

Применение устекинумаба и ведолизумаба не по назначению у детей

Stefania Cheli¹, Giulia Mosini¹, Vera Battini¹, Carla Carnovale¹, Sonia Radice¹, Marta Lebiu²,
Alessandro Cattoni², Giovanna Zuin² and Emilio Clementi^{1,3} (Журнал "Pharmaceuticals")
Перевод на русский язык: West Medica

1. ICPS, Pharmacovigilance & Clinical Research, Department of Biomedical and Clinical Sciences, University Hospital Luigi Sacco, ASST Fatebenefratelli Sacco, Università degli Studi di Milano, 20157 Milan, Italy; giulia.mosini@asst-fbf-sacco.it (G.M.); vera.battini@unimi.it (V.B.); carla.carnovale@unimi.it (C.C.); sonia.radice@unimi.it (S.R.); emilio.clementi@unimi.it (E.C.)
2. Pediatric Department Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, 20900 Monza, Italy; marta.lebiu@irccs-sangerardo.it (M.L.); alessandro.cattoni@irccs-sangerardo.it (A.C.); giovanna.zuin@irccs-sangerardo.it (G.Z.)
3. Scientific Institute, IRCCS E. Medea, 23842 Bosisio Parini, Italy

Автор:
Stefania Cheli

Электронная почта: stefania.cheli@asst-fbf-sacco.i

Применение устекинумаба и ведолизумаба не по назначению у детей

Аннотация

Введение: ведолизумаб и устекинумаб все чаще используются вне зарегистрированных показаний у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), не поддающимися или резистентными к терапии анти-TNF α препаратами. Несмотря на их все более широкое применение в клинической практике, данные о применении у детей остаются ограниченными, особенно в отношении пороговых значений терапевтической экспозиции и клинической целесообразности терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Методы: Мы описываем серию из пяти случаев педиатрических пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, получавших лечение устекинумабом или ведолизумабом после неэффективности анти-TNF α терапии. В ходе исследования оценивались минимальные концентрации препаратов, антитела к препарату (ADA), клинические показатели (PCDAI/PUCAI), биомаркеры (фекальный кальпротейн, С-реактивный белок) и эндоскопические данные.

Результаты: во всех случаях наблюдалось повторяющееся несоответствие между клиническими показателями (PCDAI/PUCAI), биохимическими маркерами и эндоскопической активностью. Клиническое улучшение часто коррелировало с минимальными концентрациями выше общепринятых референтных диапазонов, установленных для взрослых (>15 мкг/мл для ведолизумаба; >3 мкг/мл для устекинумаба), хотя это соответствие не было одинаковым у разных пациентов. Примечательно, что у одного пациента развились антитела к препарату с высоким титром при неопределяемом уровне устекинумаба, однако он оставался клинически стабильным, что указывает на существенную межиндивидуальную вариабельность фармакокинетики, иммуногенности и контроля заболевания.

Выводы: устекинумаб и ведолизумаб являются многообещающими вариантами лечения резистентных к терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей вне зарегистрированных показаний. В данной серии случаев терапевтический мониторинг лекарственных средств (ТМЛС) способствовал интерпретации фармакокинетической вариабельности и иммуногенности, предоставляя контекстную информацию, которая может помочь в корректировке дозы и принятии терапевтических решений. Интеграция ТМЛС с клиническим, биохимическим и эндоскопическим мониторингом может улучшить и оптимизировать индивидуализированное лечение в этой сложной и уязвимой группе пациентов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника у детей; ведолизумаб; устекинумаб; терапевтический медикаментозный мониторинг; серия клинических случаев.

Научный редактор: Wolfgang Kruis.

1. Введение

Внедрение терапии анти-фактором некроза опухоли α (анти-ФНО α) коренным образом изменило подход к лечению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), обеспечив удовлетворительные клинические результаты у значительной части пациентов, включая длительную ремиссию^{1–3}. За последние десятилетия суммарная пятилетняя экспозиция к препаратам анти-ФНО α возросла до более чем 50 %, что отражает их все более важную роль в клинической практике. Широкое применение этого метода связывают со снижением риска резекции кишечника, при этом когортные исследования сообщают о значительно более низких коэффициентах риска хирургического вмешательства среди пациентов, получающих раннюю терапию анти-TNF α ^{4,5}. Более того, у пациентов с симптоматическими стриктурами лечение анти-TNF α может отсрочить или, в некоторых случаях, предотвратить необходимость оперативного вмешательства⁶. Тем не менее, польза в плане предотвращения образования стриктур не всегда подтверждается в разных исследованиях, и общее снижение частоты резекций, наблюдаемое в последние десятилетия, вероятно, обусловлено дополнительными факторами, включая более раннюю диагностику, междисциплинарное ведение и оптимизированные терапевтические стратегии^{7,8}. Несмотря на эти достижения, сохраняются важные терапевтические проблемы, особенно у педиатрических пациентов, резистентных или непереносимых к терапии анти-TNF α , что подчеркивает сохраняющуюся необходимость в альтернативных вариантах лечения. Наиболее рассматриваемыми альтернативами для этих уязвимых пациентов являются ведолизумаб, моноклональное антитело, блокирующее миграцию Т-клеток в желудочно-кишечный тракт, и устекинумаб, ингибитор интерлейкина-12 и интерлейкина-23 (IL-12/23)⁹. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что эти препараты могут быть эффективны у детей с тяжелым резистентным к лечению заболеванием, хотя имеющиеся данные остаются ограниченными^{10,11}. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) был предложен в качестве стратегии оптимизации биологической терапии в этой сложной популяции^{12,13}. Измерение концентрации препарата и выявление антител к препарату (ADA) позволяют проводить индивидуальную корректировку дозы и раннее выявление иммуногенности. Однако для новых биологических препаратов, таких как устекинумаб и ведолизумаб, имеющаяся литература предоставляет ограниченные данные об оптимальных стратегиях дозирования, целевых концентрациях препарата и достижении адекватных минимальных уровней^{12,14–16}. У взрослых пациентов достижение

