

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-34-41>

Долгосрочная эффективность терапии ведолизумабом у пациентов с болезнью Крона

Педа Е. С.¹, Нанаева Б. А.¹, Князев О. В.^{1,2}, Александров Т. Л.¹, Баранова Т. А.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России, (ул. Саляма Адиля, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

² ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова ДЗМ, (Шоссе Энтузиастов, 86, Москва, 111123, Россия)

Для цитирования: Педа Е. С., Нанаева Б. А., Князев О. В., Александров Т. Л., Баранова Т. А. Долгосрочная эффективность терапии ведолизумабом у пациентов с болезнью Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;217(9): 34–41. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-34-41

✉ Для переписки:

Педа

Екатерина

Сергеевна

peda_es@gnck.ru

Педа Екатерина Сергеевна, врач-гастроэнтеролог отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

Нанаева Бэлла Александровна, к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением

Князев Олег Владимирович, д.м.н., зав. отделением воспалительных заболеваний кишечника

Александров Тимофей Леонидович, младший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

Баранова Татьяна Алексеевна, врач-гастроэнтеролог отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

Резюме

Введение: В настоящее время возможности в терапии болезни Крона (БК) расширяются. Для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) доступны различные классы генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). Ведолизумаб, обладая избирательным характером действия, имеет более высокий профиль безопасности препарата, что позволяет предположить меньшую иммуногенность и, как следствие, долгосрочную эффективность.

Материалы и методы: На базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии» было проведено ретроспективное исследование, в которое включены 54 пациента, получавших терапию препаратом ведолизумаб. В ходе работы оценивалась выживаемость терапии, а также влияние демографических характеристик, локализации, фенотипа заболевания и других факторов на эффективность терапии.

Результаты: Исследование показало 86,0% (95%ДИ 72,8–93,1) выживаемость терапии в течение 15 месяцев и 75,9% (95% ДИ 58,8–86,7) в течение двух лет. При оценке влияния пола, коморбидности, локализации поражения, фенотипа заболевания, статуса курильщика и применения ГКС во время индукции ведолизумабом не было получено статистически значимых отличий. При проведении анализа выявлено, что значимыми факторами, влияющими на эффективность терапии, являются возраст дебюта БК менее 21 года и показатель индекса SES-CD более 7, а также предшествующая терапия с применением двух и более анти-ФНО препаратов.

Обсуждение: Несмотря на небольшой объем выборки, полученные выводы позволяют прогнозировать эффективность терапии, что может повлиять на выживаемость.

Ключевые слова: болезнь Крона, БК, ведолизумаб, антитела к $\alpha 4\beta 7$ -интегрину

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Long-term efficacy of vedolizumab therapy in patients with Crohn's disease

E. S. Peda¹, B. A. Nanaeva¹, O. V. Knyazev^{1, 2}, T. L. Alexandrov¹, T. A. Baranova¹

¹ Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology of the Ministry of Health of the Russia, (2, Salyama Adilya Str., Moscow, 123423, Russia)

² Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, (86, Shosse Entuziastov Str., Moscow, 111123, Russia)

For citation: Peda E. S., Nanaeva B. A., Knyazev O. V., Alexandrov T. L., Baranova T. A. Long-term efficacy of vedolizumab therapy in patients with Crohn's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9): 34–41. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-34-41

✉ **Corresponding author:**

Ekaterina S. Peda
peda_es@gnck.ru

Ekaterina S. Peda, gastroenterologist of the gastroenterology department; ORCID: 0000-0002-7778-8049

Bella A. Nanaeva, Candidate of Medical Sciences, Head of the department of gastroenterology; ORCID: 0000-0003-1697-4670

Oleg V. Knyazev, MD, Head of department of inflammatory bowel diseases; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Timofey L. Alexandrov, junior researcher of the department of gastroenterology; ORCID: 0000-0002-8803-7566

Tatyana A. Baranova, gastroenterologist of the gastroenterology department; ORCID: 0000-0003-2013-8798

Summary

Introduction: Currently, the possibilities in the treatment of Crohn's disease (CD) are expanding. Various classes of genetically engineered biological therapy are available for the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). Vedolizumab, having a selective nature of action, has a higher safety profile of the drug, which suggests lower immunogenicity and, as a consequence, long-term efficacy.

