Metaanálisis de la eficacia del fármaco ustekinumab en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en el año 2020

Meta-analysis of the efficacy of the drug ustekinumab in the treatment of inflammatory bowel disease in 2020

Rebeca Pérez-Cabeza De Vaca^{1*}, Tomás Cortés-Espinoza², Brenda Maldonado-Arriaga³, Juan A. Suárez-Cuenca³, Sergio Sandoval-Jiménez⁴, Paul Mondragón-Terán⁵, Christian Navarro-Gerrard², Carlos Paredes-Amenabar² y Korely Corazón-Trujillo De La Fuente²

¹División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE); ²Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; ³Laboratorio de Metabolismo Experimental e Investigación Clínica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; ⁴Hospital General de 2A Troncoso, Instituto Mexicano del Seguro Social; ⁵Coordinación de Investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) es una condición clínica caracterizada principalmente por inflamación crónica del tubo digestivo. Comprende dos tipos: colitis ulcerativa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). La diana terapéutica del fármaco ustekinumab (inhibidor de las interleucinas 12 y 23) es controlar y suprimir la actividad inflamatoria, induciendo el restablecimiento de la mucosa, lo que resulta en una mejora o la desaparición de los síntomas del paciente. **Objetivo:** Estimar la eficacia del ustekinumab en ensayos clínicos aleatorizados en pacientes adultos con CU y EC durante el año 2020. **Método:** Búsqueda sistemática en PubMed y Medline de ensayos clínicos que incluyeran los términos “ustekinumab”, “colitis ulcerativa” o “enfermedad de Crohn” publicados en 2020. **Resultados:** Se discriminaron los resultados de búsqueda y se incluyeron siete estudios con 2930 sujetos, 2630 muestras de biopsia de colon de pacientes con CU de moderada a grave y 19 pacientes con CU intolerantes o refractarios a diferentes fármacos. Además, se incluyó el único estudio con pacientes con EC, que constaba de 567 pacientes. El ustekinumab se administró por vía intravenosa en el momento de la inducción en los 7 estudios, y en la fase mantenimiento por vía subcutánea. La tasa de remisión clínica se logró en los siete estudios. En la fase de mantenimiento se logró la remisión endoscópica. **Conclusiones:** El ustekinumab es un tratamiento eficaz en los pacientes con EII en fase de inducción y en fase de mantenimiento, según los datos analizados de reportes del año 2020.

Palabras clave: Metaanálisis. Ustekinumab. Colitis ulcerativa. Enfermedad de Crohn.

Abstract

Introduction: Inflammatory bowel disease (IBD) is a clinical condition characterized mainly by chronic inflammation of the digestive tract. Two of the main types of inflammation are ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The therapeutic target of the drug ustekinumab (cytokine inhibitor IL-12 and IL-23) is to control and suppress inflammatory activity, inducing

Correspondencia:

*Rebeca Pérez-Cabeza De Vaca
E-mail: esderebk@gmail.com
2696-6867 / © 2021 Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 05-11-2020

Fecha de aceptación: 07-02-2021

DOI: 10.24875/IMIDS.M21000003

Disponible en internet: 26-05-2021

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2021;95(1):14-19

www.IMIDSMexico.com

*the restoration of the mucosa, resulting in an improvement or disappearance of the patient's symptoms. The goal of this meta-analysis was to estimate the efficacy of the drug ustekinumab in randomized clinical trials in adult patients with UC and CD during 2020. **Method:** Systematic search in PubMed and Medline of clinical trials that included the terms "ustekinumab", "ulcerative colitis" or "Crohn's disease" published in 2020. **Results:** Search results were discriminated against, including a total of seven studies with 2930 subjects, 2630 colon biopsy samples from moderate to severe UC patients, and 19 patients with intolerant or refractory UC to different drugs. In addition, the only study with CD patients consisting of 567 patients was included. Ustekinumab was administered intravenously at the time of induction in all seven studies and in the subcutaneous maintenance phase. The clinical remission rate was achieved in all seven studies. Endoscopic remission was achieved in the maintenance phase. **Conclusions:** Ustekinumab is an effective treatment in patients with IBD in the induction phase and in the maintenance phase, with respect to the data analyzed from reports in 2020.*

Key words: Meta-analysis. Ustekinumab. Ulcerative colitis. Crohn's disease.

