

REVIEW ARTICLE

Biologics and Small Molecules in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Current Evidence and Clinical Relevance

Stephan Vavricka^{1a}

¹ Zentrum für Gastroenterologie und Hepatologie AG, Zürich, Schweiz

Keywords: Biologika, JAK-Inhibitoren, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, IBD, IL-12/23-Inhibitoren, IL-23-Inhibitoren, S1P-Modulatoren, Anti-TL1A-Antikörper, MiR124-Modulatoren

<https://doi.org/10.36000/hbT.2025.17.004>

healthbook TIMES Das Schweizer Ärztejournal Journal Des Médecins Suisses

Vol. 17, Issue 2, 2025

The treatment of the chronic inflammatory bowel diseases (IBD) ulcerative colitis and Crohn's disease has made significant progress with the introduction of biologics and small molecules. In addition to conventional immunosuppressants, targeted modulators of inflammatory pathways – such as TNF- α inhibitors, interleukin inhibitors, integrin antagonists, JAK inhibitors, and S1P receptor modulators – have become integral components of therapy. Clinical studies demonstrate that biologics like adalimumab, infliximab, and vedolizumab significantly improve remission rates, while newer IL-23 and JAK inhibitors offer promising options for therapy-refractory patients. New drug classes such as anti-TL1A antibodies and MiR124 modulators are further expanding the therapeutic spectrum.

Zusammenfassung

Die Behandlung der beiden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) Colitis ulcerosa und Morbus Crohn hat dank der Einführung von Biologika und niedermolekularer Substanzen (small molecules) bedeutende Fortschritte gemacht. Neben klassischen Immunsuppressiva sind gezielte Modulatoren inflammatorischer Signalwege etabliert, darunter TNF- α -Inhibitoren, Interleukin-Hemmer, Integrin-Antagonisten, JAK-Inhibitoren und S1P-Rezeptormodulatoren. Klinische Studien zeigen, dass Biologika wie Adalimumab, Infliximab und Vedolizumab die Remissionsraten signifikant erhöhen, während neuere IL-23- und JAK-Inhibitoren vielversprechende Optionen für therapierefraktäre Patienten bieten. Neue Wirkstoffklassen wie Anti-TL1A-Antikörper und MiR124-Modulatoren erweitern das therapeutische Spektrum.

PEER REVIEWED ARTICLE

Peer Reviewers:

^a Korrespondierender Autor:
Prof. Dr. med. Stephan Vavricka
Zentrum für Gastroenterologie und Hepatologie AG
Vulkanplatz 8
CH8048 Zürich
Schweiz
Tel.: +41 44 500 39 00, Fax.: +41 44 500 84 89
E-Mail: stephan.vavricka@hin.ch

PD Dr. med. Jonas Zeitz

Dr. med. Samuel Truninger

Gastroenterologie und Hepatologie, HOCH Health Ostschweiz, Kantonsspital
St. Gallen, St. Gallen, Schweiz

PD. Dr. med. Jonas Zeitz, Schweizer Zöliakie Zentrum, GastroZentrum
Hirslanden Zürich, Zürich, Schweiz

Ein anonymer Peer Reviewer

Artikel erhalten am 28.04.2025; artikel akzeptiert nach Peer Review am 12. Juni
2025; artikel veröffentlicht am 30. Juni 2025.

Für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (IBD) – insbesondere Colitis ulcerosa und Morbus Crohn – steht derzeit keine kurative medikamentöse Therapie zur Verfügung. Einzige Ausnahme bildet die chirurgische Kolektomie bei therapierefraktärer Colitis ulcerosa. Ziel der Behandlung ist deshalb die frühzeitige Induktion und anschliessende Erhaltung einer Remission, um Symptome zu kontrollieren, die entzündliche Aktivität zu reduzieren und das Risiko von Rezidiven zu minimieren. Die Pathogenese der IBD ist komplex und wird durch immunologische, genetische, mikrobielle und umweltbezogene Faktoren mitgeprägt. Entsprechend erfordert das Management der Erkrankung einen strukturierten, evidenzbasierten Therapieansatz – insbesondere bei moderater bis schwerer Aktivität.¹

Management von IBD gemäss ECCO-Leitlinien

Die aktuell gültigen ECCO-Leitlinien zu Colitis ulcerosa (2022) und Morbus Crohn (2024) geben ein evidenzbasiertes Rahmenwerk für den Einsatz von Biologika und niedermolekularen Substanzen bei mittelschwerer bis schwerer IBD vor.^{2,3} Zentrale Elemente sind eine schweregradorientierte Therapie (mild, moderat, schwer) und die frühe Einleitung effektiver Wirkstoffe bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren, etwa ausgedehntem Befall, tiefen Ulzerationen oder steroidrefraktärem Verlauf. Biologika oder niedermolekulare Substanzen werden bevorzugt eingesetzt, wenn ein unzureichendes Ansprechen auf konventionelle Therapien wie Aminosalicylate, Steroide oder Immunmodulatoren besteht. Die Empfehlungen folgen dem Prinzip eines Treat-to-Target-Ansatzes, bei dem steroidfreie Remission, endoskopische Heilung und Verbesserung der Lebensqualität als primäre Ziele definiert sind. Dabei betonen die Leitlinien ausdrücklich, dass ein kurzfristiger Induktionserfolg nicht ausreicht – vielmehr ist eine wirksame Erhaltungsbehandlung essenziell, um eine langfristige Krankheitskontrolle und Vermeidung von Rezidiven zu erreichen.^{2,3}

Eine detaillierte Diskussion der Behandlungsalgorithmen erfolgt im Rahmen dieses Artikels bewusst nicht. Die Auswahl der dargestellten Wirkstoffe orientiert sich an den ECCO-Leitlinien zu Colitis ulcerosa (2022) und

Morbus Crohn (2024), die zum jeweiligen Zeitpunkt empfohlene und zugelassene Wirkstoffe systematisch zusammenfassen, jedoch teilweise bereits überholt sind^{2,3} (ein Update der ECCO-Leitlinie zur medikamentösen Behandlung der Colitis ulcerosa befindet sich aktuell in Überarbeitung; die Publikation der aktualisierten Version ist gemäss ECCO-Fahrplan für 2025/2026 vorgesehen⁴; ein Update der ECCO-Leitlinie zu Morbus Crohn dürfte frühestens ab 2027/2028 erfolgen). Dieser Review berücksichtigt daher ergänzend auch Substanzen, die nach Veröffentlichung der Leitlinien für Colitis ulcerosa und/oder Morbus Crohn neu zugelassen wurden oder sich in fortgeschrittener klinischer Entwicklung befinden. Ziel ist es, einen aktuellen Überblick über die zentralen Substanzgruppen zu geben – unabhängig von ihrer Positionierung in spezifischen Behandlungspfaden.

Konventionelle Therapien bei IBD

Zur medikamentösen Therapie der IBD stehen verschiedene «klassische» Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Hierzu zählen orale oder rektale Aminosalicylate (z. B. Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin, Balsalazid), Kortikosteroide (oral, rektal oder parenteral, z. B. Budesonid, Prednison, Methylprednisolon, Dexamethason, Deflazacort, Hydrocortison) sowie Immunmodulatoren (oral oder injizierbar, z. B. Azathioprin, Methotrexat).^{1,5-7}

Biologika und niedermolekulare Substanzen in der IBD-Therapie

Neben den erwähnten Standardtherapien wurden in den letzten Jahren zunehmend Biologika und niedermolekulare Substanzen («small molecules») zur Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn erforscht und entwickelt, die an verschiedenen Signalwegen ansetzen, um die zugrunde liegende Immunaktivierung gezielt zu modulieren.⁸ [Abbildung 1](#) gibt einen Überblick über die Wirkmechanismen der einzelnen Biologika und small molecules, die in der Therapie der IBD eingesetzt werden.