терапевтических уровней этих препаратов было связано с более высокими показателями клинической ремиссии и устойчивого ответа, что предполагает потенциальную пользу в педиатрической популяции^{17–20}. Следовательно, применение ТДМ у детей может способствовать своевременному выявлению первичной неэффективности или вторичной потери ответа, что позволит оптимизировать дозу или рано переключиться на другую терапию.

В этом контексте мы представляем наш опыт лечения пяти педиатрических пациентов с ВЗК, которые были резистентны к терапии анти-TNF α и впоследствии получали ведолизумаб или устекинумаб. Эта серия случаев предоставила дополнительные сведения об ограниченных существующих данных относительно применения этих методов лечения вне зарегистрированных показаний и подчеркивает потенциальную роль терапевтического мониторинга лекарственных средств в разработке персонализированных стратегий лечения сложных и уязвимых педиатрических случаев²¹.

2. Результаты

В общей сложности пяти пациентам, четверо из которых были мужчинами, было начато лечение ведолизумабом или устекинумабом в среднем возрасте 15 лет (диапазон 11,5–16). У трех пациентов был язвенный колит, а у двух — болезнь Крона; все пять до начала лечения ведолизумабом (VDZ) или устекинумабом (USK) проходили терапию анти-TNF α , иммуносупрессантами, а также месалазином и кортикостероидами по поводу язвенного колита. Трое пациентов прошли эндоскопическое обследование в ходе последующего наблюдения, и никаких побочных эффектов от ведолизумаба или устекинумаба не наблюдалось. Основные клинические характеристики суммированы в таблице 1.

2.1. Случай 1

10-летний мальчик с язвенным колитом начал лечение ведолизумабом (5,5 мг/кг) при исходном показателе PUCAI 25. Как показано на рисунке 1, клиническая ремиссия была достигнута между 6-й и 10-й дозами, хотя примерно после 9-й дозы наблюдалось заметное повышение уровня фекального кальпротеина (4925 мкг/г) и СОЭ (55 мм/ч). В течение того же периода минимальные концентрации ведолизумаба снизились (13,1–14,1 мкг/мл), что указывает на неоптимальную экспозицию.

После 11-й и 12-й доз произошел клинический рецидив, что привело к сокращению интервала между введениями препарата до пяти недель. Несмотря на эту корректировку, показатели PUCAI, маркеры воспаления и минимальные концентрации препарата оставались несогласованными. Эндоскопия, проведенная вскоре после 12-й дозы (как показано стрелкой на рисунке 1), подтвердила активное воспаление слизистой оболочки с эндоскопической субшкалой Мэйо 2 в толстой кишке и 3 в сигмовидной кишке и прямой кишке. Эти данные указывали на сохраняющуюся недостаточную экспозицию и продолжающуюся активность заболевания, несмотря на оптимизацию дозы.

Ведолизумаб был кратковременно интенсифицирован до 4-недельного режима, но, учитывая отсутствие устойчивого улучшения, терапия была прекращена и начато лечение устекинумабом, что привело к клинической и эндоскопической ремиссии.

2.2. Случай 2

17-летний пациент с тяжелым язвенным колитом (PUCAI 65) начал лечение ведолизумабом. Как показано на рисунке 2, показатель PUCAI быстро снизился, достигнув 20 во время индукционной терапии и клинической ремиссии (PUCAI < 10) начиная с пятой дозы. Несмотря на устойчивое улучшение симптомов, показатели воспаления оставались постоянно повышенными на протяжении всего периода наблюдения: фекальный кальпротектин (764 мкг/г), СОЭ (15 мм/ч) и СРБ (0,53 мг/дл) колебались, но никогда не нормализовались. Уровень альбумина и гемоглобина оставался стабильным.

Начальные уровни ведолизумаба в поддерживающей терапии (начиная с 6-й дозы) были субтерапевтическими, оставаясь ниже 10 мкг/мл, но постепенно повышались со временем, достигнув 13,6 мкг/мл к десятой дозе, что совпало со стабильной клинической ремиссией (PUCAI 7,5).

Эндоскопическое обследование не проводилось, но сохраняющееся повышение воспалительных биомаркеров, несмотря на клиническую ремиссию, указывает на несоответствие между симптоматическим контролем и заживлением слизистой оболочки.

В преддверии перехода на лечение во взрослом возрасте (18 лет) был назначен месалазин, а дозировка ведолизумаба была временно увеличена в связи с небольшим ректальным кровотечением, возникшим через шесть недель после стандартного интервала дозирования.

2.3. Случай 3

13-летний пациент с хроническим активным язвенным колитом, аутоиммунным гепатитом и первичным склерозирующим холангитом начал лечение устекинумабом в качестве терапии спасения перед потенциальной колэктомией.