Introducción

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) es una condición clínica caracterizada principalmente por inflamación crónica del tubo digestivo, y tiene dos tipos: colitis ulcerativa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). La CU provoca una inflamación mantenida, así como la formación de úlceras en el revestimiento más profundo del intestino grueso (colon) y del recto. En la EC prevalece una condición inflamatoria que se caracteriza por la inflamación del revestimiento del tubo digestivo, que suele extenderse hacia dentro a los tejidos afectados. La mayoría de las personas con EII han recibido el diagnóstico antes de cumplir 30 años; sin embargo, algunas no desarrollan la enfermedad hasta los 50 o 60 años. Existen diversos factores de predisposición a la enfermedad, como la raza o el origen étnico, antecedentes familiares y genéticos, tabaquismo, uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (ibuprofeno, naproxeno sódico y diclofenaco sódico) y la microbiota, entre otros.

La EII es un problema de salud que afecta a un considerable número de sujetos en todo el mundo, en los que el efecto sinérgico de una predisposición genética y de factores ambientales determina una actividad inflamatoria persistente y desproporcionada en el tracto digestivo, causante de morbilidad y de complicaciones que con frecuencia obligan al paciente a consumir fármacos con actividad antiinflamatoria o inmunosupresora de manera crónica. Con un control inadecuado, esta enfermedad supone una interferencia significativa con la calidad de vida, así como también con la actividad laboral¹.

Son muchos los tratamientos médicos de que se dispone para contribuir a la disminución de la respuesta inflamatoria y en consecuencia controlar los síntomas del paciente. Desde los fármacos de acción tópica sobre la mucosa intestinal enferma (corticoides

orales de efecto local y aminosalicilatos), pasando por los inmunomoduladores (tiopurinas y metotrexato, fundamentalmente) e inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus), hasta los biológicos de más reciente introducción (infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab, golimumab, vedolizumab y ustekinumab), en todos los casos el objetivo es el mismo: controlar y suprimir la actividad inflamatoria para inducir la recuperación de la mucosa y los tejidos adyacentes afectados, lo que habitualmente implica una mejoría o la desaparición de los síntomas del paciente². En orden de eficacia, desde los primeros hasta los mencionados en último lugar la potencia antiinflamatoria va en aumento, pero también adyacentemente el costo sanitario y los posibles efectos adversos que el paciente puede experimentar. Por lo tanto, es importante conocer la eficacia y vigilar los efectos adversos de los fármacos biológicos^{2,3}.

Los medicamentos biológicos suelen indicarse en la EII moderada-grave, luminal o perianal, cuando es refractaria a los fármacos inmunomoduladores o cuando existe intolerancia a estos por parte del paciente. En la actualidad, el tratamiento de inducción seguido de un tratamiento de mantenimiento periódico proporciona más beneficios que el tratamiento episódico o a demanda de síntomas en cuanto al control de la enfermedad⁴. Se ha demostrado que en la población que recibe este tipo de tratamiento mejoran las tasas de remisión y respuesta, así como la calidad de vida, y se reducen el tiempo de estancia hospitalaria y las tasas de cirugías atribuibles a la enfermedad. No obstante, los beneficios de los fármacos biológicos implican un costo elevado y no están exentos de potenciales efectos adversos, entre ellos infecciones comunes y oportunistas, y riesgo de desarrollo de neoplasias (especialmente importantes las linfoproliferativas) y de fenómenos de autoinmunidad⁵

potencialmente atribuibles a los cambios que se inducen en la respuesta inmunitaria.

En el manejo clínico de los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos es necesario definir y delinear cuándo debe ser indicado el tratamiento, cuáles son las dosis necesarias, cuándo es conveniente mantenerlo, cuándo hay que realizar una intensificación posológica y cuándo hay que cambiar un fármaco por otro⁶. En la actualidad, estas decisiones se basan en parámetros tales como índices clínicos-endoscópicos de actividad, parámetros analíticos y métodos radiológicos o de imagen; sin embargo el análisis sistematizado de la experiencia clínica y los ensayos clínicos que reportan la eficacia de estos medicamentos se convierte en una herramienta que podría contribuir en la discriminación del uso de estas moléculas.

