Inducción y remisión de colitis ulcerosa crónica inespecífica con vedolizumab en época COVID (informe de tres pacientes)

Induction and remission of nonspecific chronic ulcerative colitis with vedolizumab in COVID time (report of 3 patients)

Diana S. Morgan-Penagos*, Tomás Cortés-Espinosa y Gerardo López-Gómez

Servicio de Gastroenterología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México, México

Resumen

Los agentes anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α) son piedra angular en el tratamiento de la colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) en las formas moderada a grave; sin embargo, el 20-30% de los pacientes no responden a la inducción (falla primaria de respuesta) y el 30-40% pierden respuesta (falla secundaria). El vedolizumab un nuevo anticuerpo monoclonal dirigido a $\alpha 4\beta 7$, aprobado para el tratamiento de la CUCI de moderada a grave en el 2014, es un biológico prometedor en el manejo de primera línea o en pacientes que están refractarios a la terapia con antagonistas de TNF- α . Reportamos una serie de tres casos de inducción y remisión con vedolizumab en pacientes con CUCI, que presentaron falla secundaria al tratamiento con anti-TNF- α en tiempos de enfermedad por coronavirus 2019, con la principal limitación de estudios endoscópicos como parte de la evaluación a la remisión. La dosis de vedolizumab utilizada fue de 300 mg en la semana 0, 2, y 6; y posteriormente la misma dosis de mantenimiento cada ocho semanas. Se realizó la evaluación de la respuesta con el índice clínico Truelove-Witts y niveles de proteína C reactiva (PCR) en la semana 0, 2, 6 y 8 según el cumplimiento del esquema. Observamos una disminución gráfica en los niveles de PCR para la semana 2 en los tres pacientes evaluados y una disminución en el índice clínico Truelove-Witts en las semanas 2, 6 y 8.

Palabras clave: Colitis ulcerosa. Vedolizumab. Inducción. Remisión. COVID.

Abstract

The agents anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) are a cornerstone in the treatment of chronic nonspecific ulcerative colitis (UC) in moderate-severe forms; however, 20-30% of patients do not respond to induction (primary failure of response) and 30-40% lose response (secondary failure). Vedolizumab, a new monoclonal antibody targeting $\alpha 4\beta 7$, approved for the treatment of moderate to severe UC in 2014, is a promising biologic in first-line management or in patients who are refractory to TNF- α antagonist therapy. We report a series of 3 cases of induction and remission with vedolizumab in patients with UC, who presented failure secondary to anti-TNF treatment in times of COVID-19, with the main limitation of endoscopic studies in the evaluation of remission. The vedolizumab dose used was 300 mg at weeks 0, 2, and 6, subsequently the same maintenance dose every 8 weeks. The response was evaluated with the Truelove-Witts clinical index and CRP levels at week 0, 2, 6 and 8 according to compliance with the scheme. We observed a graphic decrease in CRP levels for week 2 in the 3 patients evaluated and a decrease in the Truelove-Witts clinical index at week 2, 6 and 8.

Key words: Ulcerative colitis. Vedolizumab. Induction. Remission. COVID.

Correspondencia:

*Diana S. Morgan-Penagos
E-mail: dsmorgan27@gmail.com
2696-6867 / © 2021 Permayer. 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: 10-04-2021

Fecha de aceptación: 24-06-2021

DOI: 10.24875/IMIDS.M21000005

Disponible en internet: 01-09-2021

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2021;95(2):25-30

www.IMIDSMexico.com

Introducción

La colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) es una enfermedad inflamatoria crónica idiopática que afecta el colon y se presenta con mayor frecuencia en adultos de 30 a 40 años, dando como resultado discapacidad¹. Se caracteriza por una inflamación de la mucosa recidivante y remitente, que comienza en el recto y se extiende a los segmentos proximales del colon².

Aunque el tabaquismo es un factor de riesgo ambiental importante en la enfermedad de Crohn (EC), dejar de fumar ha sido un factor de riesgo en la colitis ulcerosa (CU)³. Otros factores de riesgo cruciales de CU que son relevantes a nivel mundial incluyen factores que afectan la microbiota intestinal y, a su vez, la respuesta inmunitaria intestinal, como el uso de antibióticos, cambios en la dieta, incluido el uso generalizado de aditivos alimentarios, y comorbilidad psiquiátrica⁴.

