

Vedolizumab, jeho farmakologický profil a léčebné využití

Tomáš Douda

II. interní gastroenterologická klinika, Subkatedra gastroenterologie, Lékařská fakulta UK, Centrum pro idiopatické střevní záněty, Fakultní nemocnice Hradec králové

Vedolizumab je humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka určená k léčbě nemocných s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou. Inhibuje $\alpha 4\beta 7$ integrin, a tak selektivně blokuje přilnutí leukocytů (aktivovaných GIT-tropných lymfocytů) k cévní stěně a migraci do střevní submukózy, a tím brání patologickému zánětu v trávicí trubici. Účinnost vedolizumabu byla prokázána jak ve studiích, tak i v reálné klinické praxi, zejména u ulcerózní kolitidy. Výborný bezpečnostní profil, nový mechanismus účinku a klinická potřeba nové léčby idiopatických střevních zánětů vedla k rychlému zabydlení vedolizumabu v klinické praxi.

Klíčová slova: vedolizumab, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, biologická léčba.

Vedolizumab, its pharmacological profile and therapeutic use

Vedolizumab (VDZ), a humanized monoclonal antibody, is approved for use in ulcerative colitis and Crohn's disease (IBD). Vedolizumab inhibits leukocyte vascular adhesion and migration into the gastrointestinal tract through $\alpha 4\beta 7$ integrin blockade. Clinical effectiveness of vedolizumab was evident in both the CD and mainly in UC populations. These findings are consistent with observations from clinical trials, and from real word experience too. The improved safety profile, novel mechanism of action and clinical need for new therapies has led to the rapid adoption of vedolizumab use in clinical practice.

Key words: vedolizumab, Crohn's disease, ulcerative colitis, biologic therapy.

Úvod

Etiologie obou hlavních zástupců idiopatických střevních zánětů (IBD) – ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby je neznámá a patogenezе obou nemocí je známa jen neúplně. Jedná se o imunologicky zprostředkovaná chronická zánětlivá onemocnění, většinou progresivní, s postupně se zhoršujícím průběhem, ale i možností spontánního zlepšení. Onemocnění vzniká a reaktivuje se u geneticky predisponovaných jedinců, kdy faktory zevního prostředí přechodně poškozují slizniční bariéru. Dochází k poškození rovnováhy mezi prospěšnými a patogenními střevními bakteriemi a ke stimulaci T-buněčné imunitní odpovědi na podskupinu střevních komensálních bakterií. Onemocnění je heterogenní, se širokým spektrem střevních

i mimostřevních projevů, charakterizované rozmanitými genetickými abnormalitami, kdy různé genetické abnormality vedou k podobným fenotypickým projevům (1, 2). Onemocnění postihuje přibližně 0,3–0,5 % naší populace. Význam onemocnění ale spočívá ve faktu, že incidence a prevalence idiopatických střevních zánětů vzrůstá a postihuje zejména mladé lidi v reprodukčním věku. V Evropě je postiženo 2,5–3 miliony lidí a přímé náklady na jejich léčbu tvoří téměř 6 bilionů euro ročně (3, 4).

Spolu s konvenční terapií, která zahrnuje aminosalicyláty, kortikosteroidy, imunosupresiva, antibiotika a probiotika, využíváme stále více léky označované souhrnně jako biologická léčiva. Léčba biologickými preparáty znamená podávání látek s přísně vyhrazeným mecha-

nismem účinku a specifickou cílovou strukturou. Cílem zásahu je molekula s klíčovým postavením v patogenezi nemoci. U idiopatických střevních zánětů v předchozích 25 letech byla biologická léčba synonymem pro protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (anti-TNF- α).

Medikamentózní terapie IBD včetně anti-TNF nedosahuje optimální efektivity. V klinické praxi na indukční léčbu anti-TNFa příznivě odpoví 90 % pacientů. V prvním roce udržovací léčby terapii ukončí 20–30 % pro ztrátu odpovědi nebo výskyt nežádoucích účinků, k další sekundární ztrátě odpovědi nebo ukončení léčby pro infekční komplikace a imunopatologické projevy dochází u 10–15 % nemocných ročně. Různé a značně odlišné fenotypické projevy IBD nasvědčují tomu, že při spuštění zánětu může

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Douda, Ph.D., tomas.douda@fnhk.cz

II. interní gastroenterologická klinika, Subkatedra gastroenterologie, Lékařská fakulta UK, Centrum pro idiopatické střevní záněty, Fakultní nemocnice Hradec králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2018; 32(3): 11–14