Как показано на рисунке 3, несмотря на низкий исходный показатель PUCAI, равный 5, клиническое течение было нестабильным, с прогрессирующим повышением уровня фекального кальпротеина от индукционной терапии до девятой дозы (с 177 до 697 мкг/г). Показатель PUCAI вырос до 25 на 9-й дозе, что указывает на обострение, прежде чем частично улучшится на 10-й дозе.

Устекинумаб в минимальных концентрациях, первоначально находившихся в терапевтическом диапазоне, снизился до субтерапевтических значений между второй и седьмой дозами (терапевтический уровень < 3 мкг/мл). Эндоскопия, проведенная вскоре после 4-й дозы, подтвердила активное воспаление слизистой оболочки с диффузной потерей сосудистой структуры, атрофией слизистой оболочки и спонтанным кровотечением в правой части толстой кишки. После увеличения дозы до 4-недельного режима минимальные концентрации повысились,

№	пол	ИМТ	ВЗК Тип	Париж Классификация	PCDAI/ PUCAI (Начало терапии)	терапия	Доза (мг/ кг)	терапия
Случай 1	м	19,2	UC	A1aE4S1G0	25	VDZ	5,5	Месалазин
Случай 2	м	16,7	UC	A1bE4S0G0	60-65	VDZ	5,5	Кортикостероиды (1), азатиоприн (1,2), месалазин (3)
Случай 3	м	18,9	UC	A1bE1S0G0	5	VDZ	6	Меркаптопурин, ванкомицин
Случай 4	ж	21,5	CD	A1bL2B1pG0	37,5	USK	5	Месалазин (1), адалимумаб (2)
Случай 5	м	18,7	CD	A1bL4aB2G1	0	USK	1,5	-

Таблица 1. Исходные клинические характеристики пациентов

(1) Первая сопутствующая терапия; (2) Вторая сопутствующая терапия; (3) Третья сопутствующая терапия; ИМТ: Индекс массы тела; ВЗК: Воспалительное заболевание кишечника; PCDAI: Педиатрический индекс активности болезни Крона; PUCAI: Педиатрический индекс активности язвенного колита; VDZ: ведолизумаб; USK: устекинумаб; CD: болезнь Крона; UC: язвенный колит.

но воспалительные маркеры, в частности фекальный кальпротейн и СОЭ, продолжали расти начиная с 7-й дозы (с 493 до 697 мкг/г; с 27 до 31 мм/ч соответственно).

Другие лабораторные показатели, включая С-реактивный белок, гемоглобин и альбумин, оставались стабильными. В целом, результаты показали сохраняющееся воспаление слизистой оболочки, биохимическую активность и переменную концентрацию лекарственных препаратов, несмотря на оптимизацию терапии. В конечном итоге пациенту была проведена колэктомия.

2.4. Случай 4

15-летний пациент с илеоколонической и перианальной болезнью Крона начал лечение устекинумабом при исходном показателе PCDAI 37,5. Как показано на рисунке 4, наблюдалось клиническое улучшение во время поддерживающей терапии, при этом показатель PCDAI снизился до 10 к 12-й дозе. Периодические повышения до 20–25 на 13-й и 14-й дозах указывали на эпизодические обострения заболевания перед стабилизацией снова на 10-й дозе.

Воспалительные маркеры демонстрировали переменную активность: СОЭ колебалась с пиками на ранней стадии поддерживающей терапии (от 13 до 36 мм/ч), в то время как фекальный кальпротейн первоначально оставался стабильным, но значительно повысился при дозе 17 (1800 мкг/г), что указывает на обострение или неоптимальный ответ (Рисунок 4). Уровни гемоглобина, альбумина и С-реактивного белка в основном оставались стабильными, хотя снижение уровня гемоглобина при дозе 17 (8,9 г/дл) соответствовало активному заболеванию.

Эндоскопия, проведенная после 9-й дозы, выявила сохраняющееся воспаление в левой ободочной кишке, сигмовидной кишке и прямой кишке с эритемой, потерей сосудистого рисунка и небольшими фибриновыми язвами, указывающими на неполное заживление слизистой оболочки. В связи с продолжающейся активностью заболевания было начато лечение адалимумабом с еженедельным поддерживающим введением. Последующая эндоскопия снова продемонстрировала сохраняющееся воспаление.

В связи с этим пациенту была назначена ризанкизумаб, что привело к постепенному клиническому и биохимическому улучшению, включая заметное снижение уровня фекального кальпротейна.

2.5. Случай 5

15-летний пациент с болезнью Крона начал лечение устекинумабом после неэффективности нескольких анти-TNFα препаратов, которые были отменены из-за тяжелого псориаза. На исходном этапе пациент находился в клинической ремиссии (PCDAI 0). Как показано на рисунке 5, в течение всего периода наблюдения наблюдалось значительное несоответствие между минимальными концентрациями устекинумаба и клиническим состоянием: несмотря на постоянно низкие или неопределяемые концентрации, связанные с высокими титрами антител к препарату (>296 AU/мл), у пациента сохранялась низкая активность заболевания, значения PCDAI колебались от 0 до 15.

Показатели воспаления демонстрировали лишь незначительную вариабельность, а уровень гемоглобина и альбумина оставался стабильным. Однако уровень фекального кальпротейна заметно повысился при дозе 9 (1150 мкг/г), что указывает на активное воспаление кишечника, несмотря на минимальные симптомы (PCDAI 15). Это несоответствие подчеркнуло влияние иммуногенности и необходимость комплексной интерпретации клинических, биохимических и фармакокинетических данных.

