

**KBV**

KASSENÄRZTLICHE  
BUNDESVEREINIGUNG

# BIOLOGIKA

COLITIS ULCEROSA

ERST LESEN  
DANN PUNKTEN:  
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 04/2020 > FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

WirkstoffAktuell

---

## INDIKATION

---

Bei nicht ausreichendem Ansprechen einer immunsuppressiven Therapie mit konventionellen Arzneimitteln können bei der Colitis ulcerosa (CU) Biologika eingesetzt werden. Zu diesen zählen die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren Adalimumab, Golimumab und Infliximab sowie der Integrin-Antagonist Vedolizumab und der Interleukin-Antagonist Ustekinumab.

Die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren sind zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.

Vedolizumab und Ustekinumab sind zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bzw. bei Ustekinumab auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder bei Ustekinumab eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Literatur: 1–5

---

## EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE

---

### ALLGEMEINE EMPFEHLUNGEN ZUR RATIONALEN THERAPIE MIT BIOLOGIKA BEI CU

- Behandlungsziele bei der CU sind die rasche Induktion einer steroidfreien Remission und die Prävention von Erkrankungs- und Therapiekomplicationen sowie die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission.
- Die Therapie richtet sich grundsätzlich nach dem Schweregrad, dem Ausbreitungsmuster der Erkrankung (Lokalisation, extraintestinale Manifestationen), dem Ansprechen auf vorangegangene Therapien, dem Alter und der individuellen Patientensituation.
- Vor Einleitung einer antientzündlichen Therapie sollte eine Entzündungsaktivität objektiv nachgewiesen werden.
- Vor dem Hintergrund eines im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhten Infektions- und Tumorrisikos müssen vor dem Einsatz von Biologika bei der CU wie auch bei den konventionellen Arzneimitteln Untersuchungen zu Therapiebeginn (zum Beispiel zum Ausschluss einer latenten Tuberkulose) und zur Überwachung während der Therapie (z. B. Hautkrebscreening) erfolgen. Außerdem müssen die Patienten über die möglichen Risiken informiert werden.

➤ Allgemein sollten bei einer Therapie mit Biologika (Originalia, Biosimilars) Präparate mit einer praxistauglichen Einzeldosisstärke (zur Vermeidung von Kosten durch Verwurf) und mit einer für die Behandlung geeigneten Darreichungsform (z. B. Applikationssystem wie Fertigspritze, Injektor, Pen) verordnet werden (6).

➤ Therapien mit Biologika sollten nur unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung einer CU hat, angewendet werden.

### SPEZIFISCHE EMPFEHLUNGEN ZUR RATIONALEN THERAPIE MIT BIOLOGIKA BEI CU

#### Leichte bis mäßig schwere CU

##### Proktitis/Proktosigmoiditis

➤ Eine leichte bis mäßig aktive Proktitis sollte zunächst mit Mesalazin topisch (Suppositorium > 1000 mg/d) behandelt werden. Mesalazinschaum und Mesalazineinläufe können äquivalent eingesetzt werden.

➤ Für Patienten, die nicht ausreichend auf Mesalazin topisch ansprechen, sollte die rektale Mesalazinanwendung entweder mit topischen Steroiden oder mit einer oralen Gabe von Mesalazin kombiniert werden.

➤ Bei Patienten, die einen Rückfall pro Jahr haben, und bei allen Patienten mit einer Proktosigmoiditis werden zur Remissionserhaltung Einläufe mit 5-Aminosalizylaten (5-ASA) empfohlen. Patienten, die zum Erreichen einer Remission orale 5-ASA-Präparate benötigen oder mehrere Rückfälle pro Jahr nach topischer Therapie haben, sollten orale 5-ASA-Präparate erhalten.

##### Linksseitenkolitis, ausgedehnter Befall, Pancolitis

➤ Eine leichte bis mäßig schwere linksseitige CU sollte initial mit rektalem Mesalazin in Kombination mit oralen, Mesalazin freisetzenden Präparaten behandelt werden.

➤ Die rektale Anwendung von Mesalazin soll der topischen Steroidtherapie vorgezogen werden.

➤ Bei Gabe von oralem Mesalazin sollte die Gabe einmal täglich erfolgen.

➤ Patienten, die nicht auf diese Therapien ansprechen, sollten zunächst orale Kortikosteroide erhalten.

➤ Budesonid sollte bei leichter bis mäßig aktiver linksseitiger CU bei unzureichendem Ansprechen oder einer Unverträglichkeit von 5-ASA freisetzenden Präparaten eingesetzt werden.

➤ Bei ausgedehntem Befall soll eine leichte bis mäßig schwere CU zunächst mit oralem Mesalazin in Kombination mit rektalem Mesalazin behandelt werden.

➤ Patienten mit leichter bis mittelschwerer CU, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Thiopurinen ansprechen, sollten mit TNF-Antikörpern (hoher Evidenzgrad) (im Fall von Infliximab ggf. in Kombination mit Methotrexat (MTX)), mit Vedolizumab (mittlerer Evidenzgrad) oder – bei Versagen dieser Wirkstoffe – mit Tofacitinib behandelt werden.