Článek přijat redakcí: 3. 9. 2018

Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2018

být ve hře několik různých patofyziologických mechanismů, které nakonec vedou k podobným chorobným projevům. Jeden způsob léčby nemůže být účinný u každého pacienta s různými fenotypy nemoci (5, 6). Důvodem neúspěchů je mimo jiné neznámá etiologie a neúplně známá patogeneze obou nemocí, která znemožňuje zavedení kauzální terapie. Terapie je založena pouze na potlačení určité části patogenetického řetězce zánětu. Pokroky v poznání patogeneze IBD a procesu imunitní odpovědi v trávicí trubici vedly v nedávné době k vývoji nových biologických preparátů i malých molekul – inhibitory cytokinů (např. interleukinu 12/23), inhibitory cytokinových signálních cest (Janus kinázy, SMAD7), inhibitory transkripčních faktorů a další. Jako první z nových biologik se dostaly na trh protilátky, které selektivně blokují molekuly zapojené do procesu migrace lymfocytů do tkáně střeva.

Patogeneze zánětlivé reakce v trávicí trubici

Zánětlivá reakce v trávicí trubici je zprostředkována zejména T lymfocyty. T lymfocyty cirkulují mezi krevním řečištěm a periferními lymfatickými orgány bez schopnosti infiltrovat tkáň v místě zánětlivé reakce. Po setkání s antigenem (prostřednictvím antigen prezentujících buněk) v lymfatických uzlinách dochází k jejich aktivaci, klonální expanzi, a tím k přeměně v efektorové T lymfocyty. Během tohoto procesu exprimují lymfocyty na svém povrchu receptory označované jako integriny. Jejich prostřednictvím pak dochází k uchycení a migraci T lymfocytů z cévního řečiště do tkáně tam, kde cévní endotel exprimuje příslušné povrchové ligandy. Proces aktivace lymfocytů tedy determinuje tkáňovou specifitu T lymfocytů. Migrace aktivovaných lymfocytů do tkáně je složitý proces, na jehož počátku je zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů (TNF α , interleukin-1, apod.) aktivovanými makrofágy. Tyto látky aktivují cévní endotel ke zvýšené expresi povrchových receptorů, mezi nimiž hrají klíčovou roli selektiny a adresiny. První z nich slouží k počátečnímu uchycení (tzv. tethering) cirkulujících lymfocytů k cévní stěně. Tím je zpomalen jejich pohyb a takto uchycené lymfocyty pak pozvolna rolují (rolling) po vnitřním povrchu cévní stěny do okamžiku navázání pevnějšího spojení s endotelem. Toto spojení zajišťují již zmíněné integrinové

receptory vazbou na jejich endoteliální ligandy (adresiny). Pevně uchycený lymfocyt pak proniká mezibuněčnými spoji do okolní tkáně. Funkce integrinů však není omezena pouze na mechanické uchycení lymfocytů k endotelu. Vazbou integrinů na endoteliální ligand dochází ke spuštění nitrobuněčných signálních cest a ke změně buněčných funkcí. A naopak, tato nitrobuněčná modulace zpětně zvyšuje afinitu extracelulární receptorové části integrinových molekul k jejich endoteliálním ligandům (7, 8).

Aktivované lymfocyty ve tkáni střeva exprimují na svém povrchu preferenčně integrinové molekuly označované jako $\alpha 4 \beta 7$. Klíčovým ligandem pro tento typ integrinu je tzv. mucosal addressin cell adhesion molecule 1, zkráceně MAdCAM-1. Tento typ adresinové molekuly se vyskytuje na endotelu slizničních kapilár tenkého a tlustého střeva a v přilehlých Peyerských plátech. Blokádou vazby $\alpha 4 \beta 7$ integrinu na MAdCAM-1 lze zasáhnout do průběhu zánětlivé reakce v oblasti trávicí trubice. Prvním představitelem této generace tzv. antiintegrinových protilátek byl natalizumab, celosvětově využívaný k terapii roztroušené sklerózy.