Mehrere dieser Substanzen sind in der Schweiz für die Behandlung von Colitis ulcerosa und/oder Morbus Crohn zugelassen und werden darüber hinaus auch in weiteren zugelassenen Indikationsgebieten eingesetzt. In [Tabelle 1](#) sind die zugelassenen Substanzen zusammengefasst.^{10,11}

TNF- α -Inhibitoren

Die Biologika Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab und Infliximab neutralisieren das proinflammatorische Zytokin Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und wirken dadurch entzündungshemmend. Der Effekt beruht unter anderem auf der Induktion von Apoptose in T-Zellen der Lamina propria.¹² Einige TNF- α -Inhibitoren fördern zusätzlich die mukosale Heilung, indem sie die Aktivität M2-polarisierter Makrophagen steigern.¹² TNF- α -Inhibitoren sind seit vielen Jahren Bestandteil der IBD-Therapie und

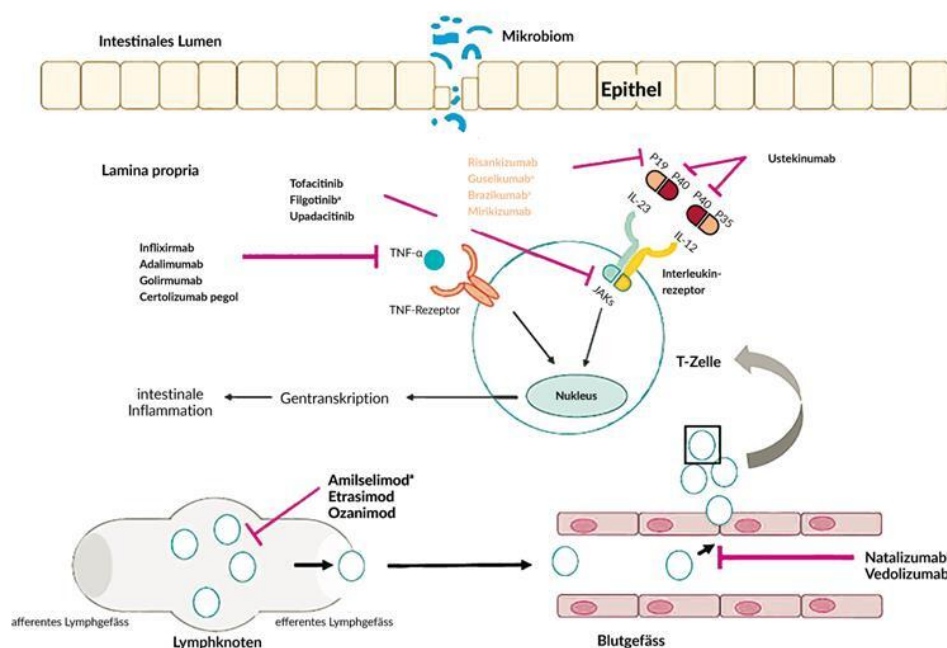


Abbildung 1. Wirkmechanismen von Biologika und niedermolekularen Substanzen in der Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (IBD).

IL, Interleukin; JAKs, Januskinasen; TNF, Tumor-Nekrose-Faktor. ⁴Nicht für die Behandlung einer IBD in der Schweiz zugelassen
Stand: März 2025. Abbildung adaptiert nach Manthey et al. 2021.⁹

gelten heute als etablierte Option im Behandlungsschema.¹³ Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und prognostisch ungünstigen Faktoren erfolgt ihr Einsatz zunehmend bereits in frühen Krankheitsphasen.¹³

Interleukin-Inhibitoren (IL-12/23- und IL-23-Inhibitoren)

Die Biologika Risankizumab, Ustekinumab, Guselkumab und Mirikizumab binden selektiv an Untereinheiten der proinflammatorischen Interleukine, insbesondere IL-23 und/oder IL-12, und modulieren dadurch entzündliche Signalwege bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.⁹ Bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind in der Schweiz Risankizumab,¹⁴ Ustekinumab¹⁵ und seit Ende Mai 2025 auch Guselkumab¹⁶ zugelassen. Mirikizumab wurde im November 2023 in der Schweiz zur Therapie der Colitis ulcerosa zugelassen.¹⁷ Innerhalb der EU ist Mirikizumab auch bereits für die Behandlung von Morbus Crohn indiziert,¹⁸ während die Zulassung der Indikation in der Schweiz derzeit noch aussteht.¹⁷

In den Phase-III-Studien INSPIRE und COMMAND bewies Risankizumab seine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.¹⁹ Auch bei mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn war der IL-23-Inhibitor in den beiden 12-wöchigen Phase-III-Induktionsstudien ADVANCE und MOTIVATE wirksam und gut verträglich.²⁰ Die langfristige Wirksamkeit von Risankizumab bei Morbus Crohn wurde in

Tabelle 1. Übersicht der in der Schweiz zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (IBD) zugelassenen Biologika und niedermolekularen Substanzen.

	Substanz (Applikation)	IBD-Indikation	Weitere Indikationsgebiete
TNF- α -Inhibitoren	Adalimumab (subkutan)	Colitis ulcerosa Morbus Crohn	Rheumatologie Dermatologie Ophthalmologie
	Certolizumab pegol (subkutan)	Morbus Crohn	Rheumatologie Dermatologie
	Golimumab (subkutan)	Colitis ulcerosa	Rheumatologie
	Infliximab (intravenös, subkutan)	Colitis ulcerosa Morbus Crohn	Rheumatologie Dermatologie
IL-23-Inhibitoren	Mirikizumab (intravenös, subkutan)	Colitis ulcerosa	-
	Risankizumab (intravenös, subkutan)	Colitis ulcerosa Morbus Crohn	Rheumatologie Dermatologie
	Guselkumab (intravenös, subkutan)	Colitis ulcerosa Morbus Crohn	Rheumatologie Dermatologie
IL-12/23-Inhibitor	Ustekinumab (intravenös, subkutan)	Colitis ulcerosa Morbus Crohn	Rheumatologie Dermatologie
Integrin-Antagonist	Vedolizumab (intravenös, subkutan)	Colitis ulcerosa Morbus Crohn	Pouchitis (bei ileoanalem Pouch nach Proktokolektomie wegen Colitis ulcerosa)
JAK-Inhibitoren	Tofacitinib (oral)	Colitis ulcerosa	Rheumatologie
	Upadacitinib (oral)	Colitis ulcerosa Morbus Crohn	Rheumatologie Dermatologie
S1P-Rezeptormodulator	Etrasimod (oral)	Colitis ulcerosa	-
	Ozanimod (oral)	Colitis ulcerosa	Multiple Sklerose

IL, Interleukin; JAK, Januskinase; S1P, Sphingosin-1-Phosphat; TNF, Tumornekrosefaktor. Tabelle adaptiert nach HCI Solutions AG.^{10,11}

der 52-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Erhaltungsstudie FORTIFY belegt: Ein signifikanter Anteil der Patienten erreichte eine klinische und endoskopische Remission; zudem war das Sicherheitsprofil konsistent. Die untersuchte Population bestand aus Patienten, die in den Induktionsstudien (ADVANCE und MOTIVATE) ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten. Ergebnisse aus responderbasierten Studienabschnitten sind im Hinblick auf das Gesamtansprechen der ursprünglichen Studienkohorte entsprechend differenziert zu interpretieren.²¹