➤ 5-ASA sollen primär als remissionserhaltende Therapie eingesetzt werden, wenn ein Ansprechen auf Aminosalizylate oder Steroide besteht. Die Applikation von 5-ASA soll sich nach

dem Befallsmuster der Erkrankung richten. Die Proktitis und die linksseitige Colitis sollten primär rektal therapiert werden.

- Eine remissionserhaltende Therapie mit 5-ASA sollte bei Effektivität mindestens zwei Jahre durchgeführt werden.
- Möglichkeiten zur stufenweisen remissionserhaltenden Therapieeskalation sind eine Dosiseskalation einer oralen/rektalen Kombinationstherapie mit Aminosalizylaten (hoher Evidenz- und Empfehlungsgrad), eine Anti-TNF-Therapie (hoher Evidenz- und Empfehlungsgrad), eine Therapie mit Vedolizumab (hoher Evidenz- und Empfehlungsgrad) oder eine Therapie mit Thiopurinen (mittlerer Evidenz- und Empfehlungsgrad).
- Kortikosteroide sollen zur Remissionserhaltung nicht eingesetzt werden.

### Schwere CU

- Bei schwerer, aktiver CU mit systemischen Entzündungszeichen (Kriterien nach Truelove und Witts: mehr als sechs blutige Durchfälle/Tag, Fieber (mittlere Abendtemperatur von über 37,5° C oder Temperatur > 37,8 °C an wenigstens zwei von vier Tagen), Tachykardie (HF > 90/min), Anämie (Hb-Wert < 75 % der Norm), BSG > 30 mm/h) wird eine stationäre Behandlung empfohlen.
- Patienten mit einem schwer verlaufenden Schub einer CU sollten orale oder intravenöse Kortikosteroide erhalten.
- Patienten mit einer CU mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren oder mit einem Calcineurininhibitor (Ciclosporin A oder Tacrolimus) behandelt werden. Tofacitinib kann unter Beachtung der Nebenwirkungen (Herpes zoster, venöse Thromboembolien, Hyperlipidämien) erwogen werden. Der TNF- $\alpha$ -Inhibitor Infliximab sollte vorzugsweise in Kombination mit einem Thiopurin eingesetzt werden.
- Patienten mit einer CU mit fulminantem Verlauf, die refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab plus einem Thiopurin oder einem Calcineurininhibitor behandelt werden.
- Nach Ansprechen auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren kann eine Therapie mit Azathioprin/Mercaptopurin oder Vedolizumab eingeleitet werden. Bei Ansprechen auf eine Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren oder Tofacitinib sollten diese Therapien zur Remissionserhaltung fortgesetzt werden.
- Patienten mit einer steroidabhängigen CU sollten mit einem Thiopurin oder TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin), mit Vedolizumab oder – in ausgewählten Fällen – mit Tofacitinib behandelt werden.
- In akut oder chronisch therapierefraktären Situationen ist immer die Kolektomie als therapeutische Alternative zu prüfen.

### Biosimilars

- Biosimilars sind bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Sicherheit in der Indikation CU dem jeweiligen Referenzarzneimittel gleichwertig und können wie dieses eingesetzt werden.
- Vor der Verordnung bzw. dem Einsatz von Biosimilars sollte eine ausführliche Beratung des Patienten durch den Arzt erfolgen, um sachlich unbegründete Ängste, die zu einer Verminderung der Adhärenz und zu einer Gefährdung des therapeutischen Erfolgs führen könnten, zu vermeiden.

### FRÜHE NUTZENBEWERTUNG NACH § 35A SGB V

#### Vedolizumab

- Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung im Jahr 2014 wurden nach Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für das Indikationsgebiet CU jeweils zwei Teilpopulationen (anti-TNF- $\alpha$ -naive Patienten und Patienten mit Anti-TNF- $\alpha$ -Versagen) betrachtet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Vedolizumab legte der G-BA für beide Teilpopulationen die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren Adalimumab oder Infliximab fest. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählte als ZVT Adalimumab. Da im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere CU keine direkten Vergleichsstudien zur ZVT vorlagen, legte der pU einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Dieser konnte jedoch aufgrund der Heterogenität der Studienpopulation nicht berücksichtigt werden. Zu den unerwünschten Ereignissen lagen keine verwertbaren Auswertungen vor. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden war deshalb nicht möglich. Für den G-BA war daher ein Zusatznutzen von Vedolizumab zur Behandlung der CU gegenüber der ZVT nicht belegt (7).

#### Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Ustekinumab

- Da die Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Ustekinumab vor der Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 bereits in den Markt eingeführt wurden, führte der G-BA keine Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch.

Weitere Literatur: 8–11

---

# WIRKUNGSWEISE

---

## TNF- $\alpha$ -INHIBITOREN

### ➤ Adalimumab

Adalimumab ist ein vollständig humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch an TNF- $\alpha$  bindet und dessen biologische Funktion neutralisiert, indem er sowohl lösliches als auch membranständiges TNF- $\alpha$  blockiert. Adalimumab beeinflusst dadurch biologische Reaktionen, die durch TNF- $\alpha$  ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (1).

### ➤ Golimumab

Golimumab ist ein vollständig humaner IgG1-Antikörper, der sowohl die lösliche als auch die membranständige Form des an der Pathogenese der CU beteiligten proinflammatorischen Zytokins TNF- $\alpha$  inhibiert. Die Bindung von humanem TNF- $\alpha$  durch Golimumab neutralisiert die TNF- $\alpha$ -induzierte Zelloberflächenexpression der Adhäsionsmoleküle E-Selektin, vaskuläres Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) und interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) durch humane Endothelzellen (2).