El diagnóstico de CU se basa en una combinación de síntomas clínicos, apariencia endoscópica, análisis histológico y la exclusión de posibles diagnósticos diferenciales, como infección y otras formas de colitis⁵. No obstante, diversos biomarcadores, como la calprotectina fecal (FC) o la lactoferrina fecal, así como la ecografía intestinal, se utilizan cada vez más para el diagnóstico y seguimiento no invasivos⁶.

Las pruebas bioquímicas, que incluyen proteína C reactiva (PCR) elevada, anemia e hipoalbuminemia, podrían ser parámetros adicionales útiles de la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, estos parámetros no pueden usarse para establecer un diagnóstico, ya que la mayoría de los pacientes con CU tienen una bioquímica normal con anemia leve o nula en el momento de la presentación, a menos que la gravedad de la enfermedad sea alta⁷.

Estratificación de severidad

Se han utilizado varios instrumentos de puntuación que integran síntomas clínicos, hallazgos físicos y análisis endoscópicos para evaluar la gravedad de la CU. Estos puntajes se utilizan como índices objetivos para guiar la terapia y monitorear la condición de la enfermedad. El instrumento de puntuación más comúnmente utilizado en la práctica clínica o en los ensayos clínicos es la puntuación Mayo (también conocida como la puntuación de la Clínica Mayo o el índice de actividad de la enfermedad), descrita por primera vez en 1987⁸.

En 1955, Truelove y Witts describieron un instrumento para medir la actividad de la enfermedad, posteriormente denominado índice de gravedad de

Truelove y Witts, compuesto por seis variables. Aunque el índice de gravedad de Truelove-Witts es útil para clasificar a los pacientes de manera amplia y, por lo tanto, puede utilizarse como criterio de entrada o de exclusión para ensayos clínicos, no es lo suficientemente discriminativo para medir los cambios en la actividad de la enfermedad⁹. Sin embargo, es útil en la evaluación clínica rápida sin la necesidad de estudios invasivos.

Tratamiento

El tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tiene como objetivo lograr una remisión clínica y endoscópica sostenida (curación de la mucosa) e interrumpir el curso de la enfermedad destructiva naturalmente progresiva que culmina en insuficiencia intestinal y complicaciones asociadas¹⁰. Para reducir estos riesgos, el objetivo en el tratamiento de la EII es «tratar al objetivo» (TTT, por las siglas en inglés de *treat to target*), un proceso mediante el cual la terapia con medicamentos se titula a un objetivo de curación de la mucosa observada en la endoscopia y mejores resultados informados por el paciente¹¹.

Si bien existe un interés creciente en abordar diferentes factores de este proceso, como la microbiota gastrointestinal, la inmensa mayoría de las terapias en la EII se dirigen a mejorar la respuesta inmunitaria disfuncional^{12,13}.

Las terapias más potentes son las biológicas y su aparición hace aproximadamente 20 años revolucionó el tratamiento de los trastornos inflamatorios crónicos, incluida la EII¹⁴. Los agentes biológicos son productos medicinales derivados de una fuente natural e incluyen agentes terapéuticos de gran tamaño basados en proteínas que se obtienen típicamente de líneas de células vivas utilizando tecnología de ADN recombinante, como los anticuerpos monoclonales. Dichos agentes invariablemente se dirigen específicamente a mediadores críticos en vías inmunitarias e inflamatorias clave, lo que permite una regulación selectiva pero muy potente¹⁵.

La CUCI de moderada a grave a menudo se trata con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), ya sea infliximab, adalimumab o golimumab, administrado como monoterapia o en combinación con un inmunosupresor (tiopurinas o metotrexato), o el inhibidor de la Janus cinasa (JAK) tofacitinib. Los corticosteroides son eficaces para inducir la remisión clínica, sin embargo, se recomienda reservarlos para la terapia de rescate a corto plazo¹⁶. Desafortunadamente, los

pacientes con EI que reciben antagonistas del TNF- α , ustekinumab y tofacitinib son propensos a experimentar una falta de respuesta primaria (FRP) o una pérdida secundaria de la respuesta¹⁷. Dado que una proporción sustancial de pacientes requiere opciones terapéuticas alternativas, junto con el hecho de que estos fármacos aumentan riesgo de desarrollar una infección grave, existe la necesidad de nuevas terapias para la EI con perfiles de seguridad mejorados.