Materials and methods: A retrospective study was conducted on the basis of the National Medical Research Centre of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh, which included 54 patients treated with vedolizumab. In the course of the work, the survival of therapy was evaluated, as well as the influence of demographic characteristics, localization, phenotype of the disease and other factors on the effectiveness of therapy.

Results: The study showed 86.0% (95% CI 72.8–93.1) survival of therapy for 15 months and 75.9% (95% CI 58.8–86.7) for two years. No statistically significant differences were obtained when assessing the effect of gender, comorbidity, lesion localization, disease phenotype, smoker status and the use of glucocorticosteroids during vedolizumab induction. During the analysis, it was revealed that significant factors affecting the effectiveness of therapy are the age of CD debut less than 21 years and the SES-CD index more than 7, as well as previous therapy with the use of two or more anti-TNF drugs.

Discussion: Despite the small sample size, the findings allow us to predict the effectiveness of therapy, which may affect survival.

Keywords: Crohn's disease, CD, vedolizumab, antibodies to $\alpha 4\beta 7$ -integrin

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Расширение возможностей терапии болезни Крона (БК) в первую очередь связано с назначением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). При этом основной целью лечения является достижение клинической и инструментально подтвержденной ремиссии воспалительного процесса, которая связана с уменьшением частоты рецидива заболевания, улучшением качества жизни пациентов, а также со снижением риска хирургических вмешательств [1]. Частота осложнений БК увеличивается с длительностью анамнеза и согласно литературным данным в течение 5 лет с момента постановки диагноза составляет 34%, а в 20-летний период достигает до 51% [2]. В настоящее время доступны различные классы ГИБП, и наиболее

широко используемыми являются ингибиторы ФНО- α . Имеющиеся данные подтверждают, что их раннее назначение приводит к значимому увеличению частоты клинического ответа и ремиссии заболевания, что в свою очередь снижает риски развития осложнений. При выборе класса ГИБП важны такие характеристики как скорость достижения терапевтического ответа, иммуногенность, высокий профиль безопасности, а также выживаемость терапии. Под выживаемостью, как правило, понимают время от начала биологической терапии до ее прекращения по каким-либо причинам, в том числе в результате перехода на другой ГИБП. Несмотря на эффективность и доступность этих препаратов, у половины пациентов наблюдается

первичная неэффективность, а в 23–46% случаев – потеря ответа [3]. Кроме того, примерно у 5% пациентов развивается парадоксальная реакция в виде лекарственно-индуцированного псориаза [3]. Эти факторы, безусловно, влияют на выживаемость терапии и при их развитии, наиболее оправданным является переключение на препарат с иным механизмом действия.

Моноклональные антитела к $\alpha 4\beta 7$ -интегрину обладают селективным механизмом действия, блокируя адгезию Т-клеток к слизистой оболочке кишечника (СОК), уменьшая инфильтрацию воспалительных клеток и тем самым подавляя воспаление в стенке кишки [7]. Избирательным характером действия обусловлен более высокий профиль безо-

пасности препарата. Так, результаты исследования GEMINI с оценкой долгосрочной эффективности ведолизумаба подтвердили сохранение ремиссии воспалительного процесса у 82% бионаивных пациентов на 152 неделе терапии. У пациентов, ранее получавших терапию препаратами класса ингибиторы ФНО- α , этот показатель составил 66%. Важно отметить, что высокий показатель эффективности терапии, подтвержденный результатами исследований, обусловлен низкой иммуногенностью препарата и на 52 неделе составляет лишь 4% [7, 8].

Учитывая эти данные, с целью оценки эффективности и выживаемости терапии ведолизумабом в реальной клинической практике проведено исследование.

Материалы и методы

На базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих» МЗ РФ проведено ретроспективное исследование с оценкой эффективности терапии ведолизумабом у пациентов с БК. Обработана электронная медицинская документация 54 пациентов, включенных в исследование. У всех пациентов проведен анализ данных, включавших клинико-демографические характеристики, локализацию воспалительного процесса, фенотипический вариант БК, наличие внекишечных проявлений, а также предшествующую терапию и хирургические вмешательства. Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Программные средства

Для накопления и первичного анализа данных использовано ПО Microsoft Office Excel 2016, статистический анализ данных проводился с использованием STATTECH.