### ➤ Infliximab

Infliximab ist ein chimärer (Maus/Mensch) gegen TNF- $\alpha$  gerichteter monoklonaler IgG1-Antikörper, der sowohl lösliches als auch membranständiges TNF- $\alpha$  bindet. Die histologische Evaluierung von Kolonbiopsien, die vor und vier Wochen nach der Verabreichung von Infliximab gewonnen wurden, ergab eine deutliche Reduktion an nachweisbarem TNF- $\alpha$  (3).

## INTEGRIN-ANTAGONIST

### ➤ Vedolizumab

Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv im Gastrointestinaltrakt wirkt. Er bindet spezifisch an das  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin, welches bevorzugt von in der Darmwand lokalisierten T-Helfer-Lymphozyten exprimiert wird. Durch die Bindung an  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin hemmt Vedolizumab die Adhäsion dieser Lymphozyten an das MAdCAM-1 (mucosal addressin cellular adhesion molecule 1). MAdCAM-1 spielt eine entscheidende Rolle bei der Einwanderung von T-Lymphozyten in das Gewebe des Magen-Darm-Traktes und wird hauptsächlich von den Endothelzellen des Darms exprimiert. Vedolizumab hat eine Eliminationshalbwertszeit von 25 Tagen. Die genaue Eliminationsroute ist nicht bekannt (4).

## INTERLEUKIN-ANTAGONIST

### ➤ Ustekinumab

Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler IgG1k-Antikörper, der die Aktivität von Interleukin(IL)-12 und IL-23 hemmt. Es bindet an der p40-Proteinuntereinheit beider Interleukine, wodurch diese daran gehindert werden, sich an ihr IL-12R $\beta$ 1-Rezeptorprotein, welches auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird, zu heften. Diese sind bei immunvermittelten Erkrankungen wie der CU überexprimiert und führen so über eine vermehrte T-Zell-Aktivierung zu einer gesteigerten Sekretion inflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17 und IL-22. Durch Ustekinumab wird die Immunzellaktivierung blockiert und die Entzündungsreaktion bei der CU unterbrochen (5).

# WIRKSAMKEIT

## TNF- $\alpha$ -INHIBITOREN

### ➤ Adalimumab

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU (Mayo-Score 6–12; Endoskopie-Subscore 2–3) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. In der UC-I-Studie wurden 390 Patienten, die gegenüber TNF- $\alpha$ -Inhibitoren naiv waren, randomisiert: Sie erhielten entweder Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 oder 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Nach Woche 2 erhielten die Patienten in beiden Adalimumab-Armen jede zweite Woche 40 mg. Eine klinische Remission (definiert als Mayo-Score  $\leq 2$  mit keinem Subscore  $> 1$ ) wurde in Woche 8 bewertet. In der UC-II-Studie erhielten 248 Patienten 160 mg Adalimumab in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach jede zweite Woche 40 mg und 246 Patienten erhielten Placebo. Die klinischen Ergebnisse wurden auf Einleitung einer Remission in Woche 8 und Bestehen der Remission in Woche 52 bewertet. Eine statistisch signifikante klinische Remission gegenüber Placebo erreichten Patienten mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Adalimumab in Woche 8 in der UC-I-Studie (18 % unter Adalimumab vs. 9 % unter Placebo;  $p = 0,031$ ) und in der UC-II-Studie (17 % unter Adalimumab vs. 9 % unter Placebo;  $p = 0,019$ ) (1;12-14).

### ➤ Golimumab

Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten untersucht. In der Induktionstherapiestudie (PURSUIT-Induction) wurden Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver CU (Mayo-Score 6–12; Endoskopie-Subscore  $\geq 2$ ) untersucht, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen bzw. diese nicht vertragen hatten oder kortikosteroidabhängig waren. In der Studienphase zur Dosisbestätigung wurden 761 Patienten randomisiert und erhielten jeweils subkutan Golimumab in verschiedenen Dosierungen oder Placebo bis einschließlich Woche 6. Die Raten des klinischen Ansprechens bei Woche 6 lagen bei 51,0 % bzw. 54,9 % der Patienten, denen 200 mg/100 mg bzw. 400 mg/200 mg Golimumab verabreicht wurde, gegenüber 30,3 % im Placebo-Arm (jeweils  $p \leq 0,0001$ ). In der Erhaltungstherapiestudie (PURSUIT-Maintenance) erhielten 456 Patienten, die zuvor ein klinisches Ansprechen auf die Induktionsbehandlung mit Golimumab erzielt hatten, randomisiert Golimumab oder Placebo alle vier Wochen. Ein klinisches Ansprechen bis zur Woche 54 zeigten 47,0 % der Patienten, die 50 mg Golimumab erhielten, und 49,7 % der Patienten, denen 100 mg Golimumab verabreicht wurde, und 31,2 % der Patienten, die ein Placebo erhielten ( $p = 0,010$  bzw.  $p < 0,001$ ). Eine anhaltende Mukosaheilung zeigte sich häufiger bei mit Golimumab behandelten Patienten der 50-mg-Gruppe (42 %,  $p < 0,05$ ) und 100-mg-Gruppe (42 %,  $p < 0,005$ ) im Vergleich zu

Patienten der Placebogruppe (27 %). In den Wochen 30 und 54 zeigte sich bei den Patienten, die 100 mg Golimumab erhielten, ein höherer Anteil in klinischer Remission (27,8 %) als bei den Patienten, die ein Placebo erhielten (15,6 %,  $p = 0,004$ ) (2;15-17).