Примерно через 10 месяцев терапии у пациента развилась потеря веса, а эндоскопия выявила активное воспаление слизистой оболочки, что указывало на субклиническое прогрессирование заболевания. Учитывая наличие антител в высоком титре, субтерапевтические уровни препарата и подтвержденную эндоскопическую активность, применение устекинумаба было прекращено, и начато лечение ризанкизумабом, что привело к прогрессивному клиническому и биохимическому улучшению.

2.6. Комплексный обзор клинических решений, основанных на терапевтическом мониторинге лекарственных средств (ТМЛС)

Для облегчения сравнения между случаями и предоставления всестороннего обзора клинических решений, в Таблице 2 суммированы ключевые элементы терапевтического курса каждого пациента, включая основной биологический препарат, медианные минимальные концентрации с соответствующими диапазонами, статус иммуногенности, терапевтические модификации, основанные на ТМЛС, и конечные результаты. Этот синтез иллюстрирует, как интерпретировались минимальные уровни и результаты определения антител к лекарственным средствам (ADA), наряду с клиническими, биохимическими и, при наличии,

эндоскопическими оценками. Таблица также отражает гетерогенность фармакокинетических профилей, корректировок дозировки и моделей ответа, наблюдаемых в этой группе.

3. Обсуждение

Данная серия клинических случаев представляет собой описательный обзор применения ведолизумаба и устекинумаба в реальной клинической практике у детей с ВЗК, резистентным к терапии анти-ФНОα препаратами. Несмотря на ограниченный размер выборки, случаи иллюстрируют сложность ведения пациентов, получающих биологические препараты второй и третьей линии у детей, особенно в отношении фармакокинетической вариабельности, иммуногенности и частого несоответствия между клиническими симптомами, биохимическими маркерами и активностью заболевания слизистой оболочки. Повторяющимся наблюдением во всех представленных случаях было несоответствие между клиническими симптомами и биохимическими или эндоскопическими данными. У нескольких пациентов наблюдались низкие показатели PCDAI или PUCAI, несмотря на повышенный уровень фекального кальпротеина или активное эндоскопическое воспаление. Это подчеркивает ограничения оценки только на основе симптомов и подтверждает важность многомерного мониторинга, сочетающего клинические показатели с биомаркерами и, по возможности, эндоскопическим обследованием.

В этой сложной ситуации терапевтический мониторинг лекарственных средств (ТМЛС) способствовал интерпретации ответа на лечение, особенно при наличии субтерапевтической концентрации или подозрения на иммуногенность. В случаях 1–3 ТМЛС поддерживал стратегии повышения дозы в ответ на субтерапевтическую

минимальную концентрацию. Эти наблюдения согласуются с появляющимися педиатрическими данными, которые предполагают, что стандартные режимы дозирования могут быть недостаточными для значительной части детей, которым часто требуются сокращенные интервалы или более высокие поддерживающие дозы для достижения адекватной концентрации. Однако, учитывая, что текущие пороговые значения концентрации в значительной степени экстраполированы из когорт взрослых, интерпретация результатов ТМЛС у детей должна оставаться осторожной и контекстуальной. В отличие от этого, в случае 5 были обнаружены антитела к устекинумабу с высоким титром, связанные с неопределяемым уровнем препарата, несмотря на стабильное клиническое состояние пациента.

Этот случай может проиллюстрировать сложное взаимодействие между фармакокинетикой, иммуногенностью и контролем заболевания. Хотя антитела к лекарственным препаратам (ADA) обычно ассоциируются со сниженной терапевтической эффективностью, их наличие не обязательно предсказывает клиническую неэффективность, что предполагает, что альтернативные механизмы могут поддерживать ремиссию у некоторых пациентов. Несколько механизмов могут способствовать этой вариабельности, включая различия в нейтрализующей способности антител, остаточной активности препарата на тканевом уровне или фенотипах заболевания, менее зависимых от сигнализации IL-12/23. Такие данные подчеркивают, что терапевтический мониторинг лекарственных препаратов и тестирование на наличие ADA, хотя и информативны, не могут быть интерпретированы изолированно и должны быть интегрированы с клиническими, биохимическими и эндоскопическими данными.

№	Лекарство	Минимальный уровень (мкг/мл) Медиана [Диапазон]	ADA (AU/mL)	Ключевое клиническое решение	Результат
1	VDZ	17.35 [14–23]	<8	Усиление дозы → перейти на USK	Клиническая +эндоскопическая ремиссия
2	VDZ	7 [10–14]	<8	Временное дозирование Интенсификация	Клиническая ремиссия, повышенные биомаркеры
3	VDZ	3.7 [3–4]	<8	Интенсификация → колэктомия	Хроническое заболевание активность → Хирургическое вмешательство
4	USK	4.5 [4–5]	Отриц.	Переключиться на ADM → переключиться на RZB	Прогрессивное клиническое и биохимическое улучшение
5	USK	undetectable	>296	переключиться на RZB	Благоприятные клинические и биохимические показатели

Таблица 2. Сводная информация о результатах терапевтического мониторинга лекарственных средств, решениях о лечении и клинических исходах

Сокращения: ADA: антилекарственное антитело; VDZ, ведолизумаб; USK, устекинумаб; ADM: адалимумаб; RZB: рисанкизумаб.

