres Therapieversagen auf, ein Drittel zeigte ein primäres Nicht-Ansprechen. In den Subanalysen wiesen die TNFa-Antikörper-vorbehandelten Patienten eine klinische Remission von 10% vs. 5.4% im Vergleich zu 22.1% vs. 6.6% in der Biologika-naiven Patientengruppe zu Woche 10 auf. In der Erhaltungphase nach 52 Wochen zeigt sich eine klinische Remission von 40.9% vs. 22.2%, p=0.0003 in der Biologika-naiven Gruppe gegenüber 28.9% vs 10.1%, p=0.005 in der TNFa-Antikörper vorbehandelten Gruppe mit nahezu identischem Delta zwischen <i>Ozanimod</i> und Placebo. <i>Ozanimod</i> scheint daher auch bei dieser refraktären Patientengruppe noch eine signifikante Effektivität aufzuweisen.</p> <p>Randomisierte Vergleichsstudien, die uns einen Hinweis geben, welches Biologikum, <i>Ozanimod</i> oder JAK-Inhibitor in dieser Patientengruppe besonders wirkungsvoll sind, gibt es bisher nicht. Eine Priorisierung bzgl. des klinischen Einsatzes kann daher nicht vorgeschlagen werden. Kriterien für eine individuelle Priorisierung werden unter der Empfehlung 3.26 diskutiert.</p> <p>Da es sich bei den Patienten mit primärem oder sekundärem Therapieversagen auf einen TNF-Antikörper grundsätzlich um eine sehr kranke und häufig „austherapierte“ Patientenpopulation handelt, sollte in dieser Situation die Möglichkeit einer Proktokolektomie immer mit in Erwägung gezogen und mit den Patienten diskutiert werden.</p> <p>Anwendung von Biosimilars bei Colitis ulcerosa</p> <p>Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung steht für die Anwendung bei der Colitis ulcerosa lediglich das Infliximab-Biosimilar zur Verfügung. Weitere Biosimilars werden jedoch in den kommenden Jahren folgen. Eine generelle Empfehlung zur Anwendung von Biosimilars wird in dieser Leitlinie nicht gegeben, da es sich bei Biosimilars lediglich um eine andere Version eines monoklonalen</p>
---	---

<p>zu den Originalprodukten zu sein. Trotz fehlender randomisierter Studien im Indikationsbereich CU sprechen die bisherigen Studiendaten und klinischen Erfahrungen für eine vergleichbar gute Wirksamkeit von Biosimilars im Vergleich zum Original-Biologikum Infliximab ohne wesentliche Änderungen im Nebenwirkungsspektrum. Negative Daten, die gegen eine Anwendung von Biosimilars bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sprechen würden, wurden bisher weder in Studien publiziert, noch sind diese aus der klinischen Anwendung bekannt. Der mehr als 10-jährige Einsatz von Biosimilars in anderen Indikationsbereichen unterstreicht die Unbedenklichkeit zumindest bei der Neueinstellung auf in Studien geprüfte Biosimilars.</p> <p>Die bisherigen Daten zur Umstellung vom Originator auf ein Infliximab-Biosimilar (z.B. aus der NorSwitch-Studie⁴³⁸) ergaben bisher ebenfalls keine relevanten Hinweise auf einen Wirksamkeitsverlust, eine vermehrte Rate an Nebenwirkungen oder Immunogenitätsprobleme. Gastroenterologen sollten sich intensiver mit dem Biosimilar-Konzept bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vertraut machen und unbegründete Ängste in Bezug auf die Sicherheit und Effektivität dieser Substanzen abbauen. Unabhängig von der bisher bestehenden relativen Unbedenklichkeit der Anwendung des Biosimilars Infliximab in der Erstanwendung und vermutlich auch bei einem Wechsel sind höchste Anforderungen an die Qualitätskontrollen im Herstellungsprozess von Biosimilars zu stellen. Eine größtmögliche Transparenz in Bezug auf den Herstellungsprozess, wie auch auf die Verordnung, ist zu fordern. Grundsätzlich sollte in Bezug auf den Einsatz von Biologika bzw. Biosimilars gefordert werden, dass der behandelnde Arzt die von ihm verordneten Produkte eindeutig zuordnen kann und zumindest in Bezug auf einen Wechsel zwischen Originalprodukt und Biosimilar einer laufenden Therapie weiterhin die Entscheidungshoheit behält. Ein wiederholter Wechsel von Biosimilar mit Originator bzw. zwischen verschiedenen Biosimilars (sog. „Multi-Switch“) ist abzulehnen, da hierzu keine Daten vorliegen.</p>	<p>Antikörpers bzw. aktuell um Adalimumab bzw. Infliximab handelt, deren Anwendungen an verschiedenen anderen Stellen besprochen werden. Da die Anwendung der Biosimilars derzeit viel und z.T. kontrovers diskutiert wird, folgen zumindest einige generelle Überlegungen zur Anwendung von Biosimilars.</p> <p>Die molekulare Struktur der aktuell verfügbaren Infliximab Biosimilars ist sehr ähnlich zu der des Referenzproduktes. Alle Medikamente haben ähnliche physikalische und chemische Eigenschaften, biologische Aktivität, Pharmakokinetik und Toxizität in Tierversuchen wie bei gesunden Probanden. Zwei Phase 3 Studien haben zwischen Biosimilar und Referenzprodukt eine vergleichbare Effektivität, Toxizität und Immunogenität bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Ankyloisierender Spondylarthritis gezeigt^{436, 437}.</p> <p>Mehrere Open-label-Studien legen nahe, dass das Infliximab Biosimilar bei CU wirksam ist. Auf der Basis vorklinischer und klinischer Daten hat die EMA den Einsatz der Infliximab Biosimilars bei rheumatoider Arthritis, Spondylarthritis, CU und Morbus Crohn zugelassen. Es ist zu erwarten, dass durch die in den kommenden Jahren vermehrt auf dem Markt erscheinenden bioähnlichen Substanzen das Spektrum der Anwendung von Biosimilars bei Colitis ulcerosa deutlich erweitert werden wird. Die Verfügbarkeit von Biosimilars ist wettbewerbsfördernd und wird zur Kostensenkung in einem finanziell überstrapazierten Gesundheitssystem beitragen. Außerdem werden hiermit wichtige Medikamente für eine breitere Gruppe von Patienten verfügbar gemacht. Biosimilars scheinen daher eine wirkliche Alternative zu den Originalprodukten darzustellen. Trotz fehlender randomisierter Studien im Indikationsbereich CU sprechen die bisherigen Studiendaten und klinischen Erfahrungen für eine vergleichbar gute Wirksamkeit von Biosimilars im Vergleich zum Original-Biologikum Infliximab ohne wesentliche Änderungen im Nebenwirkungsspektrum. Negative Daten, die gegen eine Anwendung von Biosimilars bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sprechen würden, wurden bisher weder in Studien publiziert, noch sind diese aus der klinischen</p>
---	---