In der Phase-IIIb-Studie SEQUENCE wurde Risankizumab über 48 Wochen direkt mit Ustekinumab verglichen. Dabei war es hinsichtlich der klinischen Remission nach 24 Wochen nicht unterlegen und erzielte nach 48 Wochen signifikant höhere Raten endoskopischer Remission.²²

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab bei Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa wurden in der Phase-III-Studie UNIFI nachgewiesen, die aus einer 8-wöchigen Induktions- und einer 44-wöchigen Erhaltungsphase bestand.²³ Auch bei Morbus Crohn führte

Ustekinumab zu signifikanten Verbesserungen, wie in den beiden 8-wöchigen Phase-III-Induktionsstudien UNITI-1 und UNITI-2 sowie der 44-wöchigen Erhaltungsstudie IM-UNITI gezeigt wurde.²⁴

Guselkumab zeigte in den Phase-III-Studien GALAXI 2 und 3 in allen endoskopischen Endpunkten eine bessere Wirksamkeit als Ustekinumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn.²⁵ In der Phase-III-Studie GRAVITI wurde zusätzlich eine rein subkutane Gabe von Guselkumab über 12 Wochen Induktion und 48 Wochen Erhaltung untersucht. In Woche 48 lag die klinische Remission bei 60,0–66,1% und das endoskopische Ansprechen bei 44,3–51,3%, verglichen mit 17,1% bzw. 6,8% unter Placebo ($p < 0,001$). Beide primären Endpunkte (CDAI-Remission und endoskopisches Ansprechen) wurden erreicht. Sowohl GALAXI 2&3 als auch GRAVITI waren als treat-through-Studien konzipiert, bei denen alle randomisierten Patient:innen (ITT-Kohorte) über Induktion und Erhaltung evaluiert wurden.^{26,27}

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab bei Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa wurde im placebokontrollierten Phase-III-Studienprogramm QUASAR nachgewiesen. In Woche 12 erreichten 23% der Patienten unter Guselkumab eine klinische Remission, verglichen mit 8% unter Placebo ($p < 0,0001$). In der Erhaltungsphase (Woche 44) lag die Remissionsrate bei 50% unter 200 mg alle 4 Wochen, bei 45% unter 100 mg alle 8 Wochen und bei 19% unter Placebo ($p < 0,0001$).²⁸

Mirikizumab, ein selektiver IL-23-Inhibitor, bewies in der randomisierten Phase-III-Studienreihe LUCENT (LUCENT-1 bis -3) seine signifikante Wirksamkeit bei Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.^{29,30} In den Phase-III-Studien wurde unter dem IL-23-Hemmer sowohl die Induktion einer Remission (LUCENT I) als auch der Remissionserhalt (LUCENT II) im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert. In der 12-wöchigen Induktionsstudie LUCENT-1 erreichten 24,2% der Patienten unter Mirikizumab eine klinische Remission, verglichen mit 13,3% in der Placebogruppe ($p < 0,001$).²⁰

In der anschliessenden Erhaltungsstudie LUCENT-2 wurde bei 49,9% der Patienten unter Mirikizumab eine Remission über 40 Wochen aufrechterhalten, während dies unter Placebo nur bei 25,1% der Patienten gelang ($p < 0,001$).³⁰ Zu berücksichtigen ist, dass in LUCENT-2 ausschliesslich Patienten mit einem klinischen Ansprechen auf die Induktionstherapie weiterbehandelt wurden. Die berichteten Remissionsraten beziehen sich somit auf eine präselektierte Responderkohorte und sind nicht direkt auf alle ursprünglich randomisierten Studienteilnehmer (Intention-to-Treat-Population) übertragbar.³⁰

Die laufende offene Verlängerungsstudie LUCENT-3 untersuchte die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit einer kontinuierlichen Mirikizumab-Therapie über bis zu 152 Wochen bei Patienten mit moderat bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Nach zwei Jahren (104 Wochen) befanden sich über 70% der Patienten, die initial auf die Induktionstherapie angesprochen hatten, in klinischer Remission, unabhängig davon, ob zuvor ein Therapieversagen mit biologischen Arzneimitteln vorlag.³¹

Integrin-Antagonisten

Vedolizumab und Natalizumab sind humanisierte monoklonale Antikörper, die spezifisch an Integrine auf Gedächtnis-T-Lymphozyten binden. Durch Blockade der Interaktion mit endothelialen Liganden verhindern sie die Adhäsion dieser Zellen an das Darmendothel und hemmen so deren Migration durch das vaskuläre Endothel in das entzündete Gewebe.³² Während Vedolizumab in der Schweiz zur Therapie von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn zugelassen ist, hat Natalizumab diese Zulassung aktuell nicht, ist aber zur Behandlung der Multiplen Sklerose indiziert. Der Einsatz von Natalizumab ist mit einem signifikanten Risiko für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) verbunden – einer seltenen, z. T. tödlichen opportunistischen ZNS-Infektion.^{33,34}

Die langfristige Wirksamkeit von Vedolizumab bei IBD wurde in der offenen Phase-IIIb-Studie VISIBLE-OLE untersucht.³⁵ Eingeschlossen waren Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, die zuvor an den Studien VISIBLE 1 (CU) oder VISIBLE 2 (MC) teilgenommen hatten. Dazu zählten sowohl randomisierte Completer nach Abschluss der 52-wöchigen Erhaltungsphase als auch nicht-randomisierte Responder, die nach der dritten Vedolizumab-Infusion (Woche 6) in Woche 14 auf die Behandlung angesprochen hatten. Alle Studienteilnehmer erhielten eine sub-kutane Erhaltungstherapie mit Vedolizumab (108mg alle zwei Wochen). Die analysierte Population stellt damit eine therapeutisch selektierte Gruppe dar; die berichteten Remissionsraten erlauben Aussagen zur Langzeitwirksamkeit bei initialem Ansprechen, sind jedoch nicht direkt auf die ursprüngliche Studienpopulation übertragbar. Bei CU-Patienten lagen die klinischen Remissionsraten zu Studienbeginn – abhängig von der Vorbehandlung – bei 55,0% (Placebo), 91,3% (subkutan) und 77,1% (intra-venös) und sanken bis Woche 168 auf 40,0%, 56,5% bzw. 62,9%.³⁵ Bei den nicht-randomisierten CU-Respondern (n=107) fiel die Remissionsrate von 57,0% auf 29,9%.

Bei den Patienten mit MC (n=231) lagen die Remissionsraten zu Studienbeginn – abhängig von der Vorbehandlung in VISIBLE 1 – bei 55,0% (Placebo), 91,3% (subkutan Vedolizumab) bzw. 77,1% (intravenöses Vedolizumab). Nach 168 Wochen zeigte die Studie entsprechende Raten von 40,0%, 56,5% bzw. 62,9%.³⁵

Auch bei MC-Patienten blieben die Effekte über drei Jahre erhalten: Bei randomisierten Completern (n=226) lagen die Remissionsraten je nach Vorbehandlung bei 60,3% (Placebo) bzw. 62,0% (subkutan) und reduzierten sich bis Woche 168 auf 32,4% bzw. 37,3%. Bei nicht-randomisierten Respondern mit MC (n=118) fiel die Remissionsrate von 57,6% auf 27,1%. Insgesamt bestätigten die Daten eine anhaltende klinische Wirksamkeit von Vedolizumab über mehr als drei Jahre bei beiden Entitäten. Das Sicherheitsprofil blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil; neue Sicherheitssignale traten nicht auf, abgesehen von vereinzelten lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle.³⁵