Среди пациентов, включенных в исследование, мужчин было 28 (51,9%), а женщин – 26 (48,1%). Медиана возраста на момент начала заболевания составила 28 лет [21;35] (Таблица 1).

При распределении по локализации воспаления 14 пациентов (25,9%) имели поражение тонкой кишки, у 40 (74,1%) пациентов была диагностирована БК в форме илеоколита. У одного пациента с локализацией воспалительного процесса в тонкой кишке также определялось поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта – желудка и двенадцатиперстной кишки. Фенотипические варианты БК по Монреальской классификации в исследуемой группе были распределены следующим образом: нестриктурирующий непенетрирующий фенотип БК (B1) был диагностирован у 3 (5,6%) пациентов; стриктурирующий (B2) – в 10

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Оценка функции выживаемости терапии проводилась по методу Каплана-Майера. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

(18,5%) случаях; пенетрирующий (B3) у 11 (20,4%) пациентов. Половина (n=30 (55,6%)) имела комбинированный фенотип заболевания, включающий в себя стриктурирующий и пенетрирующий варианты (B2+ B3).

Перианальные проявления в анамнезе были у половины пациентов (n=27), при этом у 18 (34,4%) были свищи прямой кишки с формированием затеков, из которых у 3 в анамнезе был ректовагинальный свищ. Стоит отметить, что 8 (14,8%) пациентов подверглись хирургическому лечению по поводу острого парапроктита, у 6 (11,1%) пациентов было подтверждено наличие хронической анальной трещины. Важно отметить, что семь пациентов имели в анамнезе несколько видов перианальных проявлений: после вскрытия острого парапроктита был диагностирован свищ прямой кишки (Таблица 2).

Эндоскопическая активность оценивалась при помощи простой эндоскопической шкалы активности БК (SES-CD – simple endoscopic score for crohn's disease). Проводилась балльная оценка

Таблица 1.
Демографические характеристики.

Показатели	Категории	n	%
Пол	мужской	28	51,9
	женский	26	48,1
Курение	не курит	43	79,6
	курение в анамнезе	2	3,7
	курит в настоящий момент	9	16,7

Таблица 2.
Классификация БК.

Показатели	Категории	n	%
Локализация поражения	тонкая кишка (L1)	14	25,9
	илеоколит (L3)	40	74,1
Фенотип БК	B1 (нестриктурирующий непенетрирующий)	3	5,6
	B2 (стриктурирующий)	10	18,5
	B3 (пенетрирующий)	11	20,4
	B2+B3 (стриктурирующий + пенетрирующий)	30	55,6
Перианальные проявления	нет	27	50,0
	свищи прямой кишки	18	34,4
	хроническая анальная трещина	6	11,1

Таблица 3.
Сопутствующая патология

Показатели	Категории	n	%
Коморбидность	нет	43	81,1
	иммунноопосредованные заболевания	3	5,7
	патология ССС	2	3,8
	мочекаменная болезнь	3	5,7
	другие заболевания	2	3,8
Внекишечные проявления	осевая артропатия	1	1,9
	гангренозная пиодермия	1	1,9
	увеит	1	1,9
	нет	51	94,4

Таблица 4.
Предшествующая терапия ГИБП

Предшествующая терапия		n	%
Без предшествующей терапии ГИБП (бионаивные)		29	53,7
	Инфликсимаб	7	13
Применение 1 ГИБП	Адалимуаб	9	16,7
	Цертолизумаб пэгол	3	5,6
Применение 2 ГИБП		5	9,3

выраженности и протяжённости воспалительного процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и во всех отделах толстой кишки. При этом значения суммы баллов от 0 до 2 соответствовали ремиссии воспалительного процесса, 3–6 баллов – минимальной активности, 7–15 баллов – умеренной активности, значение более 16 баллов – выраженной активности. На момент назначения терапии исследуемой группе, значения индекса SES-CD были распределены следующим образом:

- 0–2 балла: 61,1% (n=33)
- 3–6 баллов: 22,2% (n=12)
- 7–15 баллов: 14,8% (n=8)
- более 16 баллов: 1,9% (n=1)

Что касается сопутствующей патологии, она была диагностирована у 10 пациентов и распределась следующим образом: 2 (3,8%) пациента имели сердечно-сосудистые заболевания, в 3 (5,7%) случаях установлена мочекаменная болезнь (МКБ). Сопутствующие иммуноопосредованные заболевания в стадии ремиссии имели 3 (5,7%) пациента (бронхиальная астма, ревматоидный артрит и псориаз). В группу других сопутствующих заболеваний были объединены 2 (3,8%) случая: 1 пациент с первичной тромбофилией, обусловленной мутацией Лейдена и 1 пациент с ВИЧ-инфекцией. Внекишечные проявления БК были выявлены только в 3 (5,7%) случаях: осевая артропатия, гангренозная пиодермия и увеит (Таблица 3).

Анализ предшествующей терапии показал, что в 19 (35,2%) случаях ранее пациенты получали терапию одним препаратом из группы анти-ФНО, 5 (9,3%) пациентов получали лечение двумя анти-ФНО препаратами и 29 (53,7%) бионаивных пациентов. Более подробное распределение представлено в таблице 4.

При анализе группы пациентов, находившихся на терапии ведолизумабом, данное лечение проводилось в качестве монотерапии в 45 (83,3%) случаях. В связи со среднетяжелой или тяжелой атакой заболевания с индукцией ведолизумаба в 3 (5,6%) случаях проводилась комбинированная терапия топическими глюкокортикостероидами (ГКС), 6 (11,1%) пациентов получали терапию системными ГКС (таблица 3).

Анализируя анамнестические данные, было установлено, что 49 (90,7%) пациентам в связи с развитием осложнений были проведены хирургические вмешательства.

46 пациентам были выполнены полостные операции по поводу осложненного течения БК. 31 (57,4%) пациент был оперирован непосредственно перед назначением терапии ведолизумабом, а 15 (27,8%) пациентов после хирургического вмешательства получали лечение другими ГИБП/иммуносупрессорами до переключения терапии на ведолизумаб. Среди пациентов первой группы двоим была выполнена правосторонняя гемиколэктомия по поводу стриктурирующей формы БК. 29 пациентов

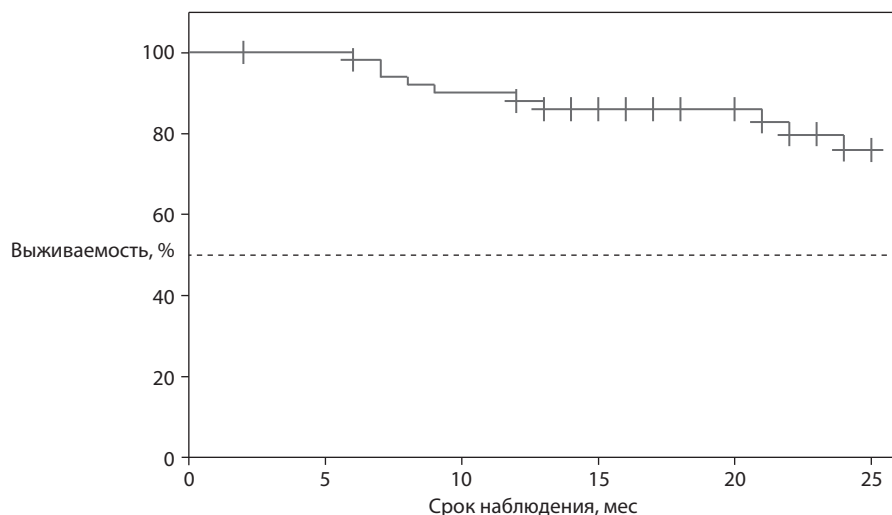
Таблица 3.
Характеристика проводимой терапии

Проводимая терапия	n	%
Монотерапия ведолизумабом	45	83,3
Ведолизумаб в комбинации с топическими ГКС	3	5,6
Ведолизумаб в комбинации с системными ГКС	6	11,1

Таблица 4.
Структура хирургических вмешательств

Тип операции	n	%
По поводу перианальных проявлений	16	29,6
Полостные операции	46	85,2
Оба типа	13	61,1

Рисунок 1.
Анализ выживаемости терапии препаратом ведолизумаб



подверглись хирургическому лечению в объеме илеоцекальной резекции. Показанием к операции послужило наличие рубцово-воспалительной стриктуры терминального отдела подвздошной кишки (у 15 пациентов), инфильтрата брюшной полости с абсцедированием (у 13 пациентов), перфорации терминального отдела подвздошной кишки (у одного пациента).