Vedolizumab

El vedolizumab es un buen candidato para terapia biológica de primera línea en pacientes con CUCI¹⁸. Es un anticuerpo monoclonal dirigido a $\alpha 4\beta 7$ que reduce el tráfico de linfocitos al bloquear la interacción con la molécula de adhesión celular de direccionamiento vascular mucoso¹⁹.

Aprobado para el tratamiento de la CU y la EC de moderada a grave por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 2014, el vedolizumab puede usarse como agente biológico de primera línea o en pacientes refractarios a la terapia con antagonistas del TNF- α ²⁰.

La dosificación estándar tanto para la CU como para la EC incluye una dosis inicial de 300 mg a las 0, 2 y 6 semanas, seguida de una dosis de mantenimiento cada ocho semanas. El vedolizumab ha demostrado de forma constante que es eficaz en pacientes con CUCI moderado a grave y que no han recibido anti-TNF, con mayores tasas de eficacia en la población sin tratamiento biológico²¹.

Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes con EC y CU muestran una FRP a las terapias biológicas y hasta el 50% de los pacientes después de una respuesta clínica inicial, interrumpen la terapia ya sea por pérdida de respuesta secundaria o un evento adverso grave²².

La monitorización terapéutica de fármacos (MTF), definida como la evaluación de las concentraciones de fármacos y anticuerpos antifármaco, es una herramienta importante para optimizar la terapia biológica. La evidencia actual que respalda el papel de la MTF con respecto al vedolizumab se deriva solo de estudios de relación exposición-respuesta que muestran que concentraciones más altas de vedolizumab se asocian con mejores resultados terapéuticos²³.

Un estudio observacional prospectivo multicéntrico identificó un límite de concentración mínima de vedolizumab de 18 $\mu\text{g/ml}$ en la semana 6 como la única

variable independiente asociada con la curación de la mucosa durante el primer año de tratamiento²⁴. Los factores asociados con una mayor probabilidad de remisión clínica incluyeron una mayor albúmina sérica, una menor FC (en pacientes con CU), concentraciones más bajas de PCR (en pacientes con EC) y ninguna exposición previa al TNF- α ²⁵.

Por lo tanto, es apropiado solicitar una prueba de concentración de fármaco/anticuerpo para vedolizumab en pacientes que no responden al final de la inducción y con pérdida secundaria de respuesta confirmada.

Evaluación de la colitis ulcerosa crónica inespecífica en la era de la COVID-19

Las nuevas guías publicadas para el manejo y seguimiento de los pacientes ambulatorios en tiempos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) han propuesto que, dado al acceso limitado a la evaluación de la enfermedad endoscópica, la combinación de FC y las puntuaciones de enfermedad clínica (p. ej., índice de actividad de colitis clínica simple/puntuación de Mayo, Truelove-Witts) puede ayudar a guiar las decisiones de tratamiento de manera más objetiva.

Sin embargo, el acceso a la prueba de FC, una alternativa potencial a la endoscopia, puede verse limitado debido a la presencia de virus en las heces. Si es accesible, considere la posibilidad de introducir la prueba de calprotectina en el lugar de atención²⁶.

Casos clínicos

A continuación reportamos tres casos de pacientes con diagnóstico de CUCI con actividad leve a moderada y secundaria al manejo inicial con anti-TNF, así como intolerancia a otros esquemas, en quienes se tuvo la oportunidad de utilizar vedolizumab. La dosis de vedolizumab utilizada fue de 300 mg en la semana 0, 2, y 6; y posteriormente la misma dosis de mantenimiento cada ocho semanas. La respuesta clínica se definió por la disminución del índice de actividad clínica Truelove-Witts modificado, clasificándolos como inactivo < 11 puntos, actividad leve 11-15 puntos, actividad moderada 16-21 puntos y actividad grave > 21 puntos, así como un seguimiento mediante la curva de PCR.