Januskinase-Inhibitoren

Die niedermolekularen Substanzen Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib wirken als Inhibitoren der Januskinasen (JAKs). Dabei handelt es sich um intrazelluläre Enzyme, die zur Gruppe der Tyrosinkinassen gehören und Phosphatgruppen übertragen, wobei mit JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 vier Mitglieder der JAK-Familie unterschieden werden, die je nach eingesetztem JAK-Inhibitor selektiv gehemmt werden.³⁶ Die Januskinasen sind an der Signalweiterleitung von der Zellmembran zum Zellkern beteiligt und beeinflussen so die Genexpression. Wird dieser JAK-STAT-Signalweg gehemmt, können die Signale proinflammatorischer Zytokine nicht mehr weitergeleitet werden, was letztlich dazu führt, dass die Entzündung abklingt. JAK-Inhibitoren haben somit entzündungshemmende sowie immunsuppressive und antiproliferative Eigenschaften. In der Schweiz sind die beiden JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Upadacitinib zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen zugelassen.^{10,11}

In der Phase-III-Studie U-ACHIEVE konnten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa von einer langfristigen Erhaltungstherapie mit Upadacitinib profitieren.³⁷ So wurde nach 52 Wochen unter dem JAK-Inhibitor signifikant häufiger eine klinische Remission erreicht als unter Placebo (40,4% unter 15 mg bzw. 53,6% unter 30 mg vs 10,8% unter Placebo; $p < 0,0001$).

Tofacitinib, der erste in der Schweiz zur Therapie der UC zugelassene JAK-Inhibitor, konnte ebenfalls seine langfristige Wirksamkeit und Sicherheit in OCTAVE Open unter Beweis stellen.³⁸ In der Verlängerungsstudie erhielten 175 Patienten mit moderater bis schwerer CU, die zuvor in den Induktionsstudien OCTAVE Induction 1 und 2 sowie in der Erhaltungsstudie OCTAVE Sustain eine Remission erreicht hatten, zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, die übrigen 769 Patienten, die nicht in Remission waren, wurden mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib behandelt. In Monat 36 sprachen 66,9% bzw. 40,3% klinisch auf die Therapie an, bei 64,6% bzw. 37,1% waren endoskopische Verbesserungen nachweisbar und 58,9% bzw. 33,7% hielten die Remission aufrecht oder erreichten eine Remission.

Dabei wurden die Patienten über einen Zeitraum von bis zu sieben Jahren beobachtet, wobei Tofacitinib ein konsistentes, dem bisherigen Profil entsprechendes Sicherheitsprofil aufwies.³⁸

Die Daten der Phase-III-Erhaltungsstudie U-ENDURE belegen, dass Upadacitinib auch bei Patienten mit moderatem bis schwerem aktivem Morbus Crohn langfristig einen Vorteil gegenüber Placebo aufweist.³⁹ So hatte in Woche 52 ein höherer Prozentsatz der Patienten eine klinische Remission unter einer Therapie mit 15 mg Upadacitinib (37,3%) bzw. mit 30 mg Upadacitinib (47,6%) als unter Placebo (15,1%; $p < 0,001$). Zudem erreichten unter 15 mg Upadacitinib 27,6% und unter 30 mg Upadacitinib 40,1% ein endoskopisches Ansprechen im Vergleich zu 7,3% unter Placebo (jeweils $p < 0,001$). Auch hier basieren die Remissionsdaten auf einer Population, die in der Induktion (U-EXCEL oder U-EXCEED) ein Ansprechen zeigte.³⁹

S1P-Rezeptormodulatoren

Die niedermolekularen S1P-Rezeptormodulatoren Ozanimod, Etrasimod und Amiselimod binden an Sphingosin-1-Phosphat-(S1P)-Rezeptoren in lymphatischen Geweben. Diese Rezeptoren regulieren u. a. die Angiogenese, Gefässpermeabilität und den Transport von T- und B-Zellen.⁴⁰ Durch Modulation der Rezeptoren wird die Auswanderung von T-Lymphozyten aus lymphatischen Organen gehemmt, was zu einer Reduktion zirkulierender Lymphozyten und damit zu einer Abschwächung der intestinalen Entzündung führt. In der Schweiz sind derzeit Ozanimod und Etrasimod zur Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen.¹⁰

Die Zulassung von Ozanimod basiert auf den Ergebnissen der randomisierten Phase-III-Studie True North sowie ihrer offenen Verlängerungsstudie True North OLE.⁴¹ In der 10-wöchigen Induktionsphase der True-North-Studie wurden insgesamt 376 Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa im Verhältnis 2:2:1 randomisiert und erhielten Ozanimod (0,93 mg einmal täglich oral) entweder doppelblind (Kohorte 1), offen (Kohorte 2) oder Placebo. In der anschliessenden 42-wöchigen Erhaltungsphase wurden 72 vormals auf Ozanimod ansprechende Patienten auf Placebo umgestellt, während 81 weiterhin mit Ozanimod behandelt wurden. In der offenen Verlängerungsstudie True North OLE erfolgte bei ausgewählten Patienten eine kontinuierliche Therapie mit Ozanimod über weitere 94 Wochen.⁴¹

Der primäre Endpunkt der True-North-Studie war die klinische Remission, definiert über die Ausprägung rektaler Blutungen, die Stuhlfrequenz sowie endoskopische Befunde. Ein zentraler sekundärer Endpunkt war das klinische Ansprechen, gemessen anhand der Veränderung des 9-Punkte-Mayo-Scores. Die wichtigsten Ergebnisse sind in [Abbildung 2](#) dargestellt.⁴¹

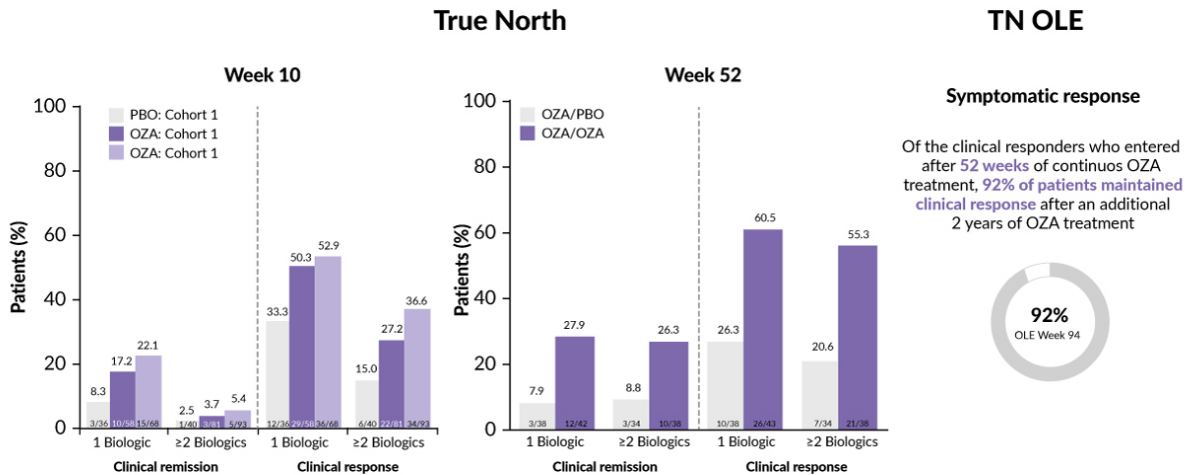


Abbildung 2. Klinische Remissions- und Ansprechraten bei Biologika-vorbehandelten CU-Patienten der placebokontrollierten Phase-III-Studie True North und der Verlängerungsstudie True North OLE.