Natalizumab

Natalizumab je rekombinantní humanizovanou monoklonální protilátkou třídy IgG4 cílenou proti integrinové podjednotce $\alpha 4$. Vazbou na ni blokuje nejen aktivitu integrinu $\alpha 4 \beta 7$ (ve střevě), ale také integrinu $\alpha 4 \beta 1$, který je přítomen na povrchu leukocytů celého těla (vyjma neutrofilů). Cílovým ligandem integrinu $\alpha 4 \beta 1$ je adresin VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) a jejich vzájemná vazba umožňuje migraci aktivovaných leukocytů do většiny orgánů, včetně centrálního nervového systému (9, 10, 11, 12). To je vysvětlením vzniku závažných mozkových komplikací, které mohou při imunosupresi mozkové tkáně vzniknout. Jedná se o oportunní infekci způsobenou JCV (John Cunningham Virus) vznikající při oslabení imunní odolnosti CNS (například při HIV), kdy se virus transformuje z formy latentní do virulentní a způsobí tzv. progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Toto onemocnění má vysokou morbiditu a mortalitu a není známa kauzální léčba. Natalizumab způsobuje kromě útlumu zánětu v trávicí trubici i imunosupresi mozkové tkáně a je tak efektivní v léčbě roztroušené sklerózy, ale také způsobuje predispozici k progresivní multifokální leuko-

encefalopatii (13, 14, 15). V Evropě není léčba Crohnovy choroby natalizumabem povolena, je použitelný jen u pacientů s roztroušenou sklerózou. Rizika spojená s léčbou natalizumabem vedla k tomu, že hlavní pozornost byla následně upřena na jinou antimigrační protilátku působící pouze selektivně v trávicí trubici – vedolizumab.

Vedolizumab

Vedolizumab je monoklonální protilátka cílená na $\alpha 4 \beta 7$ integrin a selektivně brání migraci GIT-tropních lymfocytů do střevní submukózy, a tím brání zánětu v trávicí trubici.

Jeho vývoj začal v Bostnu v Massachusettské všeobecné nemocnici v 80. letech minulého století. Původní myšl protilátku proti integrinu $\alpha 4 \beta 7$ popsal Lazarovits v roce 1984 (16). Důkazy o efektu této látky byly publikovány v roce 1996 na vzorku opic Tamarin pinčí. U těchto opic se v zajetí může rozvinout spontánně střevní zánět, který svým chováním i histologickým charakterem odpovídá ulcerózní kolitidě. Aplikace monoklonální protilátky proti integrinu $\alpha 4 \beta 7$ vedla u opic k jednoznačnému potlačení zánětlivé aktivity, a potvrdila tak předpoklad, že terapeutický koncept založený na blokadě integrinových receptorů může být efektivní (17).

Po úspěšných klinických studiích fáze I a II s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou (7, 18, 19, 20, 21) a bezpečnostních studiích, které prokázaly, že nedochází k snižování imunitní schopnosti v mozku (22), bylo ve výzkumu pokračováno. Negativní fakt, že až 38 % pacientů vyvinulo autoprotilátku, vedla k tomu, že firmou Millennium Pharmaceuticals byla vyvinuta nová technologie výroby – současná molekula vedolizumabu je produkována v buněčných liniích ovariálních buněk čínských křečků. Je minimálně imunogenní a má jen nepatrné riziko vzniku protilátek (23).

Studie GEMINI

Od r. 2006 byla zahájena série studií se zaměřením na bezpečnost vedolizumabu a účinnost u nemocných s ulcerózní kolitidou a Crohnovou nemocí pod názvem GEMINI (24). Projekt zahrnoval několik tisíc nemocných s IBD a proběhl ve třech stovkách center na pěti kontinentech. Cílem studie GEMINI I bylo ověřit účinnost a bezpečnost vedolizumabu u nemocných se středně a vysoce aktivní ulcerózní kolitidou, kteří neodpovídali adekvátně na konvenční te-