<p>Anwendung bekannt. Der mehr als 10-jährige Einsatz von Biosimilars in anderen Indikationsbereichen unterstreicht die Unbedenklichkeit zumindest bei der Neueinstellung auf in Studien geprüfte Biosimilars.</p> <p>Die bisherigen Daten zur Umstellung vom Originator auf ein Infliximab-Biosimilar (z. B. aus der NorSwitch-Studie⁴³⁸) ergaben bisher ebenfalls keine relevanten Hinweise auf einen Wirksamkeitsverlust, eine vermehrte Rate an Nebenwirkungen oder Immunogenitätsprobleme. Gastroenterologen sollten sich intensiver mit dem Biosimilar-Konzept bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vertraut machen und unbegründete Ängste in Bezug auf die Sicherheit und Effektivität dieser Substanzen abbauen. Unabhängig von der bisher bestehenden relativen Unbedenklichkeit der Anwendung des Biosimilars Infliximab in der Erstanwendung und vermutlich auch bei einem Wechsel sind höchste Anforderungen an die Qualitätskontrollen im Herstellungsprozess von Biosimilars zu stellen. Eine größtmögliche Transparenz in Bezug auf den Herstellungsprozess, wie auch auf die Verordnung, ist zu fordern. Grundsätzlich sollte in Bezug auf den Einsatz von Biologika bzw. Biosimilars gefordert werden, dass der behandelnde Arzt die von ihm verordneten Produkte eindeutig zuordnen kann und zumindest in Bezug auf einen Wechsel zwischen Originalprodukt und Biosimilar einer laufenden Therapie weiterhin die Entscheidungshoheit behält. Ein wiederholter Wechsel von Biosimilar mit Originator bzw. zwischen verschiedenen Biosimilars (sog. „Multi-Switch“) ist abzulehnen, da hierzu keine Daten vorliegen.</p>	<p>Empfehlung 3.34</p> <p>Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), Mirikizumab (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</p>
<p>Empfehlung 3.34</p> <p>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</p>	<p>2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad</p>