Abbildung adaptiert nach Sands et al. 2025.⁴¹

Die Behandlung mit Ozanimod führte zu signifikant verbesserten Remissions- und Ansprechraten nach 10 sowie insbesondere nach 52 Wochen – auch bei Patienten, die zuvor mit zwei oder mehr Biologika vorbehandelt worden waren. Die Wirksamkeit blieb auch im Verlauf einer kontinuierlichen Therapie über insgesamt drei Jahre bestehen. Während des gesamten Beobachtungszeitraums traten keine neuen sicherheitsrelevanten Signale auf.⁴¹

Ozanimod ist ein oral applizierbarer, selektiver Modulator der S1P₁- und S1P₃-Rezeptoren. Durch Bindung an diese Rezeptorsubtypen wird die Auswanderung von Lymphozyten aus sekundären lymphatischen Organen gehemmt, wodurch die Zahl zirkulierender Immunzellen reduziert und die entzündliche Aktivität im Darm abgeschwächt wird.

In der randomisierten Phase-III-Studie True North und ihrer offenen Verlängerungsstudie True North OLE führte Ozanimod zu signifikanten Verbesserungen bei Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa – auch bei vorausgegangenem Therapieversagen mit zwei oder mehr Biologika. Remissions- und Ansprechraten verbesserten sich nach 10 und insbesondere nach 52 Wochen, und die klinische Wirksamkeit blieb auch über eine Behandlungsdauer von bis zu drei Jahren erhalten. Während des gesamten Studienzeitraums wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Signale beobachtet.⁴² Ozanimod ist in der Schweiz zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa zugelassen.

Etrasimod ist ein oral applizierbarer, selektiver Modulator des S1P₁-Rezeptors mit entzündungshemmender Wirkung durch Hemmung der Lymphozytenauswanderung aus lymphatischen Organen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Etrasimod bei Colitis ulcerosa wurden in den beiden randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 untersucht.⁴² Insgesamt wurden 787 Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa eingeschlossen, die unzureichend auf mindestens eine zugelassene Therapie angesprochen hatten oder diese nicht vertrugen. Nach Randomisierung im Verhältnis 2:1 erhielten die Patienten 2 mg Etrasimod einmal täglich oral oder Placebo.

In ELEVATE UC 52 erreichten signifikant mehr Patienten in der Etrasimod-Gruppe eine klinische Remission als unter Placebo – sowohl nach 12 Wochen (27% vs 7%; $p < 0,0001$) als auch nach 52 Wochen (32% vs 7%; $p < 0,0001$). ELEVATE UC 12 zeigte nach 12 Wochen Remissionsraten von 25% unter Etrasimod gegenüber 15% unter Placebo ($p = 0,026$). Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Studiengruppen vergleichbar: In UC 52 berichteten 71% der Patienten unter Etrasimod und 56% unter Placebo über Nebenwirkungen; in UC 12 lagen die entsprechenden Raten jeweils bei 47%. In beiden Phase-III-Studien (ELEVATE UC 52 und UC 12) wurden alle randomisierten Patienten unabhängig vom späteren Ansprechen in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen (Intention-to-Treat-Analyse). Die angegebenen Remissionsraten zu Etrasimod nach 12 bzw. 52 Wochen beziehen sich somit auf die gesamte Studienpopulation und erlauben eine realistische Einschätzung des Therapieeffekts im klinischen Gesamtkollektiv.⁴²

Zugelassene Wirkstoffe bei IBD: Fazit und ein Sicherheitsaspekt

TNF- α -Inhibitoren und auch der Integrinantagonist Vedolizumab sind seit einigen Jahren fester Bestandteil der IBD-Therapie. Aktuelle IL-23-Hemmer stellen eine vielversprechende Option insbesondere bei refraktären Patienten dar. Auch JAK-Inhibitoren führen zu signifikanten Verbesserungen bei mittelschwerer bis schwerer aktiven IBD, ebenso wie die vor kurzem bei Colitis ulcerosa zugelassenen S1P-Rezeptormodulatoren – vor allem bei Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen unter Biologika.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass unter der Therapie mit JAK-Inhibitoren das Risiko für Malignome, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, schwere Infektionen, Thrombosen und Gesamtmortalität erhöht ist. Daher sollten laut EMA Patienten, die älter als 65 Jahre sind, rauchen oder früher geraucht haben oder andere Risikofaktoren für maligne bzw. kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen, nur dann mit JAK-Inhibitoren behandelt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.^{43,44}

Neue Wirkstoffe und Indikationserweiterungen in der klinischen Entwicklung

Neben den bereits zugelassenen Biologika und niedermolekularen Substanzen zur Therapie von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn befinden sich derzeit eine Vielzahl neuer Wirkstoffe sowie Indikationserweiterungen bestehender Therapien in klinischer Prüfung. Dabei werden auch Substanzen aus Wirkstoffklassen evaluiert, die bisher noch nicht bei der Behandlung von IBDs eingesetzt wurden. Hierzu zählen beispielsweise Anti-TL1A-Antikörper wie RO7790121, Tulisokibart und Duvakitug, die an das proinflammatorische Zytokin TL1A binden und dessen Interaktion mit dem Death-Rezeptor 3 (DR3) blockieren. Dadurch wird die nachgeschaltete Aktivierung inflammatorischer Signalwege in verschiedenen Immunzelltypen unterdrückt.⁸

Ein weiteres Wirkprinzip verfolgt der miR-124-Modulator Obefazimod, der selektiv die Expression der antiinflammatorischen microRNA 124 (miR-124) steigert. Dies führt zur Reduktion proinflammatorischer Zytokinproduktion, die eine zentrale Rolle bei intestinalen Entzündungsprozessen spielt.⁴⁵ NLRX1-Agonisten wie Amelenodor aktivieren gezielt das regulatorische Protein NLRX1 im Darmepithel, welches immunmodulierende Funktionen ausübt.⁴⁶ Darüber hinaus werden RIPK1-Inhibitoren wie GSK2982772 untersucht, die die Aktivität der Rezeptor-interagierenden Proteinkinase 1 (RIPK1) hemmen – ein intrazelluläres Enzym, das eine Schlüsselrolle bei der Regulation der intestinalen Entzündungsantwort einnimmt.⁴⁷

Die **Tabellen 2A** und **2B** geben eine Übersicht über die Substanzen gegen moderate bis schwere aktive chronische Darmerkrankungen, die sich derzeit in der Entwicklungsphase befinden.⁸

Schlussfolgerung

Die medikamentöse Therapie von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wurde in den letzten Jahren durch die Einführung zielgerichteter Substanzen entscheidend erweitert. Neben zugelassenen Biologika und niedermolekularen Substanzen befinden sich zahlreiche neue innovativer Wirkstoffe in der klinischen Prüfung, teils mit vielversprechenden Ergebnissen hinsichtlich Wirksamkeit und Therapiesicherheit.

Methodenkritische Initiativen wie STRIDE-II, das SPIRIT-IOIBD-Konsortium (etwa CORE-IBD zur Core Outcome Harmonisierung) sowie Empfehlungen der FDA und EMA haben in den letzten Jahren auf zentrale Limitationen traditioneller Endpunkte hingewiesen – insbesondere auf die fehlende Repräsentativität von Responder-Analysen in Erhaltungsphasen von IBD-Studien.⁶⁵⁻⁷¹ Darauf aufbauend zeigen Retrospektivanalyse und Netzwerk-Metaanalysen wie von Barberio et al. (2025) und Kayal et al. (2023), dass Remissionsraten in selektiven Kohorten um 30–50% höher

Tabelle 2A. Substanzen gegen moderate bis schwere aktive Colitis ulcerosa, die sich derzeit in der Entwicklungsphase befinden.