Эндоскопические данные в нескольких случаях (например, случаи 1 и 4) подтвердили сохранение воспаления слизистой оболочки, несмотря на очевидное клиническое улучшение и/или повышение уровня препарата, подтверждая идею о том, что клиническая ремиссия сама по себе не обязательно означает контроль заболевания^{22–25}. Эти наблюдения могут соответствовать предыдущим сообщениям, предполагающим, что некоторые пациенты в состоянии очевидной ремиссии все еще могут демонстрировать субклиническую активность заболевания, обнаруживаемую только с помощью биомаркеров или эндоскопии^{26–28}. Учитывая, что эндоскопия является инвазивной процедурой и не рутинно выполняется во время наблюдения, выявление надежных неинвазивных маркеров заживления слизистой оболочки остается клиническим приоритетом^{22,23,26,28}. Фекальный кальпротектин остается наиболее широко используемым суррогатом, но его ограничения в педиатрии хорошо известны^{27,29}. В этом отношении ТДМ может предоставить дополнительную информацию, особенно в сочетании с тестированием АДА и клиническими показателями.

Терапевтические пороговые значения для устекинумаба и ведолизумаба в педиатрической популяции еще не установлены^{30–33}. Текущие целевые концентрации в значительной степени экстраполированы из данных, полученных у взрослых, но педиатрическая фармакокинетика и фармакодинамика могут отличаться из-за факторов развития, иммунологических и связанных с заболеванием факторов^{33–36}. Данные из недавних педиатрических когорт показывают, что у 35–50 % пациентов могут наблюдаться субтерапевтические минимальные концентрации на ранних стадиях лечения, что подчеркивает потенциальную ценность проактивного терапевтического мониторинга для оптимизации дозы на ранних стадиях^{32,37}. Несколько исследований также показали, что стандартные режимы дозирования часто неэффективны у детей, что требует внутривенной индукции, интенсификации дозы или сокращения интервалов дозирования для достижения терапевтических целей^{10,32,37}. Эти наблюдения согласуются с нашим клиническим опытом, в котором часто требовались проактивные корректировки. Примечательно, что в случае 5 клиническая стабильность сохранялась, несмотря на неопределяемые уровни препарата, что указывает на значительную межиндивидуальную вариабельность фармакодинамического ответа и подчеркивает необходимость персонализированного подхода к лечению.

Клиническая значимость антител к препарату (ADA),

хотя и нечасто встречающаяся при применении устекинумаба, требует особого внимания. В случае 5 наблюдались стойкие антитела к препарату с высоким титром наряду с устойчивой клинической ремиссией, что предполагает, что взаимосвязь между иммуногенностью и ответом на лечение не является линейной. В то время как стойкие антитела к препарату обычно ассоциируются с более низкими концентрациями препарата и худшими клиническими результатами, транзиторные антитела к препарату, по-видимому, оказывают лишь ограниченное и часто клинически незначимое воздействие^{20,38}. Это несоответствие может отражать компенсаторные иммунологические механизмы, остаточную активность препарата на тканевом уровне или фенотип заболевания, менее зависимый от путей IL-12/23. Это также подчеркивает важность интерпретации результатов определения антител к препарату в интегрированном клиническом и биохимическом контексте, а не только на основе фармакокинетических данных.

Интерпретация результатов терапевтического мониторинга лекарственных средств (ТМЛС) в данном контексте также подвержена ряду важных ограничений. Необходимо учитывать вариабельность, связанную с методом анализа, поскольку платформы на основе ИФА различаются по аналитической чувствительности, калибровочным кривым и интерференции лекарственного средства с антителами, что потенциально может повлиять на сопоставимость минимальных концентраций в разных исследованиях. Изменения клиренса лекарственного средства, вызванные воспалением, особенно во время активной фазы заболевания, могут приводить к снижению минимальных уровней независимо от адекватности дозирования, что затрудняет разграничение между истинной недостаточной экспозицией и связанными с заболеванием фармакокинетическими изменениями. Более того, педиатрическая фармакокинетика сильно зависит от воспалительной нагрузки, состояния питания и сопутствующей терапии,

все это может изменять клиренс лекарственного средства и затруднять интерпретацию минимальных концентраций. Отсутствие валидированных педиатрических терапевтических порогов еще больше ограничивает возможность уверенного определения зависимостей «экспозиция-ответ». Эти факторы подчеркивают необходимость осторожной, контекстно-зависимой интерпретации результатов ТМЛС.

В целом, наши результаты показывают, что комбинированное использование

терапевтического мониторинга лекарственных средств (ТМЛС) и оценки биомаркеров может помочь в принятии клинических решений у отдельных педиатрических пациентов, получающих лечение ведолизумабом или устекинумабом, особенно когда клиническая картина атипична или терапевтический ответ представляется неоптимальным. Хотя потенциальная ценность ТМЛС все больше признается, его применение в настоящее время более целесообразно на этапе индукционной терапии, когда фармакокинетическая вариабельность наиболее высока, а терапевтические цели четко определены. В отличие от этого, мониторинг на этапе поддерживающей терапии часто остается реактивным, ограниченным отсутствием надежных суррогатных маркеров активности заболевания и практическими ограничениями рутинной педиатрической помощи.

