

# 维得利珠单抗用于治疗溃疡性结肠炎的研究进展

陈思言<sup>1</sup>, 王庆庆<sup>1</sup>, 姚倩云<sup>1</sup>, 姬新才<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年12月1日; 录用日期: 2022年12月29日; 发布日期: 2023年1月6日

## 摘要

溃疡性结肠炎(UC)是一种以反复发作的腹痛、腹泻及粘液脓血便为主要临床症状的慢性非特异性炎症性肠病, 随着对其免疫发病机制的深入研究, 治疗模式已从传统药物逐渐转向以炎症相关通路为作用靶点的生物制剂治疗方案, 维得利珠单抗(VDZ)作为一种新型肠道选择性生物制剂, 可特异性阻断 $\alpha 4\beta 7$ 整合素与黏膜地址素细胞黏附分子-1 (MAdCAM-1)间的相互作用, 抑制T淋巴细胞向肠道黏膜迁徙, 减轻肠道炎症反应。本文对维得利珠单抗治疗溃疡性结肠炎的作用机制、临床疗效和安全性作一综述。

## 关键词

溃疡性结肠炎, 维得利珠单抗,  $\alpha 4\beta 7$ 整合素

# Research Progress of Vedolizumab in the Treatment of Ulcerative Colitis

Siyan Chen<sup>1</sup>, Qingqing Wang<sup>1</sup>, Qianyun Yao<sup>1</sup>, Xincan Ji<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Dec. 1<sup>st</sup>, 2022; accepted: Dec. 29<sup>th</sup>, 2022; published: Jan. 6<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic non-specific inflammatory bowel disease with recurrent abdominal pain, diarrhea and mucopurulent stools as the main clinical symptoms, with the in-depth

\*通讯作者。

文章引用: 陈思言, 王庆庆, 姚倩云, 姬新才. 维得利珠单抗用于治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 73-79. DOI: 10.12677/acm.2023.131012

study of its immune pathogenesis, the treatment mode has gradually shifted from traditional drugs to biologics targeting inflammation-related pathways. Vedolizumab (VDZ) as a new enteric selective biologic, can specifically block the interaction between  $\alpha 4\beta 7$  integrin and mucosal address hormone cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1), inhibits the migration of T lymphocytes to the intestinal mucosa and reduces the intestinal inflammatory response. This article reviews the mechanism, clinical efficacy and safety of vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis.

## Keywords

Ulcerative Colitis, Vedolizumab,  $\alpha 4\beta 7$  Integrin

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性炎症,属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一个类型,其发病率在全球呈逐年升高趋势[1],最常见于30~40岁成人。病变通常局限于黏膜层及黏膜下层,呈连续性弥漫性分布,多累及直肠及乙状结肠,也可向上蔓延至整段结肠。UC的主要临床症状表现为反复发作的腹痛、腹泻及粘液脓血便,其他伴随症状有乏力、体重下降等,约1/3的患者会出现肠外表现如外周关节炎、原发性硬化性胆管炎和坏疽性脓皮病等。UC的具体发病机制尚未明确,可能与环境因素、免疫失衡、遗传易感性及肠道微生态的改变等多个方面相关[2]。治疗UC的传统药物包括5-氨基水杨酸制剂和糖皮质激素以及一些免疫抑制剂如硫唑嘌呤等,但治疗效果有限,且副作用较多,肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂作为第一批应用于UC患者的生物制剂可以抑制促炎细胞因子表达,从而减轻肠道黏膜损伤,然而,对治疗失应答或不耐受的患者比例较高[3]。近年来,新的治疗靶点和治疗药物不断出现,如JAK抑制剂、整合素拮抗剂、IL-12/IL-23拮抗剂等[4],其中,维得利珠单抗(Vedolizumab, VDZ)作为整合素拮抗剂的一种在UC患者的诱导和维持治疗上表现出良好的有效性和安全性。

## 2. 维得利珠单抗简介

维得利珠单抗是一种人源化单克隆抗体,可选择性的阻断淋巴细胞表面 $\alpha 4\beta 7$ 整合素与黏膜地址素细胞黏附分子-1(MAdCAM-1)结合,抑制炎症细胞向肠道黏膜的迁移,其于2014年被欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局批准上市,主要应用于对传统治疗药物或抗肿瘤坏死因子拮抗剂失应答、应答不充分或不耐受的中至重度UC患者[5]。