<p>2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit den jeweiligen Substanzen fortgesetzt werden.</p> <p>Empfehlungsgrad B, starker Konsens</p> <p>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz</p> <p>Hintergrund</p> <p><i>Remissionserhalt mit TNF-Antikörpern</i></p> <p>In den ACT-Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Infliximab-Therapie zu den Zeitpunkten Woche 8, 30 und Woche 54 (nur ACT-1 Studie) im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger in Remission blieben (siehe <i>Tabelle 10</i>). Zu beachten ist, dass der Anteil der Patienten mit steroidfreier Remission, wenngleich statistisch signifikant, gering ausfiel. In ACT-1 lag die Steroid-freie Remission in Woche 54 bei 24% (IFX 5 mg/kg), 19% (IFX 10 mg/kg) bzw. 10% (placebo), in ACT-2 waren es in Woche 30 18% (IFX 5 mg/kg), 27% (IFX 10 mg/kg), und 3% (Placebo)³⁵⁵.</p> <p>In einer Studie wurde der Langzeitverlauf von 121 Patienten mit refraktärem Verlauf einer Colitis ulcerosa, die mit IFX behandelt wurden, berichtet⁴⁵³. 67% der Patienten sprachen auf die Therapie mit IFX an, hiervon hatten 68% ein anhaltendes klinisches Ansprechen (medianer Beobachtungszeitraum 33.0 Monate; 17.0-49.8 Monate), insgesamt 17% wurden kolektomiert.</p> <p>Für Adalimumab konnte ebenfalls eine Überlegenheit im Remissionserhalt gegenüber Placebo gezeigt werden, so lagen die Remissionsraten in der ULTRA-2 Studie in Woche 8 bei 16.5% (Adalimumab) bzw. 9.3% (Placebo; p=0.039). In einer Übersichtsarbeit aus 2015 mit Einschluss einzelner Fallserien wurden bei IFX-vorbehandelten Patienten Remissionsraten von 0-50% berichtet^{433, 454}. Durch eine langfristige Adalimumab-Therapie über 52 Wochen konnte zudem die Hospitalisierungsrate gesenkt werden⁴⁵⁴. Daten zum Einsatz jenseits von Woche 52</p>	<p>Substanzen fortgesetzt werden.</p> <p>Empfehlungsgrad B, starker Konsens</p> <p>Hintergrund</p> <p><i>Remissionserhalt mit TNF-Antikörpern</i></p> <p>In den ACT-Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Infliximab-Therapie zu den Zeitpunkten Woche 8, 30 und Woche 54 (nur ACT-1 Studie) im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger in Remission blieben (siehe <i>Tabelle 10</i>). Zu beachten ist, dass der Anteil der Patienten mit steroidfreier Remission, wenngleich statistisch signifikant, gering ausfiel. In ACT-1 lag die Steroid-freie Remission in Woche 54 bei 24% (IFX 5 mg/kg), 19% (IFX 10 mg/kg) bzw. 10% (placebo), in ACT-2 waren es in Woche 30 18% (IFX 5 mg/kg), 27% (IFX 10 mg/kg), und 3% (Placebo)³⁵⁵.</p> <p>In einer Studie wurde der Langzeitverlauf von 121 Patienten mit refraktärem Verlauf einer Colitis ulcerosa, die mit IFX behandelt wurden, berichtet⁴⁵³. 67% der Patienten sprachen auf die Therapie mit IFX an, hiervon hatten 68% ein anhaltendes klinisches Ansprechen (medianer Beobachtungszeitraum 33.0 Monate; 17.0-49.8 Monate), insgesamt 17% wurden kolektomiert.</p> <p>Für Adalimumab konnte ebenfalls eine Überlegenheit im Remissionserhalt gegenüber Placebo gezeigt werden, so lagen die Remissionsraten in der ULTRA-2 Studie in Woche 8 bei 16.5% (Adalimumab) bzw. 9.3% (Placebo; p=0.019) und in Woche 52 bei 17.3% (Adalimumab) vs. 8.5% (Placebo, p=0.004)³⁵⁶. Da Infliximab zum Zeitpunkt der ULTRA-2 Studie bereits zugelassen war, fand sich ein relevanter Anteil (40%) von Patienten, die zuvor mit IFX behandelt wurden. Für diese Patienten fand sich hinsichtlich einer Remission in Woche 8 kein Unterschied zu Placebo, in Woche 52 befanden sich lediglich 10,2% dieser Patienten in Remission (Placebo 3%; p=0,039). In einer Übersichtsarbeit aus 2015 mit Einschluss einzelner Fallserien wurden bei IFX-vorbehandelten Patienten Remissionsraten von 0-50% berichtet^{433, 454}. Durch eine langfristige Adalimumab-Therapie über 52 Wochen konnte zudem die Hospitalisierungsrate gesenkt werden⁴⁵⁴. Daten zum Einsatz jenseits von Woche 52</p>
---	---

stammen aus der gepoolten Analyse von ULTRA-1, ULTRA-2 und ULTRA-3⁴⁵⁵. Für 199 Patienten liegen Daten zur Therapie über vier Jahre vor, die Remissionsrate in Woche 208 lag dabei bei 24,7%, ca. 60% der Patienten, die nach einem Jahr in Remission waren, blieben auch in Woche 156 noch in Remission. In der PURSUIT-M Studie wurde die Wirksamkeit von subkutanem Golimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die zuvor keine TNF-Antikörper Therapie erhalten hatten, gezeigt³⁵⁸. Bei Patienten, die in Woche 6 auf Golimumab angesprochen hatten, war dies in Woche 54 noch bei 47% (50 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen) bzw. 49,7% (100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen) dieser Patienten der Fall, im Vergleich zu 31,2% unter Placebo. Unter 100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen wurde eine klinische Remission mit 27,8% und Mukosaheilung mit 42,4% in Woche 54 berichtet (Placebo 15,6% bzw. 26,6%).