### ➤ Infliximab

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Infliximab wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien (ACT 1 und ACT 2) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU (Mayo-Score 6–12; Endoskopie-Subscore  $\geq 2$ ), die auf eine konventionelle Therapie (orale Kortikosteroide, Aminosalizylate und/oder Immunmodulatoren [6-MP, AZA]) unzureichend angesprochen hatten, untersucht. In beiden Studien wurden die Patienten entweder auf Placebo oder auf 5 mg/kg oder 10 mg/kg Infliximab randomisiert. Eine Antwort wurde definiert als ein Rückgang des Mayo-Scores um mindestens drei Punkte und mindestens 30 % mit einer begleitenden Abnahme des Subscores für rektale Blutungen um mindestens einen Punkt oder einen absoluten rektalblutenden Subscore von 0 oder 1. Die Wirksamkeit von Infliximab wurde in der ACT-1-Studie bis einschließlich Woche 54, in der ACT-2-Studie bis zur Woche 30 untersucht. In der ACT-1-Studie hatten 69 % der Patienten, die 5 mg Infliximab erhielten, und 61 % derjenigen, die 10 mg erhielten, in Woche 8 eine klinische Reaktion, verglichen mit 37 % der Patienten, denen Placebo verabreicht wurde ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche mit Placebo). In der Studie ACT 2 hatten 64 % der Patienten, die 5 mg Infliximab und 69 % der Patienten, die 10 mg erhielten, ein klinisches Ansprechen in Woche 8, im Vergleich zu 29 % derjenigen, die ein Placebo erhielten ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche mit Placebo). In beiden Studien hatten Patienten im Infliximab-Arm in der Woche 30 mit größerer Wahrscheinlichkeit ein klinisches Ansprechen ( $p \leq 0,002$  für alle Vergleiche). In der Studie ACT 1 hatten mehr Patienten, die 5 mg oder 10 mg Infliximab erhielten, ein klinisches Ansprechen in Woche 54 (45 % bzw. 44 %) als diejenigen im Placebo-Arm (20 %) ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche) (3;18;19).

## INTEGRIN-ANTAGONIST

### ➤ Vedolizumab

Zulassungsrelevant war die GEMINI-I-Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU (Mayo-Score 6–12; Endoskopie-Subscore  $\geq 2$ ) untersuchte, bei denen eine Therapie mit Steroiden, Azathioprin/Mercaptopurin oder TNF- $\alpha$ -Inhibitoren erfolglos war oder nicht vertragen wurde. In Kohorte 1 mit 374 Patienten wurde die Wirksamkeit der Gabe von Vedolizumab in Woche 0 und 2 im Sinne einer Induktionstherapie gegenüber Placebo untersucht. In Kohorte 2 erhielten alle 521 Patienten open-label Vedolizumab in Woche 0 und 2. Patienten der Kohorten 1 und 2 mit klinischem Ansprechen auf Vedolizumab wurden nach sechs Wochen erneut randomisiert und erhielten dann Vedolizumab alle acht Wochen, alle vier Wochen oder Placebo, um die Wirksamkeit als Erhaltungstherapie zu prüfen. Primärer

Endpunkt für die Induktionsphase war der Anteil der Patienten aus Kohorte 1 mit klinischem Ansprechen nach sechs Wochen (definiert als Reduktion des Gesamt-Mayo-Scores um  $\geq 3$  Punkte und  $\geq 30$  % vom Ausgangswert mit einer gleichzeitigen Verringerung des rektalen Blutungs-Subscores von  $\geq 1$  Punkt oder einem absoluten rektalen Blutungs-Subscore von  $\geq 1$  Punkt). Für die Erhaltungsphase war der primäre Endpunkt der Anteil an Patienten mit Remission nach 52 Wochen. Um die Wirksamkeit nach 52 Wochen zu bewerten, wurden 373 Patienten aus Kohorte 1 und 2, die mit Vedolizumab behandelt wurden, und in Woche 6 ein klinisches Ansprechen erreicht hatten, randomisiert (1:1:1) und erhielten doppelblind ab Woche 6 eine der folgenden Behandlungen: Vedolizumab 300 mg alle acht Wochen, Vedolizumab 300 mg alle vier Wochen oder Placebo alle vier Wochen. Von den Patienten ( $n = 125$ ), die alle vier Wochen Vedolizumab erhielten, zeigten 45 % eine klinische Remission, von denen, denen ( $n = 122$ ) alle acht Wochen Vedolizumab verabreicht wurde, 42 % eine klinische Remission. Der Anteil der Patienten mit einer Remission war jeweils im Vergleich zu der Patientengruppe, die Placebo erhielt, signifikant höher (jeweils  $p < 0,0001$ ) (20-22). In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie der Phase 3b (VARSITY), wurde Vedolizumab bei Erwachsenen mit mäßig bis schwer aktiver CU auf Überlegenheit gegenüber Adalimumab geprüft. Für die Studie wurden 769 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU in zwei Gruppen eingeteilt. 383 Patienten erhielten Vedolizumab (i.v.) und Placebo (s.c.), 386 Patienten Adalimumab (s.c.) und Placebo (i.v.). Nach 52 Wochen erreichten 31,3 % in dem Vedolizumab-Arm und 22,5 % in dem Adalimumab-Arm eine klinische Remission ( $p = 0,006$ ), eine Mukosaheilung zeigten 39,7 % der Patienten im Vedolizumab-Arm und 27,7 % im Adalimumab-Arm ( $p < 0,001$ ). Unter den anti-TNF-naiven Patienten erreichten 29,5 % im Adalimumab-Arm und 43,1 % der mit Vedolizumab behandelten Patienten eine Mukosaheilung. Eine kortikoidfreie Remission wurde numerisch, aber nicht statistisch signifikant von mehr Patienten unter Adalimumab als unter Vedolizumab erreicht (21,7 % vs. 12,6 %) (4;23).