Интерпретация результатов терапевтического мониторинга лекарственных средств (ТМЛС) в данном контексте требует тщательного учета множества факторов, влияющих как на концентрацию препарата, так и на клинический ответ. Фенотип заболевания (болезнь Крона против язвенного колита), сопутствующая терапия, такая как кортикостероиды или иммуномодуляторы, и вариабельность режимов дозирования, включая стратегии индукции и корректировку интервалов, могут способствовать гетерогенности в концентрации препарата и терапевтическом ответе. Эти факторы могут маскировать прямые связи между минимальными концентрациями, иммуногенностью и клиническим состоянием, что подчеркивает необходимость проспективных исследований, разработанных с учетом этих переменных при оценке эффективности ТМЛС у детей с ВЗК.

Основные ограничения данной серии случаев включают небольшой размер выборки и ретроспективный дизайн, что ограничивает возможность обобщения результатов. Тем не менее, представленные случаи отражают реальные сложности в лечении рефрактерных педиатрических ВЗК и позволяют выдвинуть гипотезу о том, что интеграция терапевтического мониторинга и оценки иммуногенности в клиническую оценку может помочь усовершенствовать индивидуализированные терапевтические стратегии.

4. Материалы и методы

Мы обсуждаем пять клинических случаев педиатрических пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, резистентными к анти-TNFα, которые получали лечение устекинумабом или ведолизумабом вне зарегистрированных

показаний. Наблюдение за пациентами проводилось с мая 2022 года по июнь 2023 года с ежемесячными или раз в два месяца контрольными визитами, в ходе которых собирались клинические и биохимические данные. У пациентов ранее был диагностирован болезнь Крона (БК) или язвенный колит (ЯК) на основании пересмотренных Портских критериев Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN)³⁹. Были собраны демографические и клинические данные, включая возраст на момент постановки диагноза, локализацию заболевания и его течение согласно Парижской классификации⁴⁰. Для каждого пациента клиническая активность заболевания оценивалась с использованием Педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI) для болезни Крона и Педиатрического индекса активности язвенного колита (PUCAI) для язвенного колита на исходном уровне (до начала терапии устекинумабом или ведолизумабом), при каждой оценке терапевтического мониторинга лекарственных средств и в конце периода наблюдения. Клиническая ремиссия определялась как значения PCDAI и PUCAI ≤ 10. Клинический ответ определялся как снижение PCDAI на 12,5 баллов или PUCAI на 10 баллов. Лабораторные данные, включая уровень гемоглобина в сыворотке, С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), альбумина и фекального кальпротеина (ФК), были собраны для всех пациентов. Для описательной клинической интерпретации результатов терапевтического мониторинга лекарственных средств (ТМЛС) минимальные концентрации (МК) > 15 мкг/мл для ведолизумаба и > 3 мкг/мл для устекинумаба считались показателем адекватной концентрации препарата в крови. Эти пороговые значения были выбраны на основе установленных данных о зависимости «доза-эффект» в когортах взрослых и новых данных в педиатрической популяции^{10,20,37}, служащих клиническими ориентирами для оптимизации дозы, а не абсолютными терапевтическими целями, поскольку окончательные педиатрические пороговые значения еще не установлены.

Были зарегистрированы данные о клиническом ведении (т.е. интенсификация лечения, такие препараты, как стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты), а также доступные эндоскопические исследования.

4.1. Заявление об этике

Данное исследование проводилось с использованием данных, ранее собранных в клинических целях, и впоследствии анонимизированных, в полном соответствии с Общим регламентом ЕС по защите

данных (GDPR, Регламент 2016/679). Все пациенты были включены в Реестр ВЗК Итальянского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (SIGENP). Исследование проводилось в соответствии с принципами Декларации Хельсинки.

4.2. Оценка минимальных концентраций в плазме и антител к препарату

Минимальные концентрации ведолизумаба и устекинумаба в плазме, а также их соответствующие антитела к препарату, определялись с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Концентрации ведолизумаба и устекинумаба в плазме определялись непосредственно перед введением препарата в состоянии равновесия. Образцы плазмы собирались при каждом посещении и анализировались ретроспективно после заключительной оценки в рамках последующего наблюдения. Концентрации определялись с использованием наборов CHORUS Promonitor на приборе CHORUS TRIO (Diesse Diagnostica Senese, Сиена, Италия) в соответствии с инструкциями производителя. Прибор CHORUS TRIO выдает результаты в мкг/мл, рассчитанные на основе зависящей от партии кривой, хранящейся в системе. Методологическая оценка результатов определения концентраций ведолизумаба и устекинумаба в плазме представлена в Приложении А, Таблица А1. Для выявления антител к соответствующим препаратам использовались наборы CHORUS Promonitor anti-vedolizumab и anti-ustekinumab. Интерпретация результатов теста на антитела к препаратам представлена в Приложении В, Таблица А2.

4.3. Статистический анализ

Для оценки клинических и биохимических параметров данной серии случаев был использован описательный статистический подход. Данные были собраны ретроспективно из электронных медицинских карт для изучения долгосрочных тенденций и потенциальных расхождений между клиническими показателями и биохимическими маркерами.

Учитывая небольшой размер выборки ($n = 5$) и высокую степень клинической гетерогенности среди пациентов, особенно в отношении фенотипа заболевания, истории лечения и режимов дозирования, статистический анализ (например, p -значения) не проводился, поскольку он обладал бы недостаточной мощностью и мог привести к ошибочным интерпретациям.