Tabelle 10 – Übersicht Remissionsraten bei TNF-alpha Antikörpern

TNF-alpha Antikörper	Studie	Zeitpunkt	Remissionsraten
Infliximab	ACT-1 ³⁵⁵	Woche 54	35% IFX 5 mg/kg 34% IFX 10 mg/kg 17% Placebo
		Woche 30	26% IFX 5 mg/kg 36% IFX 10 mg/kg 11% Placebo
Adalimumab	ULTRA-2 ³⁵⁶	Woche 8	16,5% Adalimumab 9,3% Placebo
		Woche 52	17,3% Adalimumab 8,5% Placebo
Golimumab	Gepoolte Daten ULTRA-1,-2,-3 ⁴⁵⁵	Woche 208	24,7% Adalimumab
		Woche 54	27,8% (klinische Remission) bzw. 42,4% (Mukosaheilung) unter
	PURSUIT-M ³⁵⁸		

Remission in Woche 8 kein Unterschied zu Placebo, in Woche 52 befanden sich lediglich 10,2% dieser Patienten in Remission (Placebo 3%; p=0,039). In einer Übersichtsarbeit aus 2015 mit Einschluss einzelner Fallserien wurden bei IFX-vorbehandelten Patienten Remissionsraten von 0-50% berichtet^{433, 454}. Durch eine langfristige Adalimumab-Therapie über 52 Wochen konnte zudem die Hospitalisierungsrate gesenkt werden⁴⁵⁴. Daten zum Einsatz jenseits von Woche 52 stammen aus der gepoolten Analyse von ULTRA-1, ULTRA-2 und ULTRA-3⁴⁵⁵. Für 199 Patienten liegen Daten zur Therapie über vier Jahre vor, die Remissionsrate in Woche 208 lag dabei bei 24,7%, ca. 60% der Patienten, die nach einem Jahr in Remission waren, blieben auch in Woche 156 noch in Remission.

In der PURSUIT-M Studie wurde die Wirksamkeit von subkutanem Golimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die zuvor keine TNF-Antikörper Therapie erhalten hatten, gezeigt³⁵⁸. Bei Patienten, die in Woche 6 auf Golimumab angesprochen hatten, war dies in Woche 54 noch bei 47% (50 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen) bzw. 49,7% (100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen) dieser Patienten der Fall, im Vergleich zu 31,2% unter Placebo. Unter 100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen wurde eine klinische Remission mit 27,8% und Mukosaheilung mit 42,4% in Woche 54 berichtet (Placebo 15,6% bzw. 26,6%).

Tabelle 3: Übersicht Remissionsraten bei TNF-alpha Antikörpern

TNF-alpha Antikörper	Studie	Zeitpunkt	Remissionsraten
Infliximab	ACT-1 ³⁵⁵	Woche 54	35% IFX 5 mg/kg 34% IFX 10 mg/kg 17% Placebo
		Woche 30	26% IFX 5 mg/kg 36% IFX 10 mg/kg 11% Placebo

Adalimumab	ULTRA-2 ³⁵⁶	Woche 8	16,5% Adalimumab 9,3% Placebo
		Woche 52	17,3% Adalimumab 8,5% Placebo
	Gepoolte Daten ULTRA-1,-2,-3 ⁴⁵⁵	Woche 208	24,7% Adalimumab
Golimumab	PURSUIT-M ³⁵⁸	Woche 54	27,8% (klinische Remission) 42,4% (Mukosaheilung) unter Golimumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen; Placebo mit 15,6% klin. Remission bzw. 26,6% Mukosaheilung

		Golimumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen; Placebo mit 15,6% klin. Remission bzw. 26,6% Mukosaheilung
--	--	---

Remissionserhalt mit Vedolizumab

Die Wirksamkeit einer längerfristigen Therapie mit Vedolizumab konnte durch die GEMINI-I Studie erbracht werden⁴²³. Unter 8-wöchentlicher Therapie mit 300 mg Vedolizumab wurde eine Remissionsrate von 41,8% in Woche 52 berichtet, unter 4 wöchentlicher Therapie lag die Rate bei 44,8% (Placebo 15,9%). Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der 4- und 8-wöchentlichen Applikation von Vedolizumab herausgearbeitet werden⁴⁵⁶. In einer Subgruppen-Analyse der GEMINI-I Studiendaten erwies sich Vedolizumab sowohl bei TNF-Antikörper-naiven als auch -exponierten Patienten als wirksam, wenngleich die Remissionsraten bei den TNF-Antikörper-Versagern geringer waren (46,9% versus 36,1% in Woche 52)⁴⁵⁷. In einer kürzlich publizierten follow-up Studie zeigten sich auch drei Jahre nach erfolgreicher Induktionstherapie noch bei 50% der Patienten, die initial auf Vedolizumab angesprochen hatten, eine endoskopische Mukosaheilung⁴⁵⁸. *Real World* Daten belegen in einer deutschen Kohorte eine steroidfreie klinische Remission nach 54 Wochen bei 22% der initial auf Vedolizumab eingestellten Patienten⁴⁵⁹. Bei 56% dieser Patienten wurde Vedolizumab bereits nach einem medianen Zeitraum von 18 Wochen gestoppt. In einer französischen Kohorte betrug die steroidfreie klinische Remission bei Patienten unter Vedolizumab nach einem Jahr 40,5%. Der überwiegende Anteil der Patienten, der sich zu Woche 22 in Remission befand zeigt auch in Woche 54 noch eine klinische Remission⁴⁶⁰. In einer Metaanalyse konnte die remissionserhaltende Wirkung von Vedolizumab in der Prävention eines Rezidivs bestätigt werden⁴⁶¹.