Wirkstoffklasse	Substanz (Applikation)	Studie	Ergebnisse
Anti-TL1A-Antikörper	RO7790121 (i.v., s.c.)	TUSCANY 2 ^{8,48} (Phase-IIb)	<u>Woche 14</u> : endoskopische Verbesserung und klinische Remission unter RO7790121 (450 mg) bei 35,7% bzw. 28,6% der Patienten <u>Woche 56</u> : endoskopische Verbesserung und klinische Remission unter RO7790121 (450 mg) bei 50,0% bzw. 35,7% der Patienten
	Tulisokibart (i.v., s.c.)	ARTEMIS-UC ⁴⁹ (Phase II)	<u>Woche 12</u> : klinische Remission bei 26% der Patienten unter Tulisokibart vs 1% unter Placebo ($p<0,001$). Endoskopische Verbesserung bei 37% der Patienten unter Tulisokibart vs 6% unter Placebo ($p<0,001$).
	Duvakitug (i.v., s.c.)	RELIEVE UCCD ⁵⁰ (Phase-IIb)	<u>Woche 14</u> : klinische Remission bei 36% der Patienten unter Duvakitug (450 mg q2W), bei 48% unter Duvakitug (900 mg q2W) und bei 20% unter Placebo.
MiR124-Modulator	Obefazimod (oral)	Phase-IIb-Studie ⁵¹	<u>Woche 8</u> : klinisches Ansprechen bei 57% der Patienten unter Obefazimod. Von diesen erreichten nach 96 Wochen 77% ein klinisches Ansprechen, 60% eine klinische Remission, 64% eine endoskopische Verbesserung und 42% eine endoskopische Remission.
NLRX1-Agonist	Amelenodor bzw. NX-13 (oral)	NCT05785715 ⁵² (Phase IIa)	noch keine Ergebnisse verfügbar.
RIPK1-Inhibitor	GSK2982772 (oral)	NCT02903966 ⁴⁷ (Phase IIa)	keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen der Verum- und Placebogruppe

Tabelle adaptiert nach Petronio et al. 2025.⁸

liegen als in vollständigen Intention-to-Treat-Analysen.⁷²⁻⁷⁵ Die Aussagekraft klinischer Studien mit Responder-basiertem Design ist für die Anwendung in der klinischen Routine nur eingeschränkt, da sie systematisch Patienten ausschliessen, die nicht auf die Induktionstherapie ansprechen.

Zeitgleich etablieren sich im Sinne eines Treat-to-Target-Ansatzes zunehmend patientenzentrierte Endpunkte – darunter steroidfreie Remission, endoskopische Heilung, Normalisierung objektiver Marker und Verbesserung der Lebensqualität. In ihrer ausführlichen Analyse betonen West et al., dass die Umsetzung dieses Konzepts in der Praxis derzeit uneinheitlich erfolgt. Entscheidende Hürden sind dabei uneinheitliche Zieldefinitionen, mangelnde Operationalisierung und unzureichende Einbindung von Real-World-Daten zur Validierung von Studienendpunkten.⁷⁶

Neben methodischen Überlegungen stellt auch die zunehmende Heterogenität der IBD-Subtypen eine Herausforderung dar. Eine personalisierte Therapie – gestützt auf validierte Biomarker, molekulare Subtypen oder Therapieverläufe – wird unerlässlich, um langfristig stabile Remissionen zu erreichen. Fortschritte in der Genom-, Transkriptom-, Proteom- und Mikrobiomforschung bieten hierfür vielversprechende Ansatzpunkte. Die Verankerung dieser Erkenntnisse in der klinischen Routine erfordert jedoch klare Rahmen, kosteneffiziente Prozesse und systematische Umsetzung.⁸

Tabelle 2B. Substanzen gegen moderaten bis schweren aktiven Morbus Crohn, die sich derzeit in der Entwicklungsphase befinden.

Wirkstoffklasse	Substanz (Applikation)	Studie	Ergebnisse
	Mirikizumab (intravenös, subkutan)	VIVID-1 ⁵³ (Phase III)	<u>Woche 12/52:</u> - klinisches Ansprechen in Woche 12 und endoskopisches Ansprechen in Woche 52 bei 38,0% unter Mirikizumab vs 9,0% unter Placebo ($p < 0,0001$) - klinisches Ansprechen in Woche 12 und klinische Remission gemäss CDAI^a in Woche 52 bei 45,4% unter Mirikizumab vs 19,6% unter Placebo ($p < 0,0001$) - keine signifikanten Unterschiede zwischen Mirikizumab und Ustekinumab hinsichtlich der klinischen Remissionsraten gemäss CDAI und der endoskopischen Ansprechraten in Woche 52 (54,1% vs 48,4% bzw. 48,4% vs 46,3%; $p = 0,51$) - schwerwiegende Nebenwirkungen bei 10,3% unter Mirikizumab, bei 10,7% unter Ustekinumab und 17,1% unter Placebo
Anti-TL1A-Antikörper	Tulisokibart (intravenös, subkutan)	APOLLO-CD ⁵⁴ (Phase IIa)	<u>Woche 12:</u> klinische Remission bei 49,1% vs 16% in historischer Placebogruppe ($p < 0,001$) und endoskopisches Ansprechen bei 26% vs 12% ($p = 0,002$).
	Duvakitug (intravenös, subkutan)	RELIEVE UC ⁵⁵ (Phase IIb)	<u>Woche 14:</u> endoskopisches Ansprechen bei 26% der Patienten unter Duvakitug (450 mg, q2W), bei 48% unter Duvakitug (900 mg, q2W) vs 13% unter Placebo.
Anti miR-124	Obefazimod (oral)	ENHANCE ⁵⁶ (Phase IIb) bzw. NCT03905109 ⁵⁷ (Phase IIb/III)	noch keine Ergebnisse verfügbar
S1P-Rezeptormodulatoren	Ozanimod (oral)	STEPSTONE ⁵⁸ (Phase II)	<u>Woche 12:</u> endoskopisches Ansprechen bei 23,2%, klinische Remission bei 39,1% und klinisches Ansprechen bei 56,5% der Patienten
		YELLOWSTONE ⁵⁹ (Phase III)	primärer Endpunkt (klinische Remission in Woche 12) nicht erreicht ⁶⁰
	Etrasimod (oral)	CULTIVATE ⁶¹ (Phase II/III)	<u>Woche 14:</u> endoskopisches Ansprechen bei 21,4%, bzw. 9,8% (2-mg-Gruppe bzw. 3-mg-Gruppe), endoskopische Remission bei 14,3% bzw. 7,3%, klinische Remission bei 31,0% bzw. 43,9% und IBDQ-Remission ^b bei 33,3% bzw. 40,0%
	Amiselimod (oral)	Phase-II-Studie ⁶²	Amiselimod 0,4 mg über 12 Wochen war Placebo bei der Induktion eines klinischen Ansprechens nicht überlegen.
Kombinationstherapien	Guselkumab plus Golimumab	DUET-CD ⁶³ (Phase II)	noch keine Ergebnisse verfügbar
	Vedolizumab plus Upadacitinib	VICTRIVA ⁶⁴ (Phase III)	noch keine Ergebnisse verfügbar

^aCDAI: Morbus-Crohn-Aktivitätsindex. ^bIBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. Tabelle adaptiert nach Petronio et al. 2025.⁸

Interessenskonflikte

Der Autor erklärt, dass das Manuskript ohne jegliche kommerzielle oder finanzielle Unterstützung verfasst wurde, die als potenzieller Interessenskonflikt ausgelegt werden könnte.

Finanzierung

Der Autor erklärt, keine finanzielle Unterstützung von einer Organisation für die eingereichte Arbeit erhalten zu haben.

Autorenbeiträge

Der Autor hat das Manuskript verfasst und es genehmigt.