Шесть пациентов из второй группы были оперированы по поводу инфильтрата брюшной полости с абсцедированием, девять – в связи с наличием рубцово-воспалительных стриктур терминального отдела подвздошной кишки.

Кроме того, 16 (29,6%) пациентов были в анамнезе оперированы по поводу перианальных проявлений БК: им выполнялось иссечение свищей, вскрытие и дренирование затеков. 13 (24,1%) пациентов были оперированы как в объеме илеоцекальной резекции, так и по поводу свищей прямой кишки. Структура оперативных вмешательств представлена в таблице 4.

Всем пациентам в исследовании была начата терапия препаратом ведолизумаб. Терапия проводилась внутривенно в дозе 300 мг. Индукционный курс по схеме 0–2–6 (второе введение через 2 недели после первого; третье введение через 6 недель после первого), поддерживающая терапия осуществлялась по 300 мг внутривенно каждые 8 недель.

Эффективность терапии ведолизумабом определялась через 6, 12 и 24 месяца от начала лечения. Пациенты были обследованы в объеме

илеоколоноскопии с оценкой индекса SES-CD и компьютерной томографии с энтерографией с определением толщины кишечной стенки, наличием повышенного накопления контрастного препарата и протяженности воспалительных изменений.

Далее был проведен анализ выживаемости терапии препаратом ведолизумаб в течение 24 месяцев. Выживаемость терапии определялась как время от начала биологической терапии до ее прекращения по каким-либо причинам, в т.ч. в результате перехода на другой ГИБП. Результаты представлены на рисунке 1.

Анализ показал, что в данной группе пациентов выживаемость терапии ведолизумабом в течение 15 месяцев составила 86, % (95%ДИ 72,8–93,1) и 75,9% в течение двух лет (95% ДИ 58,8–86,7).

Также нами было проанализировано влияние демографических и основных характеристик на показатель эффективности терапии. Полученные данные показали, что пол, коморбидность, локализация поражения, фенотип заболевания, наличие перианальных проявлений, статус курильщика, терапия ГКС и хирургическое лечение перед назначением ведолизумаба не влияли на необходимость смены терапии ($p > 0,05$).

При оценке влияния возраста пациента на момент постановки диагноза на эффективность терапии была выявлена статистически значимая связь ($p = 0,037$). Результаты отражены в таблице 5 и на рисунке 2.

Таблица 5.

Анализ влияния показателя «Возраст на момент постановки диагноза» на эффективность ведолизумаба

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Показатель	Категории	Возраст			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
ИСХОД	продолжена терапия	29 ± 9	26–32	44	0,037*
	смена терапии	22 ± 10	15–30	10	

Рисунок 2.

Анализ влияния показателя «Возраст на момент постановки диагноза» на эффективность ведолизумаба