Caso 1

Hombre de 66 años de edad, con diagnóstico inicial de CU en julio del 2016 con clasificación por

Figura 1. Se representan los niveles de proteína C reactiva (PCR) en cada uno de los casos. Se observa una tendencia a la baja de la semana 0 a la semana 2 en el caso clínico 2 (línea naranja) y en el caso clínico 3 (línea gris). Para la semana 6, únicamente se reportan los niveles del caso 2 y solo en dos casos con reporte de los niveles de PCR a la semana 8 de seguimiento durante la inducción y mantenimiento a la remisión con vedolizumab. CUCI: colitis ulcerosa crónica inespecífica.

Figura 2. Representación gráfica de la modificación en el índice de la actividad clínica Truelove-Witts para colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) en tres pacientes desde la semana 0, 2, 6 y 8 del tratamiento con vedolizumab. Se observa una marcada disminución en la puntuación de los tres casos.

endoscopia de actividad moderada (Mayo 2) de predominio en colon izquierdo (descendente, sigmoides y recto) y biopsias confirmatorias de colitis crónica moderada. Se inicia manejo con infliximab en el 2017, logrando inducción y mantenimiento a la remisión durante cuatro años. En el inicio del año 2021 presenta actividad de la enfermedad con actividad clínica moderada por Truelove-Witts y endoscópica con clasificación moderada por Mayo 2, tomando la decisión de iniciar vedolizumab por falla secundaria a anti-TNF. En el seguimiento a la semana 0 presenta niveles de PCR en 64.9, para la semana 2 presenta una reducción notable de los niveles a 36.9 (Fig. 1). Mediante la evaluación clínica al inicio del tratamiento con vedolizumab, en la semana 0 se clasifica con el índice de Truelove-Witts como actividad moderada con 18 puntos y a la semana 2 con actividad leve con 11 puntos (Fig. 2).

Caso 2

Hombre de 50 años de edad, con diagnóstico de CUCI en febrero del 2009 que inicia tratamiento con prednisona, mesalazina, azatioprina y adalimumab en su unidad de adscripción. Referido en el 2014 a nuestra unidad médica por actividad, reportando por endoscopia una pancolitis ulcerada con actividad severa, reporte histopatológico de actividad intensa y cambios regenerativos con atipia. Se inicia manejo con certolizumab presentando mantenimiento a la remisión clínica y endoscópica durante tres años. Para el 2018 se presenta actividad endoscópica con Mayo 3 y actividad clínica con Truelove-Witts de 16 puntos moderado, por lo que se inicia vedolizumab. En el seguimiento a la semana 0 presenta niveles de PCR en 14.1, para la semana 2 presenta una reducción notable de los niveles a 11.8, semana 6 con un valor de PCR en 6.2 y mantenimiento a las semanas 8 subsecuentes con valores de 3.24 (2019) y 5.3 (2020) (Fig. 1). Por otro lado, en la evaluación clínica al inicio del tratamiento con vedolizumab, para la semana 0 se clasifica con el índice de Truelove-Witts como actividad moderada con 16 puntos, a la semana 2 con actividad leve con 12 puntos, a la semana 6 manteniendo actividad leve con 12 puntos y actualmente en mantenimiento con inactividad clínica con un puntaje de 9 (Fig. 2).

Caso 3

Paciente de sexo masculino de 16 años de edad con diagnóstico de CUCI a los 12 años, manejado en el

servicio de pediatría con esteroides e inmunosupresores durante tres años. Es enviado al departamento de enfermedad inflamatoria intestinal por CU de tipo pancolitis e ileítis retrograda con clasificación endoscópica Mayo 3 y clasificación Truelove-Witts leve, 15 puntos. A su llegada en enero del 2020 se inicia manejo con infliximab, sin presentar respuesta a la inducción ni al mantenimiento, con actividad Truelove-Witts moderado de 18 puntos, por lo que se decide inicio de tratamiento con vedolizumab por falla al tratamiento, obteniendo a la semana 2 actividad clínica moderada de 16 puntos, a la semana 6 actividad clínica leve de 12 puntos y durante el mantenimiento con actividad leve de 12 puntos (Fig. 1). Los valores de PCR al inicio del tratamiento con vedolizumab a la semana 0 con 24.6 y el control de PCR en las semanas de mantenimiento en 6 (Fig. 2).