Submitted: April 28, 2025 CEST. Accepted: June 12, 2025 CEST. Published: June 30, 2025 CEST.



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CCBY-NC-SA-4.0). View this license's legal deed at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0> and legal code at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/legalcode> for more information.

REFERENCES

1. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(6):489-526. doi:[10.1007/s00535-021-01784-1](https://doi.org/10.1007/s00535-021-01784-1)
2. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjab178](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178)
3. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1531-1555. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjae091](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae091)
4. Call for Participants: ECCO Ulcerative Colitis Treatment Guideline update 2024–2026. European Crohn's and Colitis Organisation. http://www.ecco-ibd.eu/images/5_Science/5_1_ECCO_Guidelines/2023_12_20_MASTER_Call_UC_GL_2024-2026.pdf
5. HCI Solutions AG. Compendium. Accessed May 2025. <https://compendium.ch/>
6. Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(5):269-278. doi:[10.1038/nrgastro.2016.208](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.208)
7. Li L, Cheng R, Wu Y, Lin H, Gan H, Zhang H. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *J Evid Based Med*. 2024;17(2):409-433. doi:[10.1111/jebm.12626](https://doi.org/10.1111/jebm.12626)
8. Petronio L, Dal Buono A, Gabbiadini R, et al. Drug Development in Inflammatory Bowel Diseases: What Is Next? *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(2):190. doi:[10.3390/ph18020190](https://doi.org/10.3390/ph18020190)
9. Manthey CF, Reher D, Huber S. Was ist gesichert in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Internist*. 2021;62(12):1269-1279. doi:[10.1007/s00108-021-01207-6](https://doi.org/10.1007/s00108-021-01207-6)
10. HCI Solutions AG. Compendium. Colitis ulcerosa. <https://compendium.ch/search/de?q=Colitis&type=Default>
11. HCI Solutions AG. Compendium. Morbus Crohn. <https://compendium.ch/search/de?q=Crohn&type=Default>
12. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):989-997. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjw053](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw053)
13. Vulliemoz M, Brand S, Juillerat P, et al. TNF-Alpha Blockers in Inflammatory Bowel Diseases: Practical Recommendations and a User's Guide: An Update. *Digestion*. 2020;101(suppl_1):16-26. doi:[10.1159/000506898](https://doi.org/10.1159/000506898)
14. Fachinformation Skyrizi®. Swissmedic. October 2024. <http://www.swissmedicinfo.ch>
15. Fachinformation Stelara® Swissmedic. February 2025. <http://www.swissmedicinfo.ch>
16. Fachinformation Tremfya®. Swissmedic. <http://www.swissmedicinfo.ch>
17. Fachinformation Omvoh®. Swissmedic. November 2023. <http://www.swissmedicinfo.ch>
18. Omvoh (Mirikizumab). European Medicines Agency (EMA). https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/omvoh-epar-medicine-overview_de.pdf
19. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2024;332(11):881-897. doi:[10.1001/jama.2024.12414](https://doi.org/10.1001/jama.2024.12414)
20. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022;399(10340):2015-2030. doi:[10.1016/S0140-6736\(22\)00467-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00467-6)

21. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022;399(10340):2031-2046. doi:[10.1016/S0140-6736\(22\)00466-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00466-4)
22. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2024;391(3):213-223. doi:[10.1056/NEJMoa2314585](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314585)
23. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-1214. doi:[10.1056/NEJMoa1900750](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750)
24. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-1960. doi:[10.1056/NEJMoa1602773](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773)
25. Panaccione R, Danese S, Feagan B, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results of the GALAXI 2 & 3 Phase 3 Studies. Presented at: Rheumatology Advanced Practice Providers (RhAPP) 2024; Nashville. Poster 1136. doi:[10.1016/S0016-5085\(24\)05019-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(24)05019-4)
26. Panaccione R, Hart A, Steinwurz F, et al. S1052 Efficacy and Safety of Subcutaneous Guselkumab Induction Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results Through Week 48 From the Phase 3 GRAVITI Study. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(suppl_10):S740-S741. doi:[10.14309/01.ajg.0001033576.85427.3d](https://doi.org/10.14309/01.ajg.0001033576.85427.3d)
27. Hart A, Panaccione R, Steinwurz F, et al. OP33 Efficacy and safety of subcutaneous guselkumab induction therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease: Results through Week 48 from the phase 3 GRAVITI study. *J Crohns Colitis*. 2025;19(suppl_1):i66-i67. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjae190.0033](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae190.0033)
28. Rubin DT, Allegretti JR, Panés J, et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies. *Lancet*. 2025;405(10472):33-49. doi:[10.1016/S0140-6736\(24\)01927-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01927-5)
29. Colwill M, Baillie S, Clough J, et al. Role of Mirikizumab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease—From Bench to Bedside. *J Clin Med*. 2025;14(3):1001. doi:[10.3390/jcm14031001](https://doi.org/10.3390/jcm14031001)
30. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2023;388(26):2444-2455. doi:[10.1056/NEJMoa2207940](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207940)
31. Sands BE, D'Haens G, Clemow DB, et al. Two-Year Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Ulcerative Colitis: Results From the LUCENT-3 Open-Label Extension Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(12):2245-2258. doi:[10.1093/ibd/izae024](https://doi.org/10.1093/ibd/izae024)
32. Gubatan J, Keyashian K, Rubin SJS, et al. Anti-Integrins for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence and Perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;14:333-342. doi:[10.2147/ceg.S293272](https://doi.org/10.2147/ceg.S293272)
33. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1870-1880. doi:[10.1056/NEJMoa1107829](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107829)

34. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML: Challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology*. 2017;88(12):1197-1205. doi:[10.1212/wnl.0000000000003739](https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003739)
35. Vermeire S, Jones S, Velazco N, et al. P0867: Persistence of treatment effect in patients with Ulcerative Colitis and Crohn's disease: Long-term results from the VISIBLE OLE study. *J Crohns Colitis*. 2025;19(suppl_1):i1649-i1650. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjae190.1041](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae190.1041)
36. Gelbe Liste. Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren). <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/januskinase-inhibitoren#Wirkung>
37. Vermeire S, Danese S, Zhou W, et al. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis in patients responding to 8 week induction therapy (U-ACHIEVE Maintenance): overall results from the randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 maintenance study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(11):976-989. doi:[10.1016/S2468-1253\(23\)00208-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00208-X)
38. Sandborn WJ, Lawendy N, Danese S, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(4):464-478. doi:[10.1111/apt.16712](https://doi.org/10.1111/apt.16712)
39. Loftus EV, Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1966-1980. doi:[10.1056/NEJMoa2212728](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212728)
40. Glassner K, Fan C, Irani M, Abraham BP. Therapeutic Potential of Etrasimod in the Management of Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Evidence to Date. *Clin Exp Gastroenterol*. 2024;17:337-345. doi:[10.2147/CEG.S391706](https://doi.org/10.2147/CEG.S391706)
41. Sands BE, Rubin DT, Loftus EV, et al. Impact of Prior Biologic Exposure on Ozanimod Efficacy and Safety in the Phase 3 True North Clinical Trial. *Am J Gastroenterol*. Published online 2025. doi:[10.14309/ajg.0000000000003310](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003310)
42. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *The Lancet*. 2023;401(10383):1159-1171. doi:[10.1016/S0140-6736\(23\)00061-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00061-2)
43. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. European Medicines Agency (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic-inflammatory-disorders_en.pdf-0
44. DHPC – Januskinase (JAK)-Inhibitoren / Cibinqo® (Abrocitinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib) und Xeljanz® (Tofacitinib). Swissmedic. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication-hpc-dhpc-januskinase-jak-inhibitoren.html>
45. Schreiberhuber A. Welche Substanzen könnten sich als Gamechanger erweisen? Universimed. <https://www.universimed.com/de/article/diabetologie-endokrinologie/substanzen-gamechanger-456311>
46. Leber A, Hontecillas R, Zoccoli-Rodriguez V, Bienert C, Chauhan J, Bassaganya-Riera J. Activation of NLRX1 by NX-13 Alleviates Inflammatory Bowel Disease through Immunometabolic Mechanisms in CD4+ T Cells. *J Immunol*. 2019;203(12):3407-3415. doi:[10.4049/jimmunol.1900364](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900364)
47. Weisel K, Scott N, Berger S, et al. A randomised, placebo-controlled study of RIPK1 inhibitor GSK2982772 in patients with active ulcerative colitis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000680. doi:[10.1136/bmjgast-2021-000680](https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000680)