Kombinationstherapien im Remissionserhalt

In der UC-SUCCESS Studie wurde die Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Azathioprin (2,5 mg/kg Tagesdosis) und Infliximab (5 mg/kg Woche 0,2,6,14)

Remissionserhalt mit Vedolizumab

Die Wirksamkeit einer längerfristigen Therapie mit Vedolizumab konnte durch die GEMINI-I Studie erbracht werden⁴²³. Unter 8-wöchentlicher Therapie mit 300 mg Vedolizumab wurde eine Remissionsrate von 41,8% in Woche 52 berichtet, unter 4 wöchentlicher Therapie lag die Rate bei 44,8% (Placebo 15,9%). Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der 4- und 8-wöchentlichen Applikation von Vedolizumab herausgearbeitet werden⁴⁵⁶. In einer Subgruppen-Analyse der GEMINI-I Studiendaten erwies sich Vedolizumab sowohl bei TNF-Antikörper-naiven als auch -exponierten Patienten als wirksam, wenngleich die Remissionsraten bei den TNF-Antikörper-Versagern geringer waren (46,9% versus 36,1% in Woche 52)⁴⁵⁷. In einer kürzlich publizierten follow-up Studie zeigten sich auch drei Jahre nach erfolgreicher Induktionstherapie noch bei 50% der Patienten, die initial auf Vedolizumab angesprochen hatten, eine endoskopische Mukosaheilung⁴⁵⁸.

hinsichtlich Remission in Woche 16 untersucht⁴²⁰. Die Kombinationstherapie erwies sich mit einer steroidfreien Remissionsrate von 39,7% in Wochen der jeweiligen Monotherapie der Einzelsubstanzen überlegen (IFX Monotherapie 22,1%; Azathioprin Monotherapie 23,7%). Eine Mukosaheilung trat in 62,8% unter Kombinationstherapie auf, unter IFX Monotherapie lag diese bei 54,6% im Vergleich zu 36,8% bei Azathioprin Monotherapie. Zu beachten ist hier jedoch, dass die Remissionsrate nur zum Zeitpunkt in Woche 16 und nicht über einen längeren Zeitraum untersucht wurde. Zudem waren die eingeschlossenen Patienten naïv für eine Therapie mit Thiopurinen und TNF-Antikörpern.

Belastbare Daten für eine Kombinationstherapie aus Azathioprin zusammen mit Adalimumab oder Golimumab I liegen für die Therapie der Colitis ulcerosa nicht vor. In einer retrospektiven Analyse von 23 Patienten, die unter Adalimumab Therapie einen Wirkverlust erlitten hatten und infolgedessen einen Immunmodulator erhalten hatten (Thiopurine n=14; MTX n=9), kam es bei 11 Patienten (48%) zu einer Rückbildung der anti-Adalimumab-AK, einem Wiederanstieg des Adalimumab Talspiegels und einem klinischen Ansprechen⁴⁶². Allerdings befanden sich unter diesen 23 Patienten nur zwei mit Colitis ulcerosa, sodass die Ergebnisse keine allgemeine Empfehlung für eine Kombinationstherapie mit Adalimumab erlauben. Prospektive Daten zur Behandlung des Morbus Crohn zeigen in der Kombinationstherapie keinen signifikant besseren Verlauf verglichen mit der Adalimumab-Monotherapie, wenngleich bei dem sekundären Endpunkt Mukosaheilung ein Vorteil der Kombinationstherapie gezeigt werden konnte⁴⁶³.

Studien, die die einzelnen Substanzen im direkten Vergleich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit im Remissionserhalt untersuchen, fehlen. Eine Empfehlung, welche Substanz zu bevorzugen ist, kann daher nicht abgegeben werden. Üblicherweise wird jedoch die Erhaltungstherapie mit der Substanz durchgeführt, mit der eine Remissionsinduktion erreicht werden konnte.