Для обобщения данных, где это было уместно, использовалась описательная статистика, включая медианы и диапазоны (межквартильный размах). Временные тенденции и корреляции между переменными, включая клинические индексы (PUCAI/PCDAI), биохимические маркеры (СРБ, ФК, СОЭ) и минимальные концентрации препарата (МК), оценивались путем визуального анализа графиков данных и качественных сравнений. Приоритетной задачей была такая лонгитудинальная оценка каждого случая, чтобы обеспечить подробное и прозрачное представление клинического течения заболевания у каждого пациента и реакции на лечение.

5. Выводы

Данная серия клинических случаев представляет собой предварительные наблюдения по применению устекинумаба и ведолизумаба вне зарегистрированных показаний у педиатрических пациентов с ВЗК, резистентным к анти-ФНО α препаратам. Хотя исследование ограничено размером выборки и ретроспективным дизайном, представленные случаи иллюстрируют клиническую гетерогенность этой популяции и проблемы, присущие ведению пациентов, получающих биологическую терапию второй и третьей линии.

В этом контексте терапевтический мониторинг лекарственных средств (ТМЛС) способствовал интерпретации ответа на лечение, особенно на этапе индукции и в случаях предполагаемой недостаточной экспозиции или иммуногенности. Интеграция ТМЛС с клиническими показателями, биомаркерами и, где это возможно, эндоскопическим обследованием может способствовать принятию более обоснованных и индивидуализированных терапевтических решений. В то же время, наблюдение устойчивой клинической стабильности, несмотря на неопределяемые уровни препарата, у одного пациента иллюстрирует необходимость осторожности при интерпретации фармакокинетических данных в отрыве от других факторов и подчеркивает важность многомерного подхода.

Текущие терапевтические пороговые значения для устекинумаба и ведолизумаба в педиатрической популяции в значительной степени экстраполированы из данных, полученных у взрослых. Наш опыт показывает, что активная оптимизация дозы и персонализированные схемы лечения могут стать областями для будущих исследований. Проспективные исследования необходимы для установления целевых показателей воздействия, специфичных для педиатрической популяции,

подтверждения ранних фармакодинамических маркеров и уточнения клинической значимости антител к препарату.

В заключение, терапевтический лекарственный мониторинг представляет собой многообещающий практический инструмент для поддержки принятия клинических решений при рефрактерном ВЗК у детей, особенно в сложных случаях, требующих индивидуального подхода. Будущие исследования должны быть сосредоточены на определении стратегий лечения до достижения целевых показателей, которые интегрируют фармакокинетику, иммуногенность и заживление слизистой оболочки для развития персонализированной медицины в этой уязвимой группе населения.

Сокращения

В данной статье используются следующие сокращения:

ADA — антитела к лекарственным препаратам

CD — болезнь Крона

CRP — С-реактивный белок

ESPGHAN — Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания

ESR — скорость оседания эритроцитов

FC — фекальный кальпротейн

GDPR — Общий регламент по защите данных

IBD — воспалительное заболевание кишечника

IL — интерлейкин

IQR — межквартильный размах

PCDAI — индекс активности болезни Крона у детей

PUCAI — индекс активности язвенного колита у детей

TDM — терапевтический лекарственный мониторинг

TNF α — фактор некроза опухоли альфа

UC — язвенный колит

Приложение А

В этом приложении представлены методологические критерии для оценки минимальных концентраций ведолизумаба (VDZ) и устекинумаба (USK), полученных с использованием анализов CHORUS Promonitor. Сомнительные результаты соответствуют значениям между пределом обнаружения (<1,1 мкг/мл для VDZ, <0,10 мкг/мл для USK) и нижним пределом количественного определения (1,5 мкг/мл для VDZ, 0,19 мкг/мл для USK).

Результаты	Концентрация VDZ	Концентрация USK
Положительный	≥1,5 мкг/мл	≥0,19 мкг/мл
Отрицательный	≤1,1 мкг/мл	≤0,10 мкг/мл
Сомнительный	1,2–1,4 мкг/мл	0,11–0,18 мкг/мл

Таблица А1. Методологическая оценка результатов определения концентрации препарата в плазме.

Приложение В

В этом приложении приведены критерии интерпретации концентраций антител к ведолизумабу (анти-ВДЗ) и анти-устекинумабу (анти-УК), полученных с использованием анализов CHORUS Promonitor. Сомнительные результаты соответствуют значениям между пределом обнаружения (<8,0 AU/мл для анти-ВДЗ, <1,5 AU/мл для анти-УК) и нижним пределом количественного определения (9,7 AU/мл для анти-ВДЗ, 3,5 AU/мл для анти-УК).

Результаты	Концентрация VDZ	Концентрация USK
Положительный	≥9,7 AU/мл	≥3,5 AU/мл
Отрицательный	≤8,0 AU/мл	≤1,5 AU/мл
Сомнительный	8,1–9,6 AU/мл	1,6–3,4 AU/мл

Таблица А2. Интерпретация результатов теста ADA.