En el presente estudio, el objetivo fue realizar un metaanálisis de la evidencia que existe respecto al uso del fármaco ustekinumab (inhibidor de las citocinas interleucinas 12 y 23) y su eficacia en el tratamiento de la CU y la EC durante el año 2020.

Método

Selección de los estudios

Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en el año 2020 en las bases de datos PubMed y Medline, siguiendo la declaración MOOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*). La estrategia de búsqueda fue de la siguiente manera: (((ustekinumab) O (“ustekinumab” [Términos MeSH] O “ustekinumab” [Todos los campos]))) Y (((ensayos clínicos) O (“ensayo clínico”) (((colitis ulcerativa) O (“colitis ulcerativa” [Términos MeSH] O ((enfermedad de Crohn) O (“enfermedad de Crohn” [Términos MeSH] O “2020” [Todos los campos])))). La búsqueda en las bases de datos fue realizada por dos revisores (B.M.A y R.P.CV) en enero de 2021. Los manuscritos que cumplieron los criterios de inclusión fueron evaluados por especialistas médicos, así como por personal científico.

Criterios de selección

Se incluyeron todos los ensayos clínicos que comparaban el uso de ustekinumab con placebo, así como la seguridad del fármaco, en pacientes de 18 años o más con diagnóstico de CU o de EC en fase activa. Para los estudios que cumplían estos criterios, también se analizaron los datos de seguridad. Los estudios que evaluaban el uso de ustekinumab en un contexto posoperatorio,

así como los estudios observacionales y los informes de casos, no se incluyeron en el metaanálisis.

Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron teniendo en cuenta el tamaño de muestra adecuado para cada resultado, ya que se informaron diferentes tamaños de muestra para los diversos resultados evaluados en los estudios incluidos en el metaanálisis, dado su diseño retrospectivo. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante el I^2 y el intervalo de confianza del 95% (IC95%). Debido al escaso número de estudios incluidos en el metaanálisis, no se realizaron análisis de metarregresión y no se evaluó el sesgo de publicación. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete *metafor R* (versión 3.4.2).

Extracción de los datos

Los datos fueron extraídos por dos autores (B.M.A y R.P.CV) de forma independiente con comparación cruzada. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión con los autores. Se eliminaron los duplicados, se identificaron mediante la búsqueda electrónica 44 registros, y tras la evaluación de los títulos y resúmenes se eliminaron 37 estudios irrelevantes y se seleccionaron siete informes potencialmente relevantes⁷⁻¹³ que fueron identificados y recuperados en texto completo para una evaluación detallada. De los textos indicados, se extrajo la siguiente información: autor, número de sujetos, duración del ensayo clínico, dosificación del fármaco e intervalos, y efectos adversos. De manera particular, los resultados de interés fueron las proporciones de pacientes tratados con ustekinumab que lograron la remisión clínica y endoscópica. Estos resultados se extrajeron distinguiendo dos diferentes etapas: la fase de inducción (8 a 16 semanas) y la fase de mantenimiento (24 a 52 semanas), de acuerdo con la evaluación de cada estudio. Adicionalmente se describieron los efectos secundarios reportados para el ustekinumab.