rapii, případně takovou léčbu netolerovali (25). V indukční fázi bylo dosaženo klinické odpovědi u 47 % léčených vedolizumabem, odpověď v placebové skupině dosáhla 25,5 %, rozdíl byl vysoce statisticky signifikantní. Ještě příznivěji se jeví výsledky roční udržovací léčby vedolizumabem: klinické remise dosáhlo 42–45 % pacientů léčených vedolizumabem (v závislosti na intervalu dávky 4 nebo 8 týdnů), v placebové skupině bylo v remisi po jednom roce necelých 16 % nemocných. Do paralelně probíhající studie GEMINI II byli zařazeni nemocní se středně a vysoce aktivní Crohnovou chorobou, rovněž zde byla podmínkou neúčinnost či nesnášenlivost konvenční medikamentózní léčby (26). Efekt vedolizumabu byl u nemocných s CN méně výrazný, a to zejména v indukční fázi, kde odpovědi dosáhlo 31,4 % léčených vedolizumabem oproti 25,7 % v placebové skupině, rozdíl nebyl signifikantní. Po jednom roce bylo v remisi 37–39 % pacientů ve skupinách vedolizumabových (aplikace po 4 nebo 8 týdnech) a necelých 22 % pacientů na placebo, tento rozdíl již pochopitelně dosáhl statistické významnosti. Cílem studie GEMINI III bylo posoudit účinnost vedolizumabu u pacientů s CN, u nichž selhala předchozí léčba protilátkami proti TNF α (27). Ačkoli primárního cíle (remise v týdnu 6) nebylo dosaženo signifikantně více mezi pacienty léčenými vedolizumabem oproti skupině placebové, analýza dalších, sekundárních cílů prokázala postupně narůstající účinnost vedolizumabu mezi týdny 6 a 10. Výsledky klinického programu GEMINI prokázaly vysokou efektivitu vedolizumabu u pacientů refrakterní na konvenční terapii i anti-TNF v terapii ulcerózní kolitidy, poněkud nižší je jeho účinnost v léčbě Crohnovy choroby. Počátek efektu je relativně pomalý, obvykle vyžaduje 10 týdnů léčby. Zásadní výhodou je minimální riziko nežádoucích účinků, a to nejen infekčních, ale také např. alergických reakcí a dalších imunopatologických projevů. Výskyt nežádoucích účinků ve studiích nebyl vyšší v porovnání s placebovou skupinou. Léčba se jeví jako efektivní i u mimostřevních projevů, zejména u ulcerózní kolitidy a snižuje počet pacientů

s artralgiemi (zejména u Crohnovy choroby) (29, 30). Pozitivní výsledky klinického výzkumu byly podkladem k tomu, aby příslušné regulační orgány (Food and Drug Administration, FDA, a European Medicines Agency, EMA) povolily v roce 2014 užívání vedolizumabu v klinické praxi v USA i v zemích EU. Pod obchodním názvem Entyvio se aplikuje ve formě i.v. infuze v dávce 300 mg v indukčním režimu v týdnu 0, 2 a 6; u nemocných s Crohnovou chorobou lze při nedostatečném efektu zvážit další aplikaci v týdnu 10, při efektu následuje udržovací léčba 300 mg i.v. po 8 týdnech.

Bezpečnost vedolizumabu

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost v léčbě ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby byla prokázána jak ve studiích (GEMINI LTS), tak v běžné klinické praxi, kde zjištěné výsledky jsou v souladu, nebo v některých případech lepší než ve studii GEMINI. Bezpečnostní problematika (infekce, malignity) je spojená s ostatními monoklonálními protilátkami (anti-TNF a antagonist integrinu natalizumab), nikoliv s vedolizumabem. Infuzní reakce, střevní infekce, malignity a imunopatologické reakce se vyskytly vzácně. Vedolizumab není spojen se zvýšeným rizikem vážných oportunních infekcí. Dosud byl zjištěn jediný případ progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacienta léčeného vedolizumabem, u něhož však byla zjištěna infekce HIV.

Situace v České republice

Aktuálně je v České republice vedolizumab hrazen u dospělých pacientů se středně těžkou a těžkou ulcerózní kolitidou a těžkou formou Crohnovy choroby, u kterých došlo k selhání konvenční terapie a léčba přípravky ze skupiny anti-TNF α je kontraindikována. Za kontraindikaci se považuje hypersenzitivita na anti-TNF (anafylaktická, alergická, atopická nebo jiná infuzní reakce), autoimunitní onemocnění (i v případě jeho aktuální remise – např. demyelinizační onemocnění, vaskulitida nebo systémový lupus erytematodes), aktivní infekční onemocnění (vzniklé v souvislosti

s léčbou anti-TNF nebo chronická virová hepatitida B), maligní onemocnění v anamnéze (zejména maligní melanom), srdeční selhávání NYHA III–IV, závažná forma chronické obstrukční plicní nemoci na základě doporučení pneumologa, závažné anti-TNF léčbou vyvolané kožní komplikace (např. infekční, toxoalergický exantém, atopický ekzém, psoriaziformní léze, těžká forma akné) neumožňující podávání anti-TNF, věk nad 65 let a současně nemožnost použití konvenční léčby, primární sklerotizující cholangitida, stavy po orgánové transplantaci a primární neúčinnost jedním anti-TNF u pacientů s ulcerózní kolitidou.