Conclusiones

Se evaluó la respuesta clínica y bioquímica de tres pacientes con diagnóstico de CUCI que ingresaron al programa de tratamiento con vedolizumab y quienes habían presentado fallo al tratamiento primario y/o secundario con anti-TNF. Los lineamientos publicados recientemente para el seguimiento de los pacientes con EII en la era de la COVID-19 sugieren que por el acceso limitado de los estudios endoscópicos para determinar la actividad de la enfermedad y, por lo tanto, la respuesta al tratamiento, es de utilidad la combinación de FC y las puntuaciones clínicas. Sin embargo, no todas las unidades clínicas tienen acceso a la prueba de FC, por lo que en este estudio utilizamos PCR e índices de actividad clínica para CUCI como el Truelove-Witts, que únicamente requieren parámetros clínicos para la evaluación de la respuesta a la inducción y remisión al tratamiento con vedolizumab en los tres pacientes descritos. Observamos y representamos de manera gráfica la respuesta clínica en la semana 0, 2, 6 y 8 del manejo con vedolizumab. En la figura 1 se observa disminución progresiva de los niveles de PCR en todos los casos. El paciente del caso 1 únicamente cumple con la semana 2 del esquema de tratamiento, por lo que continuaremos su seguimiento en la semana 6 y 8 subsecuente. Para el paciente 2, se observa disminución en los niveles de PCR y del índice clínico en las semanas 2, 6 y 8, actualmente el paciente se mantiene en remisión clínica y bioquímica, cumpliendo los dos años con vedolizumab. Por último, el paciente 3 cumple las 8 semanas con una respuesta bioquímica y clínica favorable hasta el momento, observando disminución en PCR e índice de Truelove-Witts. Con los resultados

observados en este reporte, donde se obtiene una repuesta clínica y bioquímica al vedolizumab en pacientes con CUCI, concluimos que es necesario realizar un ensayo clínico determine estadísticamente la respuesta en pacientes mexicanos a este nuevo biológico que promete favorables resultados.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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 han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1356-63.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324-38.
- Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, et al. World gastroenterology organisation global guidelines inflammatory bowel disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:803-18.
- Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74.
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756-70.
- Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53:305-53.
- Su HJ, Chiu YT, Chiu CT, Lin YC, Wang CY, Hsieh JY, et al. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: global and Taiwanese status updates. *J Formos Med Assoc*. 2019;118:1083-92.
- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:763-86.
- Baert F, Moortgat L, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al.; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group, and the North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:463-68,quiz e10-11.
- Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vasek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10114):2779-89.
- Sandborn WJ. The present and future of inflammatory bowel disease treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;12:438-41.
- Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
- Kornbluth A. Infliximab approved for use in Crohn's disease: a report on the FDA GI Advisory Committee conference. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4:328-9.
- Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol*. 2018;11:1558-70.
- Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517.
- Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):24-30.
- Chang S, Hudesman D. First-line biologics or small molecules in inflammatory bowel disease: A practical guide for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(2):7.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21.
- Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015;148(5):1035-58.e1033.
- Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab or moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1147-55.
- Papamichael K, Vande Castele N, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1510-5.
- Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1655-668.e3.
- Dreesen E, Verstockt B, Bian S, de Bruyn M, Compennolle G, Tops S, et al. Evidence to support monitoring of vedolizumab trough concentrations in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1937-46.
- Yacoub W, Williet N, Pouillon L, Di-Bernardo T, De Carvalho Bittencourt M, Nancey S, et al. Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:906-12.
- Rosario M, French JL, Dirks NL, Sankoh S, Parikh A, Yang H, et al. Exposure-efficacy relationships for vedolizumab induction therapy in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):921-29.
- Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, Appleby R, Arnott I, Beattie RM, et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut*. 2020;69(6):984-90.