Resultados

Características de los estudios incluidos

Se identificaron 44 citas que coincidían con los criterios de inclusión en la búsqueda inicial. Estas referencias fueron revisadas y discriminadas según los criterios mencionados; del total de ellas, siete estudios

Tabla 1. Características y hallazgos de los estudios de 2020 analizados

Autores	Número de pacientes	Características metodológicas	Resultados	Conclusiones
Sands, et al. ⁷	961 pacientes con CU de moderada a grave	8 semanas con terapia de inducción (dosis de 130 mg vía i.v.); 44 semanas con terapia de mantenimiento (dosis de 90 mg vía s.c.)	Remisión a dosis de 90 mg de ustekinumab	Ustekinumab fue más eficaz para inducir y mantener la remisión
Hisamatsu, et al. ¹¹	133 pacientes de Asia oriental (107 japoneses y 126 coreanos); 131 completaron el estudio de inducción y 111 entraron en el estudio de mantenimiento	Fase de inducción de 8 semanas y estudio de mantenimiento de 44 semanas	Los pacientes con dosis de 130 mg y 6 mg mostraron remisión clínica en la semana 8 en el estudio de inducción en comparación con los que recibieron placebo. Se alcanzó la remisión clínica en la semana 44	Los tratamientos de inducción y mantenimiento con ustekinumab fueron efectivos
Ochsenkühn, et al. ⁸	19 pacientes con CU intolerantes o refractarios a diferentes fármacos	Fase de inducción con 6 mg i.v., seguida de 90 mg s.c. semanal una vez cada 8 semanas	Remisión clínica al año	Ustekinumab es un tratamiento eficaz y seguro
Li, et al. ⁹	2630 muestras de biopsia de colon de pacientes con CU en fase 3 con el uso de ustekinumab	Evaluación de la cicatrización histológica y endoscópica de la mucosa	Ustekinumab indujo y mantuvo tasas significativamente ($p < 0.05$) más altas de mejoría histológica en la semana 8 de inducción y en la semana 44 de mantenimiento que el placebo	Se logró la cicatrización histológica y endoscópica de la mucosa después de la terapia de inducción
Amiot, et al. ¹⁰	103 pacientes con CU tratados con ustekinumab, el 70% con uso previo de anti-TNF y el 85% con vedolizumab	Se evaluaron la eficacia y la seguridad a corto plazo del ustekinumab	En las semanas 12-16, la remisión clínica sin esteroides y las tasas de remisión clínica fueron del 35,0% y el 39,8%, respectivamente; en el 19,4% de los pacientes no hubo sangrado rectal	Se obtuvo la remisión clínica sin esteroides en un tercio de los casos en las semanas 12-16
Sandborn, et al. ¹²	1733 pacientes, 1 año de seguimiento, datos de seis estudios de ustekinumab de fase 2/3 en EC y CU, evaluando la seguridad durante 1 año	Los pacientes recibieron placebo o ustekinumab i.v. (generalmente 130 mg o unos 6 mg/kg) como inducción y luego mantenimiento s.c. (90 mg) cada 8/12 semanas	Pacientes con eventos adversos por 100 pacientes-año: placebo 165,99 (IC95%: 155,81-176,67) y ustekinumab 118,32 (IC95%: 113,25-123,55); efectos adversos graves 27,50	El perfil de seguridad de ustekinumab en la población combinada de enfermedad inflamatoria intestinal durante 1 año fue favorable
Hanauer, et al. ¹³	212 placebo 567 pacientes con EC	Los pacientes recibieron en extensión a largo plazo ustekinumab s.c. 90 mg cada 8 o 12 semanas	Los pacientes que ingresaron a la extensión, el 61,9% cada 12 semanas y el 69,5% cada 8 semanas, estaban en remisión en la semana 152	El tratamiento continuado con ustekinumab s.c. mantuvo la respuesta clínica y la remisión durante 3 años

CU: colitis ulcerativa; EC: enfermedad de Crohn; IC95%: intervalo de confianza del 95%; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; TNF: factor de necrosis tumoral.

cumplieron los criterios para su inclusión en el análisis. Se extrajo información para una población total de 2930 sujetos, 2630 muestras de biopsia de colon de pacientes con CU de moderada a grave y 19 pacientes con CU intolerantes o refractarios a diferentes fármacos. Además, se incluyó el único estudio en la EC, que constaba de 567 pacientes. La duración de los ensayos clínicos fue de 8 a 55 semanas principalmente, y el

estudio con EC llegó hasta la semana 152. La edad media de los pacientes de los ensayos osciló entre 32 y 5 años. Se administró el fármaco en la fase de inducción por vía intravenosa, mientras que en la fase de mantenimiento la administración fue por vía subcutánea (Tabla 1).