V České republice funguje od r. 2016 registr IBD pacientů na biologické terapii (CREDIT), jehož primárním cílem je sledování počtu IBD pacientů léčených léčivými přípravky biologické léčby v České republice, dále hodnocení efektivity biologické léčby, její bezpečnosti, hodnocení jednotlivých terapeutických režimů a sledování délky biologické léčby IBD pacientů. Dle aktuálních výsledků registru CREDIT bylo do současnosti léčeno mimo studie biologickým preparátem Entyvio v České republice více než 210 pacientů.

Závěr

Vedolizumab selektivně blokuje molekuly zapojené v patologické imunitní reakci do procesu migrace lymfocytů do tkáně střeva. Absence systémové imunosuprese, dobrá snášenlivost, efekt a klinická potřeba nové léčby vedla k rychlému zabydlení vedolizumabu v klinické praxi. Příznivý bezpečnostní profil staví vedolizumab do pozice vhodné volby pro dlouhotrvající léčbu idiopatických střevních zánětů (28, 31, 32, 33). Efekt léčby nastupuje pomaleji než u anti-TNF léčby, je zřejmý jak u biologicky-naivních, tak u pacientů po anti-TNF léčbě. Pozici léčby, zejména v 1. linii, komplikuje v České republice aktuální úhradová vyhláška. Jedná se o léčbu vhodnou pro speciální skupiny pacientů, jako jsou pacienti s rizikem vzniku malignity, infekce, imunopatologické reakce nebo pacienty vyššího věku.

LITERATURA

1. Neurath M. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews*. 2014; 14: 329–342.
2. Dave M, et al. Immunology of inflammatory bowel disease and molecular targets for biologics. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014; 43: 405–424.

3. Burisch J, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013. 7(4): 322–337.
4. Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50(8): 942–951.
5. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P, et al. Doporučení pro po-

- dávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2016; 70(1): 11–26.
6. Lukáš M. Perspektivy biologické léčby u idiopatických střevních zánětů. *Gastroenterologie a hepatologie* 2014;

68(3): 225–229.

7. von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 68–72.

8. Sheridan BS, Lefrancois L. Regional and mucosal memory T cells. *Nat Immunol.* 2011; 12(6): 485–491.

9. Soler D, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330(3): 864–875.

10. Sandborn WJ. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912–1925.

11. Danese S, Panés J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterology* 2014; 147: 981–989.

12. von Andrian UH, et al. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000; 343(14): 1020–1034.

13. Van Assche, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *NEJM* 2005; 353(4): 362–368.

14. Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annu Rev Med* 2010; 61: 35–47.

15. Tan C, Korahnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425–437.

16. Lazarovits AI, Moscicki RA, Kurnick JT, et al. Lymphocyte activation antigens. I. A monoclonal antibody, anti-Act I, defines a new late lymphocyte activation antigen. *J Immunol* 1984; 133(4): 1857–1862.

17. Hesterberg PE, Winsor-Hines D, Briskin MJ, et al. Rapid resolution of chronic colitis in the cotton-top tamarin with an antibody to a gut-homing integrin alpha 4 beta 7. *Gastroenterology* 1996; 111(5): 1373–1380.

18. Feagan BG, McDonald J, Greenberg G, et al. An ascending dose trial of a humanized A4B7 antibody in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 118: A874.

19. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499–2507.

20. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1370–1377.

21. Parikh A, Leach T, Wyant T, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1470–1479.

22. Milch C, Wyant T, Xu J, et al. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing $\alpha 4 \beta 7$ integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *J Neuroimmunol* 2013; 264(1–2): 123–126.

23. Rietdijk ST, D'Haens GR. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7(4): 423–430.

24. Bortlík M. Vedolizumab – nová antiintegrinová protilátka s vysokou gastrointestinální selektivitou. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(6): 481–484.

25. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 699–710.

26. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 711–721.

27. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147(3): 618–627.

28. Amiot A, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14(11): 1593–1601.

29. Fleisher M, et al. Effects of Vedolizumab Therapy on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2018; 63(4): 825–833.

30. Feagan BG, et al. Incidence of Arthritis/Arthralgia in Inflammatory Bowel Disease with Long-term Vedolizumab Treatment: Post Hoc Analyses of the GEMINI Trials. *Journal of Crohn's and Colitis*, jcy125, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jcy125>

31. Dulai, PS, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY Consortium. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111: 1147–1155.

32. Stallmach A, et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 44: 1199–1212.

33. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2016; 0: 1–13.