48. Danese S, Allegretti J, Schreiber S, et al. TUSCANY-2: A Dose-Ranging Phase IIb Study Evaluating Efficacy and Safety of RO7790121, an Antibody Against Tumor Necrosis Factor-like Ligand 1A (Anti-TL1A) in Adults with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 119(suppl_10):S742-S743. doi:[10.14309/01.ajg.0001033584.02704.16](https://doi.org/10.14309/01.ajg.0001033584.02704.16)
49. Sands BE, Feagan BG, Peyrin-Biroulet L, et al. Phase 2 Trial of Anti-TL1A Monoclonal Antibody Tulisokibart for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2024;391(12):1119-1129. doi:[10.1056/NEJMoa2314076](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314076)
50. Reinisch W, Stepek D, Kempinski R, et al. OP41 Duvakitug (TEV-48574), an anti-TL1a monoclonal antibody, demonstrates efficacy and favourable safety as an induction treatment in adults with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, basket trial (RELIEVE UCCD). *J Crohn's Colitis*. 2025;19(suppl_1):i79-i80. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjae190.0039B](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae190.0039B)
51. Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Danese S, et al. DOP12 Efficacy and safety of obefazimod in UC patients at weeks 48 and 96 of an open-label maintenance study among clinical responders at week 8 of the Phase 2b induction trial. *J Crohn's Colitis*. 2024;18(suppl_1):i94-i95. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjad212.0052](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad212.0052)
52. NCT05785715: Study to Evaluate the Clinical Activity and Safety of Oral NX-13 in Moderate to Severe Ulcerative Colitis. National Library of Medicine (NIH). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05785715>
53. Ferrante M, D'Haens G, Jairath V, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. *Lancet*. 2024;404(10470):2423-2436. doi:[10.1016/S0140-6736\(24\)01762-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01762-8)
54. Feagan BG, Sands B, Siegel CA, et al. DOP87 The Anti-TL1A Antibody PRA023 Demonstrated Proof-of-Concept in Crohn's Disease: Phase 2a APOLLO-CD Study Results. *J Crohn's Colitis*. 2023;17(suppl_1):i162-i164. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjac190.0127](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac190.0127)
55. Jairath V, Kierkus J, Duvall GA, et al. OP40 Duvakitug (TEV-48574), an anti-TL1a monoclonal antibody, demonstrates efficacy and favourable safety as an induction treatment in adults with moderately to severely active Crohn's disease: results from a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled dose-ranging, basket trial (RELIEVE UCCD). *J Crohn's Colitis*. 2025;19(suppl_1):i77-i78. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjae190.0039A](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae190.0039A)
56. Efficacy and Safety of Obefazimod in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (ENHANCE-CD). National Library of Medicine (NIH). <https://clinicaltrials.gov/study/nct06456593>
57. Phase 2b/3 Study of ABX464 in Moderate to Severe Active Crohn's Disease Patients. National Library of Medicine (NIH). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03905109?tab=history&a=3>
58. Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, et al. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(9):819-828. doi:[10.1016/S2468-1253\(20\)30188-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30188-6)
59. Feagan BG, Schreiber S, Afzali A, et al. Ozanimod as a novel oral small molecule therapy for the treatment of Crohn's disease: The YELLOWSTONE clinical trial program. *Contemp Clin Trials*. 2022;122:106958. doi:[10.1016/j.cct.2022.106958](https://doi.org/10.1016/j.cct.2022.106958)
60. Bristol Myers Squibb's Phase III Clinical Trial for Zeposia Fails to Meet Primary Endpoint of Clinical Remission in Crohn Disease. Pharmaexec.com. <https://www.pharmexec.com/view/bristol-myers-squibb-s-phase-iii-clinical-trial-for-zeposia-fails-to-meet-primary-endpoint-of-clinical-remission-in-crohn-disease>

61. D'Haens G, Dubinsky MC, Peyrin-Biroulet L, et al. P632 Etrasimod induction therapy in moderately to severely active Crohn's disease: results from a phase 2, randomised, double-blind substudy. *J Crohn's Colitis*. 2023;17(suppl_1):i764-i765. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjac190.0762](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac190.0762)
62. D'Haens G, Danese S, Davies M, Watanabe M, Hibi T. A phase II, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Amiselimod in Patients with Moderate to Severe Active Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis*. 2022;16(5):746-756. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjab201](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab201)
63. A Study of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (DUET-CD). National Library of Medicine (NIH). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05242471>
64. A Study of Vedolizumab With and Without Upadacitinib in Adults With Crohn's Disease (VICTRIVA). National Library of Medicine (NIH). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06227910>
65. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-1338. doi:[10.1038/ajg.2015.233](https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233)
66. Le Berre C, Peyrin-Biroulet L. Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1452-1460.e21. doi:[10.1053/j.gastro.2020.10.065](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.065)
67. Ma C, Hanzel J, Panaccione R, et al. CORE-IBD: A Multidisciplinary International Consensus Initiative to Develop a Core Outcome Set for Randomized Controlled Trials in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2022;163(4):950-964. doi:[10.1053/j.gastro.2022.06.068](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.068)
68. Ulcerative Colitis: Developing Drugs for Treatment. FDA Guidance Document. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ulcerative-colitis-developing-drugs-treatment>
69. Morbus Crohn: Developing Drugs for Treatment. FDA Guidance Document. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/crohns-disease-developing-drugs-treatment>
70. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf
71. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Morbus Crohn. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf
72. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Network Meta-Analysis: Efficacy of Biological Therapies and Small Molecules as Maintenance Therapy in Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2025;62(1):4-21. doi:[10.1111/apt.70209](https://doi.org/10.1111/apt.70209)
73. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Maintenance of clinical remission with biologics and small molecules in inflammatory bowel disease according to trial design: Meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2024;56(1):7-14. doi:[10.1016/j.dld.2023.06.009](https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.06.009)
74. Kayal M, Ungaro RC, Bader G, Colombel JF, Sandborn WJ, Stalgis C. Net Remission Rates with Biologic Treatment in Crohn's Disease: A Reappraisal of the Clinical Trial Data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(5):1348-1350. doi:[10.1016/j.cgh.2022.02.044](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.02.044)

75. Kayal M, Posner H, Spencer E, Colombel JF, Stalgis C, Ungaro RC. Net Remission Rates with Biologic and Small Molecule Treatment in Ulcerative Colitis: A Reappraisal of the Clinical Trial Data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(13):3433-3436.e1. doi:[10.1016/j.cgh.2023.01.005](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.005)
76. West J, Tan K, Devi J, Macrae F, Christensen B, Segal JP. Benefits and Challenges of Treat-to-Target in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2023;12(19):6292. doi:[10.3390/jcm12196292](https://doi.org/10.3390/jcm12196292)