## INTERLEUKIN-ANTAGONIST

### ➤ Ustekinumab

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ustekinumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien mit erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU untersucht (Mayo-Score 6–12; Endoskopie-Subscore  $\geq 2$ ).

In die Induktionsstudie (UNIFI-I) wurden 961 Patienten eingeschlossen. Der primäre Endpunkt der Induktionsstudie war der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 8. Die Patienten erhielten in Woche 0 randomisiert eine einmalige intravenöse Gabe entweder entsprechend der empfohlenen auf dem Körpergewicht basierenden Dosis von etwa 6 mg/kg, eine Fixdosis von 130 mg Ustekinumab oder Placebo. Eine klinische Remission bis zur Woche 8 zeigten 16,0 % der Patienten, die Ustekinumab in der dem Körpergewicht basierenden Dosis von etwa 6 mg/kg erhielten, und 5 % der Patienten, denen ein Placebo verabreicht wurde ( $p < 0,001$ ).

In der UNIFI-M-Studie wurden 523 Patienten evaluiert, die klinisches Ansprechen mit einer einmaligen intravenösen Gabe von Ustekinumab in der UNIFI-I-Studie erreichten. Die Patienten wurden randomisiert, um eine subkutane Erhaltungstherapie von entweder 90 mg Ustekinumab alle acht Wochen, 90 mg Ustekinumab alle zwölf Wochen oder Placebo für 44 Wochen zu erhalten. Eine klinische Remission in der Woche 44 zeigten 44,0 % der Patienten, die Ustekinumab 90 mg alle acht Wochen erhielten, 38 % der Patienten, denen Ustekinumab 90 mg alle zwölf Wochen verabreicht und 24 % der Patienten im Placebo-Arm ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche) (5;24).



# NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

## WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

### TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Vedolizumab und Ustekinumab

- Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.
- Bei Patienten mit aktiven, schweren Infektionen darf eine Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren oder Vedolizumab oder Ustekinumab nicht eingeleitet werden. Sie sind bei Patienten, bei denen sich während der Langzeitbehandlung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Vedolizumab oder Ustekinumab eine schwere Infektion entwickelt, abzusetzen. Die Patienten sollten vor, während und nach der Behandlung engmaschig auf Infektionen überwacht werden. Vor Beginn der Behandlung müssen die Patienten auf Tuberkulose untersucht werden. Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss eine Behandlung mit Tuberkulostatika eingeleitet werden, bevor eine Therapie mit den Biologika begonnen wird. Bei Patienten, bei denen unter einer Therapie mit den Biologika eine Tuberkulose diagnostiziert wird, muss die Therapie unterbrochen werden, bis keine aktive Tuberkulose-Infektion mehr besteht.
- Nach Markteinführung wurden Fälle allergischer Alveolitis, eosinophiler Pneumonie und nicht infektiöser organisierender Pneumonie während der Anwendung von Ustekinumab berichtet.
- Bei Patienten mit CU besteht ein erhöhtes Malignitätsrisiko. Immunmodulatorische Arzneimittel wie TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Vedolizumab oder Ustekinumab können das Malignitätsrisiko erhöhen.
- Lebendimpfstoffe und insbesondere oral verabreichte Lebendimpfstoffe sollten während einer Behandlung mit Biologika nicht eingesetzt werden.
- Alle Patienten sollten während jeder Infusion mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren oder Vedolizumab oder Ustekinumab kontinuierlich überwacht werden.

## NEBENWIRKUNGEN

### TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (T), Vedolizumab (V) und Ustekinumab (U)

- schwere bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen (T, V, U)
- Reaktivierung latenter Tuberkulosen und eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen (T, V, U)
- sehr seltene Fälle von Leberversagen unter Infliximab-Therapie ohne vorherige Zeichen einer Leberfunktionsstörung (T)
- Erhöhungen von Leberwerten im Serum können bei allen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren auftreten
- Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz NYHA III ist eine Kontraindikation für eine TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Therapie)

- Verschlechterung einer vorbestehenden interstitiellen Lungenerkrankung (T)
- Auftreten demyelinisierender Erkrankungen (T)
- Auftreten von Malignomen (u. a. Lymphome) (T)
- Auftreten von antinukleären Antikörpern, selten mit klinischen Zeichen eines Lupus erythematodes (T)
- Panzytopenien (T)
- neutralisierende Antikörper (T, V, U)