## 3. 维得利珠单抗治疗UC的作用机制

炎症细胞的浸润迁移在UC发病进程中起着关键作用[6],是重要的治疗靶点。维得利珠单抗可以阻断循环免疫细胞表面的整合素与胃肠道血管内皮黏附分子间的相互作用,进而抑制患者体内的T淋巴细胞进入肠黏膜固有层和肠道相关淋巴组织(GALT),减轻疾病活动度[7]。整合素是一种介导细胞之间以及细胞与细胞外基质间相互作用的细胞表面粘附分子,是由 $\alpha$ 和 $\beta$ 两个亚基组成的异二聚体跨膜受体,在淋巴细胞、单核细胞、自然杀伤细胞等细胞表面表达[8]。目前已经识别出18种 $\alpha$ 和8种 $\beta$ 整合素亚单位,

产生了至少 24 种具有不同功能特征的异二聚体。其中与淋巴细胞迁移到胃肠道组织相关的整合素包括  $\alpha 2\beta 2$ 、 $\alpha 4\beta 1$  和  $\alpha 4\beta 7$ ，表达  $\alpha 4\beta 1$  整合素的淋巴细胞、单核细胞等通过和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 结合迁移到中枢神经系统、骨髓等多种组织中， $\alpha 4\beta 7$  整合素由肠道归巢 T 淋巴细胞特异性表达，主要与在肠道和肠道相关淋巴组织内皮细胞上表达的黏膜地址素细胞黏附分子-1 (MAdCAM-1) 结合，从而介导 T 淋巴细胞向肠道黏膜的选择性归巢[9]。维得利珠单抗为重组人源化免疫球蛋白单克隆抗体，特异性地拮抗  $\alpha 4\beta 7$  整合素，阻断其与 MAdCAM-1 结合，抑制 T 淋巴细胞向肠道黏膜迁徙，减轻肠道炎症反应。由于维得利珠单抗不影响  $\alpha 4\beta 1$  整合素和 VCAM-1 之间的相互作用，因此无全身免疫抑制，避免了应用那他珠单抗时可能使机体发生进行性多白质脑病(PML)的风险[10]。

## 4. 维得利珠单抗治疗 UC 的临床疗效及安全性

### 4.1. 临床试验

GEMINI I [11]是两项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验的结合，主要评估了维得利珠单抗对中至重度 UC 患者诱导治疗和维持治疗的疗效。在诱导治疗期间，队列 1 中的 374 名患者在第 0 周和第 2 周时随机接受维得利珠单抗 300 mg 静脉注射或安慰剂治疗，队列 2 中的 521 名患者在第 0、2 周接受维得利珠单抗开放标签治疗，在第 6 周时对患者进行疾病评估，队列 1 中维得利珠单抗治疗组临床应答率、临床缓解率、黏膜愈合率分别为 47.1%、16.9%和 40.9%；安慰剂组分别为 25.5%、5.4%和 24.8%；队列 2 中分别为 44.3%、19.2%和 36.7%。之后将上述 2 个队列中达到临床应答的 373 名患者进行随机分组，继续接受每 4 周或每 8 周一次的维得利珠单抗治疗或转换为安慰剂治疗直至第 52 周，结果显示，维得利珠单抗维持治疗组临床缓解率分别为 44.8% (4 周/次)、41.8% (8 周/次)，安慰剂组为 15.9%；无激素缓解率维得利珠单抗组分别为 45.2% (4 周/次)、31.4% (8 周/次)，安慰剂组为 13.9%；黏膜愈合率维得利珠单抗组分别为 56.0% (4 周/次)、51.6% (8 周/次)，安慰剂组为 19.8%。研究表明，维得利珠单抗对中至重度 UC 患者的诱导和维持治疗效果均显著优于安慰剂。

一项在日本活动性 UC 患者中进行的维得利珠单抗 3 期随机、双盲、安慰剂对照试验[12]，共有 292 名患者进入诱导期，维得利珠单抗组和安慰剂组在第 10 周的临床应答率分别为 39.6%和 32.9%，随后进入维持期，维得利珠单抗组在第 60 周临床缓解率为 56.1%，明显高于安慰剂组的 31.0%，大多数不良事件为轻中度，结果表明，与安慰剂相比，维得利珠单抗作为维持治疗在这些患者中具有较好的有效性和耐受性。