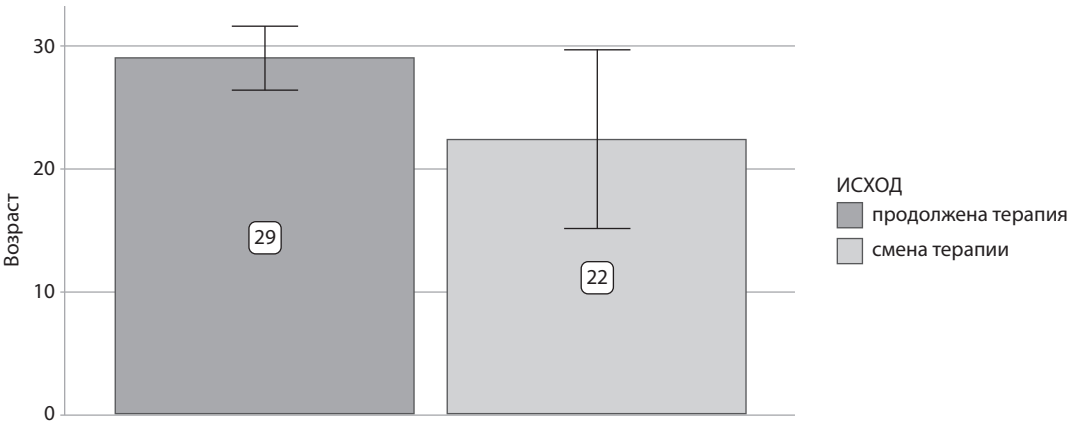
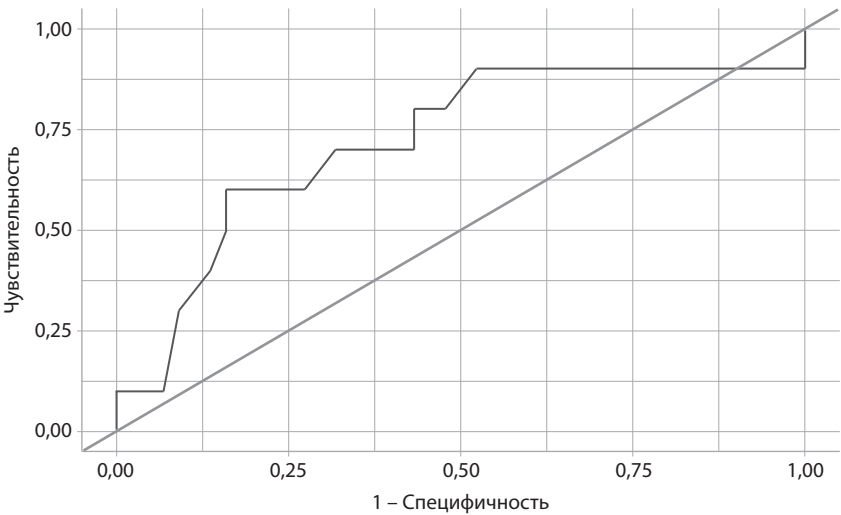


Рисунок 3.

ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «эффективность терапии» от показателя «возраст на момент постановки диагноза».



При оценке зависимости эффективности терапии от возраста пациента на момент постановки диагноза с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на рисунке 3.

Площадь под ROC-кривой составила $0,719 \pm 0,081$ с 95% ДИ: 0,561–0,877. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,031$). Пороговое значение показателя «Возраст на момент постановки диагноза» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 21, что показывает, что дебют заболевания в возрасте менее 21 года оказывает прогностическое влияние на смену терапии. Смена терапии прогнозировалась при значении данного показателя ниже двадцати одного. Чувствительность и специфичность модели составили 60,0% и 84,1%, соответственно.

При оценке влияния предшествующей биологической терапии на эффективность ведолизумаба,

в группе пациентов, получавших 2 препарата класса анти-ФНО, смена терапии ведолизумабом требовалась чаще, чем бионаивным пациентам, что показывает. ($p = 0,027$) (рисунок 4).

В результате анализа влияния индекса SES-CD перед назначением ведолизумаба на эффективность терапии были установлены статистически значимые различия ($p = 0,011$).

Был применен метод ROC-анализа (рисунок 5), площадь под кривой составила $0,727 \pm 0,097$ с 95% ДИ: 0,536–0,918. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,011$). Пороговое значение показателя «SES-CD» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 7. Таким образом смена терапии прогнозировалась при значении показателя «SES-CD» выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 50,0% и 90,9%, соответственно.