## KONTRAINDIKATIONEN

### TNF- $\alpha$ -Inhibitoren

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
- keine Verordnung von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei aktiven bakteriellen Infektionen, aktiver Tuberkulose, aktivem Herpes zoster sowie aktiven lebensbedrohlichen Pilzinfektionen, schweren bakteriellen oder viralen Infekten der oberen/unteren Atemwege und nicht abgeheilten Hautulzera
- Vorsicht bei Vorliegen von Lymphomen, lymphoproliferativen Erkrankungen und anderen Tumoren (fünf Jahre Karenz). Ein Einsatz von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei mehr als fünf Jahre lang behandelten lymphoproliferativen Syndromen ist kontraindiziert.
- kein Einsatz von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei moderater bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion < 50 %
- größte Vorsicht mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei interstitiellen Lungenerkrankungen
- kein Einsatz von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei akuter viraler Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion (bei chronischer Hepatitis-B- oder -C-Infektion siehe Fachinformationen der Wirkstoffe ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)))
- kein Einsatz von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei Multipler Sklerose oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen
- kein Einsatz von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren während einer geplanten oder laufenden Schwangerschaft und während der Stillzeit

### Vedolizumab

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
- aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus-Infektion, Listeriose, opportunistische Infektionen, progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

### Ustekinumab

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
- klinisch relevante, aktive Infektion (z. B. aktive Tuberkulose)

## WECHSELWIRKUNGEN

### TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und Vedolizumab/Ustekinumab

➤ die gleichzeitige Anwendung von mehreren TNF- $\alpha$ -Inhibitoren oder von Vedolizumab/Ustekinumab und einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos ausdrücklich nicht empfohlen.

#### Vedolizumab

➤ Es wurden keine Studien zur Erfassung von Interaktionen durchgeführt. Untersuchungen bei erwachsenen Patienten mit CU unter gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden, Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-MP und MTX) und Aminosalicylaten deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung dieser Wirkstoffe keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vedolizumab hatte. Daten zur Wirkung von Vedolizumab auf die Pharmakokinetik von häufig gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln liegen nicht vor.

#### Ustekinumab

➤ Es wurden keine Wechselwirkungsstudien am Menschen durchgeführt. In der populationspharmakokinetischen Analyse der Phase-III-Studien wurden die Auswirkungen der am häufigsten gleichzeitig bei Patienten mit Psoriasis angewendeten Arzneimittel (einschließlich Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Metformin, Atorvastatin, Levothyroxin) auf die Pharmakokinetik von Ustekinumab untersucht. Es gab keine Hinweise auf eine Wechselwirkung mit diesen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln.

➤ Die Pharmakokinetik von Ustekinumab wurde nicht beeinflusst durch die gleichzeitige Anwendung von MTX, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), 6-MP, Azathioprin und oralen Kortikosteroiden bei Patienten mit CU. Weiterhin wurde die Pharmakokinetik von Ustekinumab nicht beeinflusst durch eine vorherige Biologika-Exposition (z. B. TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und/oder Vedolizumab) bei Patienten mit CU. In den Studien zu CU schien die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva oder Kortikosteroiden die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ustekinumab nicht zu beeinflussen

Literatur: 1–5;12;15 ;18;20

**Hinweis:** Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.



# KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten pro Tag bei einem acht-wöchigen Behandlungszyklus [€] <sup>3,4,5</sup>
-----------	----------	--------------------------	--------------------	---

## BIOLOGIKA

### TNF- $\alpha$ -Inhibitoren

Adalimumab	Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze	2,9 mg <sup>6</sup>	40 mg / 2 Wochen <sup>7</sup> s.c.	51,95 <sup>8</sup> (8 Wochen: 2909,08)
Adalimumab	Biosimilar (Hyrimoz®) 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in Fertigpen	2,9 mg <sup>6</sup>	40 mg / 2 Wochen <sup>7</sup> s.c.	30,49 <sup>8</sup> (8 Wochen: 1707,56)
Infliximab	Remicade® 100 mg Pulver für Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75 mg <sup>6</sup>	5 mg/kg KG / 8 Wochen <sup>9</sup> i.v.	30,09 <sup>8,10,11</sup> (8 Wochen: 1685,22)
Infliximab	Biosimilar (Inflectra®) 100 mg Pulver für Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75 mg <sup>6</sup>	5 mg/kg KG / 8 Wochen <sup>9</sup> i.v.	22,14 <sup>8,10,11</sup> (8 Wochen: 1239,96)
Golimumab	Simponi® 50 mg / 100 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor	1,66 mg <sup>6</sup>	< 80 kg KG: 50 mg / 4 Wochen <sup>12</sup> s.c.	55,93 <sup>8</sup> (8 Wochen: 3131,93)
			$\geq$ 80 kg KG: 100 mg / 4 Wochen <sup>12</sup> s.c.	66,21 <sup>8</sup> (8 Wochen: 3707,83)

### Integrin-Antagonist

Vedolizumab	Entyvio® 300 mg Pulver für Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	5,4 mg <sup>6</sup>	300 mg / 8 Wochen <sup>13</sup> i.v.	41,50 <sup>8,10</sup> (8 Wochen: 2324,01)
Vedolizumab	Entyvio® 108 mg Injektionslösung in Fertigspritze/-pen	–	108 mg / 2 Wochen <sup>14</sup> s.c.	41,20 (8 Wochen: 2307,07)