Real World Daten belegen in einer deutschen Kohorte eine steroidfreie klinische Remission nach 54 Wochen bei 22% der initial auf Vedolizumab eingestellten Patienten⁴⁵⁹. Bei 56% dieser Patienten wurde Vedolizumab bereits nach einem medianen Zeitraum von 18 Wochen gestoppt. In einer französischen Kohorte betrug die steroidfreie klinische Remission bei Patienten unter Vedolizumab nach einem Jahr 40.5%. Der überwiegende Anteil der Patienten, der sich zu Woche 22 in Remission befand zeigt auch in Woche 54 noch eine klinische Remission⁴⁶⁰. In einer Metaanalyse konnte die remissionserhaltende Wirkung von Vedolizumab in der Prävention eines Rezidivs bestätigt werden⁴⁶¹.

Kombinationstherapien im Remissionserhalt

In der UC-SUCCESS Studie wurde die Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Azathioprin (2,5 mg/kg Tagesdosis) und Infliximab (5 mg/kg Woche 0,2,6,14) hinsichtlich Remission in Woche 16 untersucht⁴²⁰. Die Kombinationstherapie erwies sich mit einer steroidfreien Remissionsrate von 39,7% in Wochen der jeweiligen Monotherapie der Einzelsubstanzen überlegen (IFX Monotherapie 22,1%; Azathioprin Monotherapie 23,7%). Eine Mukosaheilung trat in 62,8% unter Kombinationstherapie auf, unter IFX Monotherapie lag diese bei 54,6% im Vergleich zu 36,8% bei Azathioprin Monotherapie. Zu beachten ist hier jedoch, dass die Remissionsrate nur zum Zeitpunkt in Woche 16 und nicht über einen längeren Zeitraum untersucht wurde. Zudem waren die eingeschlossenen Patienten naïv für eine Therapie mit Thiopurinen und TNF-Antikörpern.

Belastbare Daten für eine Kombinationstherapie aus Azathioprin zusammen mit Adalimumab oder Golimumab I liegen für die Therapie der Colitis ulcerosa nicht vor. In einer retrospektiven Analyse von 23 Patienten, die unter Adalimumab Therapie einen Wirkverlust erlitten hatten und infolgedessen einen Immunmodulator erhalten hatten (Thiopurine n=14; MTX n=9), kam es bei 11 Patienten (48%) zu einer Rückbildung der anti-Adalimumab-AK, einem

Remissionserhaltung mit JAK-Inhibitoren

Die remissionserhaltende Therapie mit Tofacitinib wurde in der OCTAVE Sustain Studie untersucht. Hier wurden Patienten aus der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie mit Ansprechen auf Tofacitinib eingeschlossen. Die Remissionsrate betrug 34,3% zu Woche 52 bei Patienten in der 5 mg Gruppe und 40,6% in der 10 mg-Gruppe versus 11,1% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$ für beide Vergleiche mit Placebo)³⁵⁹. Sicherheitsaspekte zu Tofacitinib sind unter der Empfehlung 3.29 aufgeführt.

Der remissionserhaltende Effekt von Filgotinib wurde in der Selection-Studie untersucht ³⁶¹ Patienten mit einem klinischen Ansprechen in der Induktionsphase wurden mit Filgotinib vs Placebo in der Erhaltungphase bis Woche 58 weiterbehandelt. 37.2% der Patienten, die mit 200 mg Filgotinib weiterbehandelt wurden, hatten im Vergleich zu 11.2% in der Placebo-Gruppe eine klinische Remission (Differenz 26.0%, 95% CI 16.0–35.9; $p < 0.0001$). Eine klinische Remission wurde bei 37.0% der Patienten unter Ozanimod vs. 18.5% in der Placebogruppe [bei Patienten mit einem klinischen Ansprechen in Woche 10], $P < 0.001$ erreicht. Auch in den sekundären Endpunkten einschließlich der 6-monatigen steroidfreien Remission (27.2% vs 6.4%, $p = 0.0055$) sowie bei der endoskopischen und histologischen Remission ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Filgotinib 200 mg und Placebo. Relevante Sicherheitssignale konnten auch in der Erhaltungstherapie nicht identifiziert werden.

Remissionserhaltung mit Ozanimod

In der True North Studie wurde der remissionserhaltende Effekt einer Therapie mit Ozanimod bei Patienten untersucht, die auf eine Induktionstherapie mit Ozanimod in Woche 10 angesprochen haben ³⁶⁸. Nach 52 Wochen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bzgl. der klinischen Remission (37 vs 18.5%, $p < 0.001$). Auch in allen sekundären Endpunkten ergaben sich signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo einschließlich der steroidfreien Remission (31.7% vs 16.7%, $p < 0.001$).

Wiederanstieg des Adalimumab Taispiegels und einem klinischen

Ansprechen⁴⁶². Allerdings befanden sich unter diesen 23 Patienten nur zwei mit Colitis ulcerosa, sodass die Ergebnisse keine allgemeine Empfehlung für eine Kombinationstherapie mit Adalimumab erlauben. Prospektive Daten zur Behandlung des Morbus Crohn zeigen in der Kombinationstherapie keinen signifikant besseren Verlauf verglichen mit der Adalimumab-Monotherapie, wengleich bei dem sekundären Endpunkt Mukosaheilung ein Vorteil der Kombinationstherapie gezeigt werden konnte⁴⁶³.