Loftus Jr 等人[13]对维得利珠单抗治疗中至重度 UC 患者的长期疗效进行分析，结果显示，对于 GEMINI I 研究中诱导治疗期有临床应答的患者，持续使用维得利珠单抗 104 周后 88%的患者病情缓解，152 周后 96%的患者病情缓解。在第 52 周前退出 GEMINI I 研究的每 8 周维得利珠单抗维持治疗的患者中，增加剂量至每 4 周 1 次，52 周后的临床应答率和临床缓解率分别为 41%和 28%，比之前增加 19%和 6%。无论之前是否接触过肿瘤坏死因子拮抗剂，都证明了类似的益处。研究提示对于应答下降的患者，增加给药频率可能会使其获益，以及维得利珠单抗即使在超过两年的治疗中也能取得较好的治疗效果。

一项研究[14]收集了接受维得利珠单抗或安慰剂治疗但之前未使用过肿瘤坏死因子拮抗剂的 464 名患者和肿瘤坏死因子拮抗剂治疗失败的 367 名患者进行数据分析，在第 52 周时，未使用肿瘤坏死因子拮抗剂的患者中维得利珠单抗和安慰剂的临床缓解率分别为 46.9%和 19.0%，肿瘤坏死因子拮抗剂治疗失败的患者中临床缓解率分别为 36.1%和 5.3%，该研究表明维得利珠单抗在之前未使用过抗肿瘤坏死因子药物和肿瘤坏死因子拮抗剂治疗失败的 UC 患者中同样有效，并且在第 6 周时，未使用肿瘤坏死因子拮抗剂治疗的患者有效性高于之前用抗肿瘤坏死因子药物治疗失败的患者。

VERSITY 研究[15]是一项在 34 个国家的 245 个中心进行的 3b 期双盲、双模拟的随机对照试验, 研究评估了维得利珠单抗与阿达木单抗对中至重度成人 UC 患者的疗效, 共有 769 名患者被随机分配至维得利珠单抗治疗组或阿达木单抗治疗组, 在第 2、4、6、14、22、30、38、46、52 周时静脉注射 300 mg 维得利珠单抗或皮下注射 40 mg 阿达木单抗, 并对患者进行疾病评估。结果显示, 第 52 周时维得利珠单抗组和阿达木单抗组临床缓解率分别为 31.3%、22.5%, 黏膜愈合率分别为 39.7%、27.7%, 组织学缓解率分别为 37.6%、19.9%, 研究表明维得利珠单抗在对中重度 UC 患者的临床缓解和内镜改善方面均优于阿达木单抗。Arijs 等人[16]研究发现使用维得利珠单抗治疗获得黏膜愈合的中至重度 UC 患者中, 超过 50% 的患者能够获得组织学愈合, 在第 52 周时效果最佳, 并且其结肠中许多免疫相关基因的表达也能获得相当一部分修复。

#### 4.2. 真实世界研究

一项来自美国胜利联盟的大型真实世界队列研究[17]纳入了 321 例 UC 患者使用维得利珠单抗进行治疗, 在第 12 个月时进行疾病评估, 患者的临床应答率、临床缓解率、内镜缓解率和无皮质类固醇缓解率分别为 75%、51%、41%和 37%, 严重不良事件报告率为 6%, 严重感染报告率为 4%, 至第 12 个月时共有 13% 的患者行结肠切除术, 该研究证实了维得利珠单抗在治疗 UC 上有良好的有效性和安全性。Baumgart 等人[18]招募了 115 名成人活动性 UC 患者接受维得利珠单抗治疗, 结果显示, 第 14 周时患者的临床应答率为 57.4%, 临床缓解率为 23.5%, 无激素缓解率 19.1%, 表明了维得利珠单抗在日常使用中的有效性。N Plevris 等人[19]的研究旨在评估维得利珠单抗在真实世界中治疗 UC 患者的疗效及安全性, 第 12 个月的累积临床缓解率、黏膜愈合率和深度缓解率分别为 57.4%、47.3%和 38.5%。严重不良事件发生率为 15.6/100 患者年随访, 结肠切除术的累积率为 12.4%, 结果显示 UC 患者应用维得利珠单抗治疗有效且耐受性良好。