### JAK-Inhibitor

Tofacitinib	Xeljanz® 5 mg Filmtabletten	10 mg <sup>15</sup>	10 mg / Tag <sup>16</sup>	35,28 <sup>8</sup> (8 Wochen: 1975,90)
-------------	-----------------------------	---------------------	---------------------------	---

### Interleukin-Antagonist

Ustekinumab	Stelara® 90 mg Injektionslösung in Fertigspritze	0,54 mg <sup>6</sup>	90 mg / 12 Wochen <sup>17</sup> s.c.	54,66 <sup>8</sup> (8 Wochen: 3060,69)
-------------	--	----------------------	--------------------------------------	---

## SONSTIGE

### Kortikosteroide

Budesonid	Entocort® Kapseln 3 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	9 mg <sup>15</sup>	9 mg / Tag	3,83 <sup>8</sup> (8 Wochen: 214,57)
Budesonid	Budenofalk® 3 mg magensaftresistente Hartkapseln	9 mg <sup>15</sup>	9 mg / Tag	4,27 <sup>8</sup> (8 Wochen: 238,98)
Budesonid	Cortiment® <sup>MMX</sup> 9 mg Retardtabletten	9 mg <sup>15</sup>	9 mg / Tag	4,63 <sup>8</sup> (8 Wochen: 259,34)
Prednisolon	Decortin® H 20 mg Tabletten	–	40 mg / Tag <sup>18</sup>	0,37 (8 Wochen: 20,78)
Prednisolon	Generikum 20 mg Tabletten	–	40 mg / Tag <sup>18</sup>	0,36 (8 Wochen: 20,13)

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten pro Tag bei einem acht-wöchigen Behandlungszyklus [€] <sup>3,4,5</sup>
<b>Aminosalicylatderivate</b>				
Mesalazin rektal	Salofalk® 1 g Rektalschaum	1500 mg <sup>19</sup> ; Standarddosis: 1 DE <sup>19,20</sup>	2 g / Tag	7,01 <sup>8</sup> (8 Wochen: 392,64)
Mesalazin rektal	Mesalazin FD Pharma® 1 g Rektalschaum <sup>21</sup>	1500 mg <sup>19</sup> ; Standarddosis: 1 DE <sup>19,20</sup>	2 g / Tag	7,01 <sup>8</sup> (8 Wochen: 392,60)
Mesalazin rektal	Pentasa® 1000 mg Rektalsuspension	1500 mg <sup>19</sup> ; Standarddosis: 1 DE <sup>19,20</sup>	1 g / Tag	3,94 <sup>8</sup> (8 Wochen: 220,48)
Mesalazin rektal	Salofalk® 4 g/60 ml Klysmen Rektalsuspension	1500 mg <sup>19</sup> ; Standarddosis: 1 DE <sup>19,20</sup>	4 g / Tag	6,73 <sup>8</sup> (8 Wochen: 376,83)
Mesalazin rektal	Claversal® 4 g/60 g Klysmen Rektalsuspension	1500 mg <sup>19</sup> ; Standarddosis: 1 DE <sup>19,20</sup>	4 g / Tag	7,37 (8 Wochen: 412,69)
Mesalazin rektal	Salofalk® 1 g Suppositorien	1500 mg <sup>19</sup> ; Standarddosis: 1 DE <sup>19,20</sup>	1 g / Tag	2,84 <sup>8</sup> (8 Wochen: 159,12)
Mesalazin rektal	Pentasa® 1000 mg Zäpfchen	1500 mg <sup>19</sup> ; Standarddosis: 1 DE <sup>19,20</sup>	1 g / Tag	2,71 <sup>8</sup> (8 Wochen: 151,64)
Mesalazin rektal	Mesalazin Allomedic 500 mg Zäpfchen <sup>21</sup>	1500 mg <sup>19</sup> ; Standarddosis: 1 DE <sup>19,20</sup>	1 g / Tag	2,66 <sup>8</sup> (8 Wochen: 148,85)
Mesalazin oral	Salofalk® 1 g magensaftresistente Tabletten	1500 mg <sup>15</sup>	3 g / Tag	2,59 (8 Wochen: 145,06)
Mesalazin oral	Pentasa® 1000 mg Retardtabletten	1500 mg <sup>15</sup>	3 g / Tag	2,59 (8 Wochen: 145,06)
Mesalazin oral	Mesalazin EMRAmed 500 mg <sup>21</sup> magensaftresistente Tabletten	1500 mg <sup>15</sup>	3 g / Tag	2,37 <sup>8</sup> (8 Wochen: 132,92)