Studien, die die einzelnen Substanzen im direkten Vergleich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit im Remissionserhalt untersuchen, fehlen. Eine Empfehlung, welche Substanz zu bevorzugen ist, kann daher nicht abgegeben werden. Üblicherweise wird jedoch die Erhaltungstherapie mit der Substanz durchgeführt, mit der eine Remissionsinduktion erreicht werden konnte.

Remissionserhaltung mit JAK-Inhibitoren

Die remissionserhaltende Therapie mit Tofacitinib wurde in der OCTAVE Sustain Studie untersucht. Hier wurden Patienten aus der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie mit Ansprechen auf Tofacitinib eingeschlossen. Die Remissionsrate betrug 34,3% zu Woche 52 bei Patienten in der 5 mg Gruppe und 40,6% in der 10 mg-Gruppe versus 11,1% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$ für beide Vergleiche mit Placebo)³⁵⁹. Sicherheitsaspekte zu Tofacitinib sind unter der Empfehlung 3.29 aufgeführt.

Der remissionserhaltende Effekt von *Filgotinib* wurde in der SELECTION-Studie untersucht ³⁶¹ Patienten mit einem klinischen Ansprechen in der Induktionsphase wurden mit Filgotinib vs Placebo in der Erhaltungphase bis Woche 58 weiterbehandelt. 37.2% der Patienten, die mit 200 mg Filgotinib weiterbehandelt wurden, hatten im Vergleich zu 11.2% in der Placebo-Gruppe eine klinische Remission (Differenz 26.0%, 95% CI 16.0–35.9; $p < 0.0001$). Eine klinische Remission wurde bei 37.0% der Patienten unter Ozanimod vs. 18.5% in der Placebogruppe [bei Patienten mit einem klinischen Ansprechen

Remissionserhaltung mit Ustekinumab

Die remissionserhaltende Therapie mit Ustekinumab wurde in den UNIFI-Studien untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die ein Ansprechen auf die Induktionstherapie aufwiesen. Die Studiendaten sowie die Sicherheitsaspekte werden ausführlich unter der Empfehlung 3.29 diskutiert.

in Woche 10], $P < 0.001$ erreicht. Auch in den sekundären Endpunkten einschließlich der 6-monatigen steroidfreien Remission (27.2% vs 6.4%, $p = 0.0055$) sowie bei der endoskopischen und histologischen Remission ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Filgotinib 200 mg und Placebo. Relevante Sicherheitssignale konnten auch in der Erhaltungstherapie nicht identifiziert werden. Die Wirksamkeit von Upadacitinib bei Patienten in der Erhaltungstherapie einer Colitis ulcerosa nach Remissionsinduktion mit 45 mg/die wurde in der U-ACHIEVE maintenance Studie untersucht³⁶² (s. auch Kommentar zu 3.26). Es wurden Dosierungen von 15 mg und 30 mg/die eingesetzt, für die beide ein remissionserhaltender Effekt nachgewiesen werden konnte. Grundsätzlich sollte aufgrund der unter 3.26 beschriebenen potentiellen Nebenwirkungen die niedrigste zum Remissionserhalt notwendige Dosierung gewählt werden.

Remissionserhaltung mit Ozanimod

In der True North Studie wurde der remissionserhaltende Effekt einer Therapie mit Ozanimod bei Patienten untersucht, die auf eine Induktionstherapie mit Ozanimod in Woche 10 angesprochen haben³⁶⁸. Nach 52 Wochen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bzgl. der klinischen Remission (37 vs 18.5%, $p < 0.001$). Auch in allen sekundären Endpunkten ergaben sich signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo einschließlich der steroidfreien Remission (31.7% vs 16.7%, $p < 0.001$).

Remissionserhaltung mit Ustekinumab und Mirikizumab

Die Wirksamkeit einer remissionserhaltenden Therapie mit Ustekinumab wurde in den UNIFI-Studien untersucht. Die remissionserhaltende Therapie mit Mirikizumab wurde in der LUCENT-2 Studie untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die ein Ansprechen auf die Induktionstherapie aufwiesen. Die Studiendaten sowie die Sicherheitsaspekte werden ausführlich unter der Empfehlung 3.29 diskutiert.

Empfehlung 3.36

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

Expertenkonsens, starker Konsens

Hintergrund

Zu keiner der genannten Substanzen bestehen ausreichend Daten, um weder die optimale Therapiedauer noch die optimalen Voraussetzungen, die Therapie zu beenden, abzuschätzen. Über die Dauer der remissionserhaltenden Therapie sollte daher im Einzelfall entschieden werden.