Bressler 等人[20]旨在比较维得利珠单抗和抗肿瘤坏死因子药物在未曾使用过生物制剂的 UC 患者中的临床疗效和安全性, 研究共纳入 604 例患者, 380 例接受维得利珠单抗治疗, 224 例接受抗肿瘤坏死因子药物治疗。第 24 个月时进行疾病评估, 维得利珠单抗组和肿瘤坏死因子拮抗剂组患者的临床应答率分别为 88.3%、86.2%, 临床缓解率为 65.9%、48.6%, 黏膜愈合率为 86.6%、80.6%, 维得利珠单抗组和肿瘤坏死因子拮抗剂治疗组发生严重不良事件的概率分别为 6.8%和 19.2%, 维得利珠单抗治疗的患者发生疾病恶化的可能性显著降低。研究表明, 与抗肿瘤坏死因子药物相比, 维得利珠单抗作为 UC 患者一线生物治疗在控制疾病活动方面同样有效, 且维得利珠单抗的安全性更高。

#### 4.3. 维得利珠单抗在特殊人群的应用

Romero 等人[21]对 18 岁以下的 28 名 UC 患者进行了一项回顾性多中心研究, 这些患者肿瘤坏死因子拮抗剂治疗失败并接受了维得利珠单抗治疗, 第 14 周时, 75% 的患者对治疗有反应, 临床缓解率为 60.7%, 不良反应较少且轻微, 研究表明维得利珠单抗诱导和维持治疗 UC 患儿有效且耐受性良好。Schneide 等人[22]的研究结果显示维得利珠单抗在抗肿瘤坏死因子治疗失败的未成年 UC 患者同样有效。一项病例对照研究[23]比较了维得利珠单抗在大于 65 岁患者(老年组)与 65 岁以下患者(对照组)中的疗效和安全性, 结果显示, 维得利珠单抗在老年患者中的黏膜愈合率和不良反应发生率与年轻对照组相当。Moens 等人[24]的一项回顾性多中心病例对照研究旨在评估维得利珠单抗在妊娠患者的安全性, 并将这些结果与使用肿瘤坏死因子拮抗剂和传统药物治疗的妊娠患者进行比较, 各组间的流产率分别为维得利珠单抗组 16%、肿瘤坏死因子拮抗剂组 13%、传统药物组 10%, 当仅观察整个妊娠期疾病缓解的女性时, 维得利珠单抗组、肿瘤坏死因子拮抗剂组和传统药物组的活产婴儿比率分别为 82%、83%、85%, 在活

产婴儿中, 各组的中位胎龄和出生体重相似, 出生时 Apgar 评分中值在数值上相等, 在出生的第一年, 没有报告恶性肿瘤。结果显示, 各组之间发生不良妊娠或新生儿结局的风险相似, 但仍需要更大规模的前瞻性研究来确认。

#### 4.4. 安全性

GEMINI LTS 研究[25]纳入了 894 例 UC 患者, 每 4 周接受 300 mg 维得利珠单抗静脉注射, 累积暴露中位数为 42.4 个月, 92.7% 的患者都经历过不良事件, 其中大多数为轻度或中度, 最常见的不良事件是疾病加重(35.9%)、食管炎(28.2%)和关节痛(17.3%), 39.7% 的不良事件被认定为与维得利珠单抗相关, 31% 的患者报告了严重不良事件, 15% 的患者因不良事件而停药; 4.0% 的患者报告了研究者定义的输液相关反应, 最常见的输液相关反应是恶心、头晕和头痛; 6.8% 的患者发生严重感染, 最常见的严重感染是肺炎、阑尾炎、胃肠炎; 6.5% 的患者发生了良性或恶性肿瘤, 最常见的良性肿瘤是皮肤乳头瘤和黑色素细胞痣, 最常见的恶性肿瘤是基底细胞癌, 其次是患者的肺部肿瘤。结果显示, 接受维得利珠单抗治疗患者的输液相关反应、感染、恶性肿瘤或肝脏事件无新的趋势, 也未发现进展性多病灶脑白质病的病例。该研究进一步证实了维得利珠单抗的安全性, 并支持其长期使用。