Stand Lauertaxe: 15.08.2020

<sup>1)</sup> nach GKV-Arzneimittelindex (25); <sup>2)</sup> Dosierung gemäß Fachinformation (FI); <sup>3)</sup> Kostenberechnung bezogen auf die Dosierung der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4)</sup> bei Erhaltungstherapie können Kosten für die Induktionsdosis hinzukommen; <sup>5)</sup> Kosten für Begleittherapien wurden nicht berücksichtigt; <sup>6)</sup> parenteral; <sup>7)</sup> Injektionen in Woche 0 (160 mg) und Woche 2 (80 mg) (Induktion), nachfolgend alle 2 Wochen 40 mg; <sup>8)</sup> preisgünstiger Import; <sup>9)</sup> Infusionen in Woche 0, 2 und 6 (Induktion), nachfolgend alle 8 Wochen; <sup>10)</sup> Kosten für Spritzen und Infusionsbesteck sind nicht enthalten; <sup>11)</sup> Kostenberechnung für eine 77 kg schwere Person (26); <sup>12)</sup> Injektionen in Woche 0 (200 mg) und Woche 2 (100 mg) sowie bei < 80 kg KG in Woche 6 (50 mg) (Induktion), nachfolgend alle 4 Wochen (50 mg/100 mg); <sup>13)</sup> Infusionen in Woche 0, 2 und 6 (Induktion), nachfolgend alle 8 Wochen; <sup>14)</sup> mind. zwei Infusionen in Woche 0 + 2 (300 mg) (Induktion), nachfolgend Injektionen alle 2 Wochen (108 mg); <sup>15)</sup> oral; <sup>16)</sup> Einleitungstherapie 2 x 10 mg/d; <sup>17)</sup> Einzeldosis-Infusion (Induktion) (260/390/520 mg), ab Woche 8 Injektionen alle 12 Wochen (oder alle 8 Wochen) (90 mg); <sup>18)</sup> je nach Krankheitsschwere 10–80 mg; <sup>19)</sup> rektal; <sup>20)</sup> DE: Dosiereinheit; <sup>21)</sup> kostengünstiger Import des Originalpräparates Claversal®.

**Hinweis:** Neben den dargestellten Präparaten sowie Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

**DAS LITERATURVERZEICHNIS  
IST ONLINE VERFÜGBAR:  
[www.wirkstoff-aktuell.de](http://www.wirkstoff-aktuell.de)**

---

# LITERATUR

---

1. Abbvie: Fachinformation "Humira®" 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: August 2020.
2. MSD: Fachinformation "Simponi®" 50 mg Injektionslösung, vorgefüllter Injektor/Fertigspritze". Stand: April 2020.
3. MSD: Fachinformation "Remicade®" 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2019.
4. Takeda GmbH: Fachinformation "Entyvio®". Stand: Mai 2020.
5. Janssen: Fachinformation "Stelara®" 45/90 mg Injektionslösung"; "Stelara®" 45/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Februar 2020.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden: Biosimilars. 1. Auflage, Version 1.1 (August 2017); Berlin AkdÄ, 2017.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Vedolizumab: <http://www.kbv.de/html/11714.php>. Letzter Zugriff: 18. August 2020.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-009l\\_S3\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Colitis\\_ulcerosa\\_2020-03-Addendum.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009l_S3_Diagnostik_Therapie_Colitis_ulcerosa_2020-03-Addendum.pdf) (letzter Zugriff: 18. August 2020). AWMF-Register-Nr.: 021/009; aktueller Stand: August 2019, Addendum v. 28.11.2019, gültig bis: 15. Mai 2022.
9. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y et al.: AGA clinical practice guidelines on the Management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1450-1461.
10. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA et al.: ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 384-413.
11. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al.: Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769-784.
12. European Medicines Agency (EMA): Humira® - Adalimumab: European Public Assessment Report (EPAR): [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-0082-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 18. August). Stand: 15. März 2012.
13. Adalimumab in the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis: ULTRA 2 trial results. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013; 9: 317-320.
14. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW et al.: Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780-787.
15. European Medicines Agency (EMA): Simponi® - Golimumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/simponi-h-c-992-ii-0039-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/simponi-h-c-992-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 18. August). Stand: 25. Juli 2013.
16. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al.: Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96-109 e101.
17. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al.: Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85-95; quiz e14-85.
18. European Medicines Agency (EMA): Remicade® - Infliximab: European Public Assessment Report (EPAR): [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion-variation/remicade-h-c-240-ii-0065-epar-scientific-discussion-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion-variation/remicade-h-c-240-ii-0065-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 18. August). Stand: 26. Januar 2006.
19. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al.: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476.
20. European Medicines Agency (EMA): Entyvio® - Vedolizumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002782/WC500168530.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf) (letzter Zugriff: 18. August). Stand: 16. Juni 2014.
21. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
22. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-721.

23. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr. et al.: Vedolizumab versus Adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. N Engl J Med 2019; 381: 1215-1226.
24. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al.: Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2019; 381: 1201-1214.
25. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO); Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. Berlin: DIMDI, 2020.
26. Statistisches Bundesamt (Destatis): Ergebnisse des Mikrozensus (Hochrechnung ab 2013 anhand der Bevölkerungsfortschreibung auf Basis Zensus 2011), Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2017: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. Wiesbaden. Letzter Zugriff: 18. August 2020.

## IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des §73 (8) SGB V  
in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung  
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin  
Telefon 030 4005-0, [info@kbv.de](mailto:info@kbv.de), [www.kbv.de](http://www.kbv.de)

**Druck:** Kern GmbH

**Stand:** 06.08.2020

**Fotos:** © iStock: kate\_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine  
Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind  
selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.

ALLE AUSGABEN ONLINE  
SOWIE INFORMATIONEN  
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:  
[www.wirkstoff-aktuell.de](http://www.wirkstoff-aktuell.de)