Combinando los siete estudios que informaron sobre la respuesta clínica en la inducción de pacientes

Figura 1. Ensayos clínicos⁷⁻¹³ que evaluaron la respuesta clínica y las tasas de remisión clínica en los pacientes tratados con ustekinumab.

tratados con ustekinumab, la estimación combinada de la tasa de respuesta clínica de los subgrupos fue del 60% (IC95%: 46-70%; rango: 12-94%; $I^2 = 94\%$) (Fig. 1).

Discusión

Este metaanálisis tuvo como objetivo evaluar los ensayos clínicos documentados sobre el uso de ustekinumab en pacientes con CU de moderada a grave y con EC durante el año 2020. En estos estudios se determinó que el ustekinumab fue eficaz para inducir y mantener la remisión en comparación con placebo. En cuanto a las diferentes dosis de ustekinumab en pacientes con EII, no se reportaron diferencias significativas en los ensayos clínicos^{14,15}. Adicionalmente, se observó que los pacientes refractarios a otros fármacos lograron la remisión endoscópica con ustekinumab, considerándolo una alternativa terapéutica eficaz en estos casos. Respecto a la seguridad del fármaco, en revisiones anteriores ya se ha evaluado y se ha demostrado una seguridad favorable^{16,17}.

Los pacientes incluidos en este metaanálisis cursaban principalmente con CU y uno con EC. No hubo diferencias en las tasas de EII de grave a moderada para el uso de ustekinumab o placebo. De lo anterior se desprende que, en el análisis de los estudios que informaron datos de respuesta clínica en la inducción de pacientes tratados con ustekinumab, la estimación combinada de la tasa de respuesta clínica fue del 60% (IC95%: 46-70%; rango: 12-94%; $I^2 = 94\%$), considerando la heterogeneidad de los parámetros clínicos evaluados y los esquemas de dosificación. Además, la pérdida de la tasa de respuesta después de una inducción exitosa y las tasas de eventos fueron bajas en el análisis global. En conjunto, estos resultados confirman que el uso de ustekinumab representa una opción

terapéutica relevante en el manejo de los pacientes con EC y CU.

En lo que respecta a la vía de administración en los estudios analizados, se ha reportado que la farmacocinética y la respuesta clínica temprana obtenida en la fase inducción con ustekinumab por vía intravenosa en la EC implica mejoras significativas en los síntomas y valores disminuidos de calprotectina fecal¹⁸, biomarcador que ha cobrado relevancia diagnóstica por ser un método menos costoso y no invasivo. Adicionalmente, el uso de inducción por vía intravenosa en la CU y la recuperación de los pacientes se logró a la semana 26 con la dosis de 130 mg o aproximadamente 6 mg/kg, siendo esta una dosis adecuada.

Los resultados de este metaanálisis indican que el ustekinumab tiene un bajo riesgo de eventos adversos graves y leves-moderados durante la inducción y el mantenimiento a corto plazo, lo que apoya el perfil general de seguridad favorable del uso de este biológico en la EII^{19,20}. Estos hallazgos están respaldados por diferentes metaanálisis de estudios observacionales del mundo real en pacientes con EII. Sin embargo, se necesitan datos de seguridad de estudios de extensión a largo plazo para caracterizar mejor el perfil de seguridad.

Nuestro metaanálisis está limitado por la variabilidad entre los ensayos en cuanto a dosis de ustekinumab e intervalos de dosificación, que difieren según el estado de la enfermedad. Otra limitación que debe considerarse son los pocos estudios sobre pacientes intolerantes o refractarios a diferentes fármacos, así como la poca información sobre eventos adversos.

Los datos de los ensayos disponibles ayudan a proporcionar información complementaria para los pacientes y los médicos sobre los posibles riesgos para la salud con el uso de biológicos, así como sobre su eficacia y su posología. Dado el uso cada vez mayor del biológico ustekinumab en la EC y la CU, mediante este metaanálisis se ofrece más información sobre su eficacia a medida que se convierte en un fármaco integral en la terapia de inducción y mantenimiento de la remisión en la EII, con una tasa de respuesta favorable.