Рисунок 4.
Влияние предше-
ствующей биологи-
ческой терапии
на эффективность
ведолизумаба

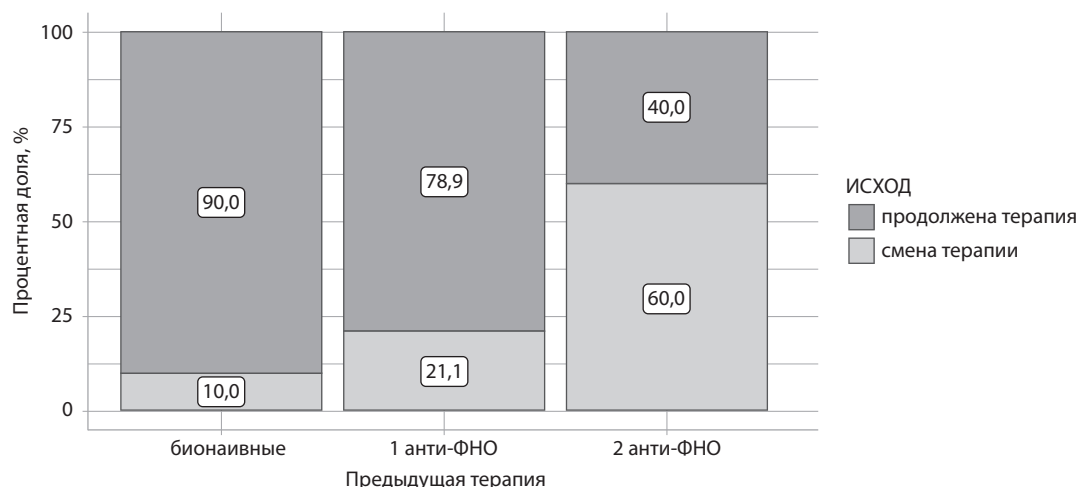
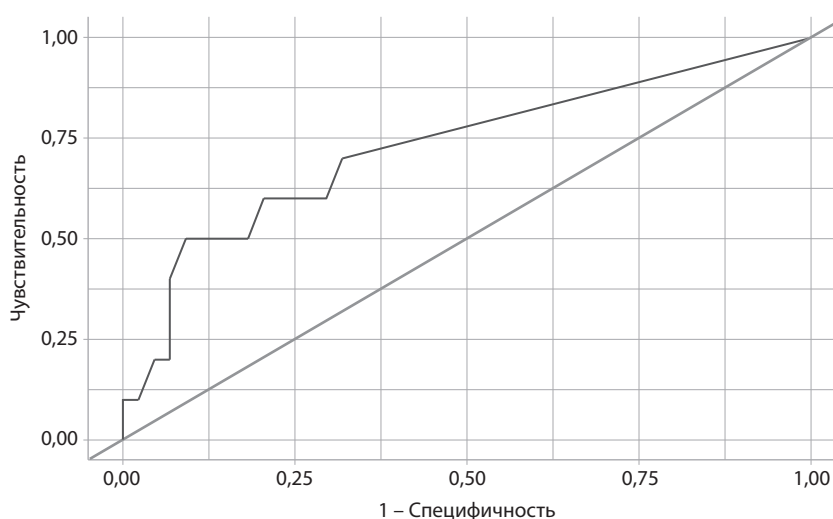


Рисунок 5.
Влияние значения
индекса SES-CD
на эффективность
терапии ведолизу-
мабом



Обсуждение

Несмотря на накопленный опыт применения ГИБП, вопросы эффективности, безопасности и долгосрочной выживаемости биологической терапии до сих пор остаются актуальными. Результаты различных исследований, в том числе и VICTORY [10] демонстрируют, что назначение ведолизумаба пациентам с ранней БК (≤ 2 лет с момента установки диагноза) ассоциировано с большей выживаемостью терапии. И анализ Шведского национального регистра пациентов с ВЗК [11] показал, что выживаемость терапии ведолизумабом в течении года у пациентов с БК составила 61%. Результаты французского исследования [12] продемонстрировали 75% и 57% выживаемость терапии ведолизумабом в качестве второй линии терапии на 52 и 104 неделе наблюдения соответственно.

При этом имеются данные о том, что у бионаивных пациентов с БК ведолизумаб ассоциируется с более высокой продолжительностью лечения, и его применение в первой линии терапии приводит к более длительной продолжительности применения анти-ФНО препаратов во второй линии,

чем использование анти-ФНО препаратов у бионаивных пациентов [9]. В клинической практике вопрос выживаемости терапии ведолизумабом также является существенно важным, в том числе для оценки долгосрочной эффективности терапии и проведенный нами анализ показал 86,% (95%ДИ 72,8–93,1) выживаемость терапии в течение 15 месяцев и 75,9% (95% ДИ 58,8–86,7) в течение двух лет.