Cohen 等人[26]对维得利珠单抗上市后 4 年的安全性数据进行了分析, 10% 的 UC 患者发生严重不良事件, 最常报告的为胃肠道事件(17%)、输液反应率为 21%、总体严重感染率为 10%, 观察到的恶性肿瘤低于 1%, 肝胆事件低于 1%, 不良事件模式与临床试验一致, 没有新的安全问题, 以上数据验证了维得利珠单抗的良好安全性。Siew C. Ng 等人[27]研究结果显示, 接受维得利珠单抗治疗的患者机会性感染的发生率为 0.7/100 患者年, 大多数机会性感染是轻中度的, 可以继续应用维得利珠单抗治疗, 报告中最常见的是艰难梭菌感染, 结核病的发病率为 0.1/100 患者年, 未报告与结核病相关的死亡, 并发乙型或丙型肝炎或有感染史的患者中, 未观察到肝炎病毒的再激活。

#### 5. 总结

综上所述, 维得利珠单抗作为一种新型肠道选择性生物制剂对中至重度 UC 患者表现出良好的有效性和安全性, 与肿瘤坏死因子拮抗剂相比疗效相当且严重不良反应较少, 可作为传统药物或抗肿瘤坏死因子治疗失败后的新选择。维得利珠单抗应用于未成年、妊娠患者的临床研究样本量较小, 研究结果说服力有限, 因此在特殊人群的使用上应当谨慎, 目前的临床试验研究大多来自欧美国家, 维得利珠单抗于 2020 年在我国批准上市后临床研究尚少, 未来需进一步证实其在我国人群中的疗效和安全性。

#### 参考文献

- [1] Du, L. and Ha, C. (2020) Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Clinics of North America*, **49**, 643-654. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005>
- [2] Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P.B., Peyrin-Biroulet, L. and Colombel, J.-F. (2017) Ulcerative Colitis. *The Lancet*, **389**, 1756-1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
- [3] Roda, G., Jharap, B., Neeraj, N. and Colombel, J.-F. (2016) Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **7**, e135. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.63>
- [4] Hirten, R.P. and Sands, B.E. (2021) New Therapeutics for Ulcerative Colitis. *Annual Review of Medicine*, **72**, 199-213. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052919-120048>
- [5] Battat, R., Dulai, P.S., Jairath, V. and Vande Casteele, N. (2019) A Product Review of Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **15**, 2482-2490. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1591139>
- [6] Zundler, S., Becker, E., Schulze, L.L. and Neurath, M.F. (2019) Immune Cell Trafficking and Retention in Inflammatory Bowel Disease: Mechanistic Insights and Therapeutic Advances. *Gut*, **68**, 1688-1700. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317977>