Conclusiones

Este es el primer metaanálisis sobre la eficacia del ustekinumab en pacientes con CU y EC en el año 2020. Así mismo, se confirmó que no hubo mayor riesgo con el uso de ustekinumab en comparación con placebo en cualquiera de los estados de la enfermedad, y que la tasa de respuesta es favorable, con la

salvedad de la comparación entre estudios de heterogeneidad de gravedad de la EII, el esquema de dosificación y los parámetros de respuesta.

Es importante consolidar el uso de ustekinumab en el tratamiento de la EII. Estos hallazgos serán beneficiosos para la terapéutica médica al evaluar los riesgos y los beneficios del tratamiento con ustekinumab, pero cabe señalar que es necesario contar con un mayor número de ensayos clínicos con seguimiento a largo plazo.

Conflicto de intereses

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro. No existen conflictos de intereses para la presentación de este manuscrito.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Positioning therapies in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1280-90.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.017>.
2. Barré A, Colombel JF, Ungaro R. Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):896-905. <https://doi.org/10.1111/apt.14550>.
3. Iborra M, Beltrán B, Maroto N, Navarro-Cortés P, Boscá-Watts M, Ferrer-Bradley I, et al. Vedolizumab, an option in patients with inflammatory bowel disease intolerant to thiopurines and refractory to biological agents. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(9):535-43. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.06.001>.
4. Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B, Storm M, Ananthakrishnan A, Yajnik V, et al. Predictors of clinical response and remission at 1 year among a multicenter cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *Digest Dis Sci*. 2017;62(6):1590-6. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4549-3>.
5. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: a multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2879-85. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000561>.
6. Khanna R, Chande N, Vermeire S, Sandborn WJ, Parker CE, Feagan BG. The next wave of biological agents for the treatment of IBD: evidence from Cochrane Reviews. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(7):1737-43. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000808>.
7. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al.; UNIFI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750>.
8. Ochsenkühn T, Tillack C, Szokodi D, Janelidze S, Schnitzler F. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(1):91-8. <https://doi.org/10.1177/2050640619895361>.
9. Li K, Marano C, Zhang H, Yang F, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Relationship between combined histologic and endoscopic endpoints and efficacy of ustekinumab treatment in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;159(6):2052-64. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.037>.
10. Amiot A, Filippi J, Abitbol V, Cadiot G, Laharie D, Serrero M, et al.; C-USK-GETAID Study Group. Effectiveness and safety of ustekinumab induction therapy for 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre real-world cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1039-46. <https://doi.org/10.1111/apt.15717>.
11. Hisamatsu T, Kim HJ, Motoya S, Suzuki Y, Ohnishi Y, Fujii N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in East Asian patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a subpopulation analysis of global phase 3 induction and maintenance studies (UNIFI). *Intest Res*. 2020 Dec 1. doi: 10.5217/ir.2020.00080. Online ahead of print.
12. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, et al. Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: pooled safety analysis of results from phase 2/3 studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Sep 23;izaa236. doi: 10.1093/ibd/izaa236. Online ahead of print.
13. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):23-32. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz110.
14. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: what can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555.
15. Fiorino G, Allocca M, Correale C, Roda G, Furfaro F, Loy L, et al. Positioning ustekinumab in moderate-to-severe ulcerative colitis: new kid on the block. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(4):421-7. doi: 10.1080/14712598.2020.1727437.
16. Restellini S, Khanna R, Afif W. Therapeutic drug monitoring with ustekinumab and vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2165-72. doi: 10.1093/ibd/izy134.
17. Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, Dunkin D, Jossen J, Lai J, et al. Real world experience with ustekinumab in children and young adults at a tertiary care pediatric inflammatory bowel disease center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):61-7. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002362>.
18. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: a systematic review. *BioDrugs*. 2017;31(4):299-316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8.
19. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):537-45. doi: 10.1038/nrgastro.2015.135.
20. Click B, Regueiro M. Managing risks with biologics. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(2):1. doi: 10.1007/s11894-019-0669-6.