In einer retrospektiven Studie wurde die Wirksamkeit von Azathioprin bei 346 Patienten mit Colitis ulcerosa untersucht, die Remissionsraten nach einem, zwei und fünf Jahren lagen 95%, 69% und 55%⁴⁴⁶. Einschränkung muss hier der retrospektive Charakter beachtet werden, zudem waren Remission und Schub der CU lediglich über die Abwesenheit bzw. den Einsatz einer Steroidmedikation definiert. Die Zunahme der Lymphomrate nach einer mehrjährigen Thiopurintherapie sollte berücksichtigt werden.

Auch für den Einsatz von Biologika (TNF-Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab) bzw. für JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) und Ozanimod ist die optimale Therapiedauer nicht bekannt. In den jeweiligen Zulassungsstudien, die für Infliximab^{355, 358} und Vedolizumab⁴²³ ebenso wie für die anderen Biologika, JAK-Inhibitoren und Ozanimod eine Erhaltungstherapie über ca. ein Jahr vorsahen, konnte eine Überlegenheit im Remissionserhalt gegenüber Placebo dokumentiert werden. Eine TNF-Antikörper-Therapie sollte daher über mindestens ein Jahr erfolgen. Inwieweit Patienten, die sich nach einem Jahr in Remission befinden, von einer Fortführung dieser Therapie profitieren, und, ob die Remission rein klinisch oder endoskopisch definiert sein sollte, ist derzeit nicht abschließend geklärt.

Empfehlung 3.36

Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung zur Dauer einer Remissionserhaltung mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Ustekinumab, 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

Hintergrund

Zu keiner der genannten Substanzen bestehen ausreichend Daten, um weder die optimale Therapiedauer noch die optimalen Voraussetzungen, die Therapie zu beenden, abzuschätzen. Über die Dauer der remissionserhaltenden Therapie sollte daher im Einzelfall entschieden werden.

In einer retrospektiven Studie wurde die Wirksamkeit von Azathioprin bei 346 Patienten mit Colitis ulcerosa untersucht, die Remissionsraten nach einem, zwei und fünf Jahren lagen 95%, 69% und 55%⁴⁴⁶. Einschränkung muss hier der retrospektive Charakter beachtet werden, zudem waren Remission und Schub der CU lediglich über die Abwesenheit bzw. den Einsatz einer Steroidmedikation definiert. Die Zunahme der Lymphomrate nach einer mehrjährigen Thiopurintherapie sollte berücksichtigt werden.

Auch für den Einsatz von Biologika (TNF-Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab, Mirikizumab) bzw. für JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Ustekinumab) und Ozanimod ist die optimale Therapiedauer nicht bekannt. In den jeweiligen Zulassungsstudien, die für Infliximab^{355, 358} und Vedolizumab⁴²³ ebenso wie für die anderen Biologika, JAK-Inhibitoren und Ozanimod eine Erhaltungstherapie über ca. ein Jahr vorsahen, konnte eine

Nach Beendigung einer TNF-Antikörper-Therapie wird ein relevanter Anteil der Patienten binnen 12 Monaten nach Therapieende einen erneuten Schub erleiden. In einer Meta-Analyse aus 2016 betrug die Rezidivrate 12 Monate nach Beendigung einer Therapie mit Infliximab oder Adalimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa 28%, das Wiederansprechen auf die zuvor beendete Therapie betrug ca. 80%⁸¹. Eine weitere Metaanalyse, die sowohl Patienten mit Morbus Crohn als auch mit Colitis ulcerosa einschloss, zeigte eine Relapserate von etwa 50% 2 Jahre nach Beendigung einer TNF-Antikörper Therapie ⁴⁶⁷.

Überlegenheit im Remissionserhalt gegenüber Placebo dokumentiert werden. Eine TNF-Antikörper-Therapie sollte daher über mindestens ein Jahr erfolgen. Inwieweit Patienten, die sich nach einem Jahr in Remission befinden, von einer Fortführung dieser Therapie profitieren, und, ob die Remission rein klinisch oder endoskopisch definiert sein sollte, ist derzeit nicht abschließend geklärt.

Nach Beendigung einer TNF-Antikörper-Therapie wird ein relevanter Anteil der Patienten binnen 12 Monaten nach Therapieende einen erneuten Schub erleiden. In einer Meta-Analyse aus 2016 betrug die Rezidivrate 12 Monate nach Beendigung einer Therapie mit Infliximab oder Adalimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa 28%, das Wiederansprechen auf die zuvor beendete Therapie betrug ca. 80%⁸¹. Eine weitere Metaanalyse, die sowohl Patienten mit Morbus Crohn als auch mit Colitis ulcerosa einschloss, zeigte eine Relapserate von etwa 50% 2 Jahre nach Beendigung einer TNF-Antikörper Therapie ⁴⁶⁷.

Versionsnummer: 6.2

Erstveröffentlichung: 11/2000

Überarbeitung von: 04/2021

Nächste Überprüfung geplant: 06/2023

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online