При этом оценивая влияния пола, коморбидности, локализации поражения, фенотипа заболевания, статуса курения, применения ГКС и хирургического лечения перед началом терапии ведолизумабом, не было получено статистически значимых корреляций. Факторами, влияющими на эффективность терапии, являются возраст дебюта болезни Крона менее 21 года и показатель индекса SES-CD более 7. Кроме того, установлено влияние предшествующей биологической терапии на последующую эффективность ведолизумаба: пациентам, получавшим два препарата класса анти-ФНО в анамнезе, чаще требовалась смена ведолизумаба в связи с неэффективностью.

Несмотря на небольшой объем выборки, полученные выводы представляются нам важными. На наш взгляд, это исследование является

перспективным и требует продолжения по длительности наблюдения и набора большего числа пациентов.

Литература | References

- Bernstein C.N., Hitchon C. A., Walld R., Bolton J. M., Sareen J., Walker J. R., Graff L. A., Patten S. B., Singer A., Lix L. M., El-Gabalawy R., Katz A., Fisk J. D., Marrie R. A.; CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease. Increased Burden of Psychiatric Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Jan 10;25(2):360–368. doi: 10.1093/ibd/izy235.
- Berg D.R., Colombel J.F., Ungaro R. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Nov 14;25(12):1896–1905. doi: 10.1093/ibd/izz059.
- Sulz M.C., Burri E., Michetti P., Rogler G., Peyrin-Biroulet L., Seibold F.; on behalf of the Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:43–57. doi: 10.1159/000506364.
- Shukla T., Sands B.E. Novel Non-biologic Targets for Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019 Apr 23;21(5):22. doi: 10.1007/s11894-019-0689-2.
- Retnakumar S.V., Muller S. Pharmacological Autophagy Regulators as Therapeutic Agents for Inflammatory Bowel Diseases. *Trends Mol Med.* 2019 Jun;25(6):516–537. doi: 10.1016/j.molmed.2019.03.002.
- Nakase H. Optimizing the Use of Current Treatments and Emerging Therapeutic Approaches to Achieve Therapeutic Success in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver.* 2020 Jan 15;14(1):7–19. doi: 10.5009/gnl18203.
- Rosario M., Dirks N. L., Milch C., Parikh A., Bargfrede M., Wyant T., Fedyk E., Fox I. A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Nov;56(11):1287–1301. doi: 10.1007/s40262-017-0546-0.
- Vermeire S., Loftus E. V. Jr, Colombel J. F. et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2017 Apr 1;11(4):412–424. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw176.
- Huang Z., Ba Y., Kamble P., Wang S., DOP48 Use of biologic therapies with different mechanisms of action (MOA) in the first-line (1L) treatment of Crohn's Disease (CD) in the US. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2021 May;15(Supplement_1): S084–S085. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab073.087.
- Bohm M., Xu R., Zhang Y., Varma S., Fischer M., Kochhar G., Boland B., Singh S., Hirten R., Ungaro R., Shmidt E., Lasch K. et al; VICTORY Collaboration. Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumour necrosis factor antagonist therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Aug;52(4):669–681. doi: 10.1111/apt.15921.
- Eriksson C., Marsal J., Bergemalm D., Vigen L., Björk J., Eberhardson M., Karling P., Söderman C.; SWIBREG Vedolizumab Study Group; Myrelid P., Cao Y., Sjöberg D., Thörn M., Karlén P., Hertervig E., Strid H., Ludvigsson J. F., Almer S., Halfvarson J. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol.* 2017 Jun-Jul;52(6–7):722–729. doi: 10.1080/00365521.2017.1304987.
- Rayer C., Nachury M., Bourreille A. et al. Efficacy of ustekinumab, vedolizumab, or a second anti-TNF agent after the failure of a first anti-TNF agent in patients with Crohn's disease: a multicentre retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2022 Dec 1;22(1):498. doi: 10.1186/s12876-022-02583-5.