- [7] Ley, K., Rivera-Nieves, J., Sandborn, W.J. and Shattil, S. (2016) Integrin-Based Therapeutics: Biological Basis, Clinical Use and New Drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, **15**, 173-183. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.10>
- [8] Takada, Y., Ye, X., and Simon, S. (2007) The Integrins. *Genome Biology*, **8**, Article No. 215. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-5-215>
- [9] Wyant, T., Fedyk, E. and Abhyankar, B. (2016) An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab. *Journal of Crohn's and Colitis*, **10**, 1437-1444. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw092>
- [10] Li, H., Huang, S.-Y., Shi, F.-H., Gu, Z.-C., Zhang, S.-G. and Wei, J.-F. (2018)  $\alpha_4\beta_7$  Integrin Inhibitors: A Patent Review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **28**, 903-917. <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1549227>
- [11] Feagan, B.G., Rutgeerts, P., Sands, B.E., Hanauer, S., Colombel, J.F., Sandborn, W.J., *et al.* (2013) Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, **369**, 699-710. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215734>
- [12] Motoya, S., Watanabe, K., Ogata, H., Kanai, T., Matsui, T., Suzuki, Y., *et al.* (2019) Vedolizumab in Japanese Patients with Ulcerative Colitis: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *PLOS ONE*, **14**, e0212989. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212989>
- [13] Loftus Jr., E.V., Colombel, J.F., Feagan, B.G., Vermeire, S., Sandborn, W.J., Sands, B.E., *et al.* (2017) Long-Term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, **11**, 400-411. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw177>
- [14] Feagan, B.G., Rubin, D.T., Danese, S., Vermeire, S., Abhyankar, B., Sankoh, S., *et al.* (2017) Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients with Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **15**, 229-239. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.044>
- [15] Sands, B.E., Peyrin-Biroulet, L., Loftus Jr., E.V., Danese, S., Colombel, J.F., Törüner, M., *et al.* (2019) Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1215-1226. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905725>
- [16] Arijs, I., De Hertogh, G., Lemmens, B., Van Lommel, L., de Bruyn, M., Vanhove, W., *et al.* (2018) Effect of Vedolizumab (Anti- $\alpha_4\beta_7$ -Integrin) Therapy on Histological Healing and Mucosal Gene Expression in Patients with UC. *Gut*, **67**, 43-52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312293>
- [17] Narula, N., Peerani, F., Meserve, J., Kochhar, G., Chaudrey, K., Hartke, J., *et al.* (2018) Open: Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium. *American Journal of Gastroenterology*, **113**, 1345. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0162-0>
- [18] Baumgart, D.C., Bokemeyer, B., Drabik, A., Stallmach, A., Schreiber, S. and the Vedolizumab Germany Consortium (2016) Vedolizumab Induction Therapy for Inflammatory Bowel Disease in Clinical Practice—A Nationwide Consecutive German Cohort Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **43**, 1090-1102. <https://doi.org/10.1111/apt.13594>
- [19] Plevris, N., Chuah, C.S., Allen, R.M., Arnott, I.D., Brennan, P.N., *et al.* (2019) Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: The Scottish Vedolizumab Cohort. *Journal of Crohn's and Colitis*, **13**, 1111-1120. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz042>
- [20] Bressler, B., Yarur, A., Silverberg, M.S., Bassel, M., Bellaguarda, E., Fourment, C., *et al.* (2021) Vedolizumab and Anti-Tumour Necrosis Factor  $\alpha$  Real-World Outcomes in Biologic-Naïve Inflammatory Bowel Disease Patients: Results from the EVOLVE Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, **15**, 1694-1706. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058>
- [21] Garcia-Romero, R., Martinez de Zabarte Fernandez, J.M., Pujol-Muncunill, G., Donat-Aliaga, E., Segarra-Cantón, O., Irastorza-Terradillos, I., *et al.* (2021) Safety and Effectiveness of Vedolizumab in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Observational Multicentre Spanish Study. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 3029-3038. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04063-6>
- [22] Schneider, A.M., Weghuber, D., Hetzer, B., Entenmann, A., Müller, T., Zimmermann, G., *et al.* Vedolizumab Use after Failure of TNF- $\alpha$  Antagonists in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *BMC Gastroenterology*, **18**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0868-x>
- [23] Shashi, P., Gopalakrishnan, D., Parikh, M.P., Shen, B. and Kochhar, G. (2020) Efficacy and Safety of Vedolizumab in Elderly Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Matched Case-Control Study. *Gastroenterology Report*, **8**, 306-311. <https://doi.org/10.1093/gastro/goz041>
- [24] Moens, A., van der Woude, C.J., Julsgaard, M., Humblet, E., Sheridan, J., Baumgart, D.C., *et al.* (2020) Pregnancy Outcomes in Inflammatory Bowel Disease Patients Treated with Vedolizumab, Anti-TNF or Conventional Therapy: Results of the European CONCEIVE Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **51**, 129-138. <https://doi.org/10.1111/apt.15539>

- 
- [25] Loftus Jr., E.V., Feagan, B.G., Panaccione, R., Colombel, J.F., Sandborn, W.J., Sands, B.E., *et al.* (2020) Long-Term Safety of Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **52**, 1353-1365. <https://doi.org/10.1111/apt.16060>
- [26] Cohen, R.D., Bhayat, F., Blake, A. and Travis, S. (2020) The Safety Profile of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: 4 Years of Global Post-Marketing Data. *Journal of Crohn's and Colitis*, **14**, 192-204. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz137>
- [27] Ng, S.C., Hilmi, I.N., Blake, A., Bhayat, F., Adsul, S., Khan, Q.R., *et al.* (2018) Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. *Inflammatory Bowel Diseases*, **24**, 2431-2441. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy153>