Приложение С

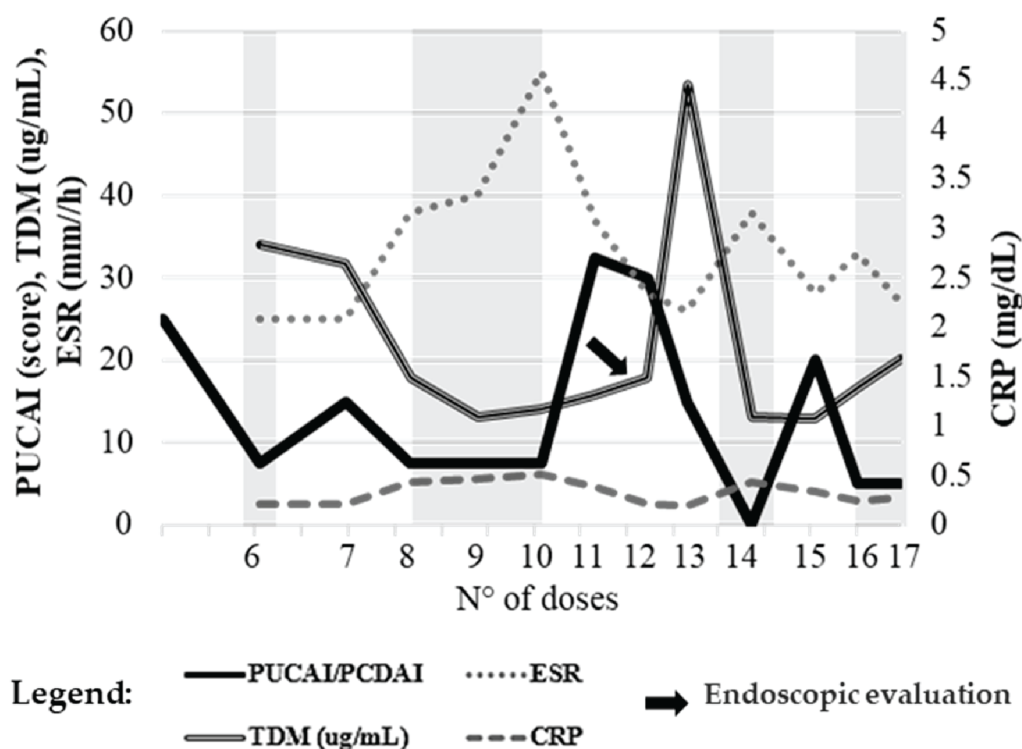


Рис. 1. Случай 1. Временные тенденции изменения показателя PUCAI, минимальных концентраций в плазме (TDM) и маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) во время терапии ведолизумабом.

Стрелкой указан момент эндоскопического обследования. Референтные значения: СОЭ ≤ 10 мм/ч, СРБ $\leq 0,5$ мг/дл, TDM ≥ 15 мкг/мл, PUCAI ≤ 10 . На левой оси Y показаны значения PUCAI, СОЭ и TDM; на правой оси Y — уровни СРБ.

Ось X представляет количество введений препарата, что позволяет точно отразить наблюдение за пациентом, несмотря на неравномерные временные интервалы, обусловленные индивидуальными схемами дозирования и сроками проведения биохимических и фармакокинетических исследований. Серые заштрихованные области указывают на интервалы, в течение которых показатель PUCAI был <10 , что соответствует периодам клинической ремиссии.

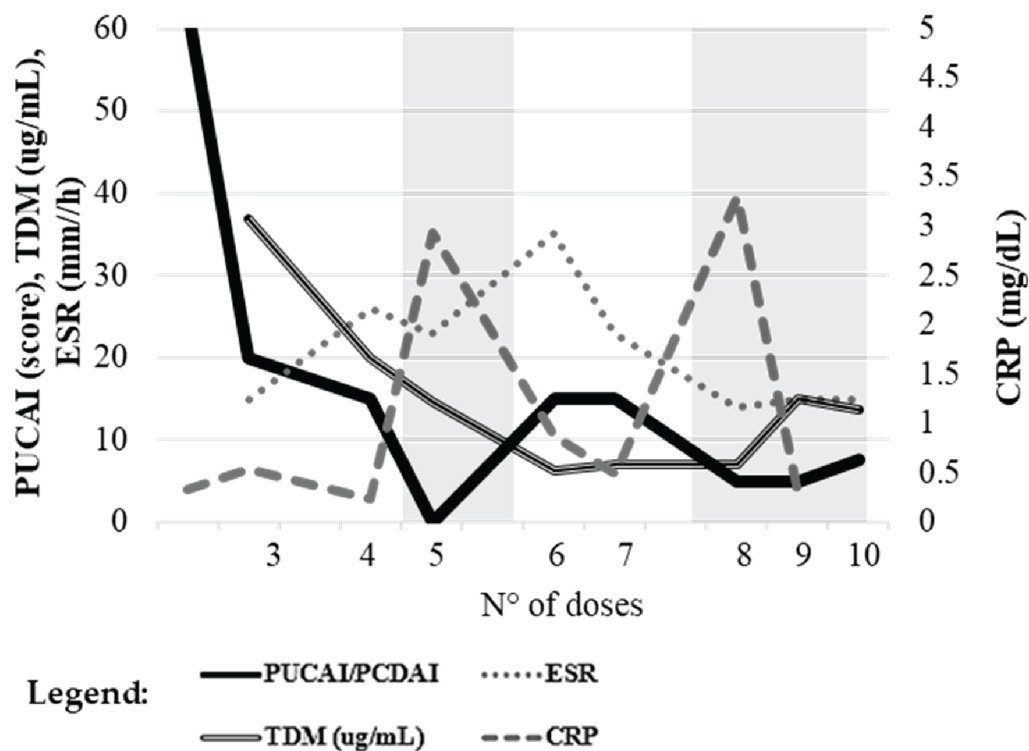


Рис. 2. Случай 2. Временная динамика показателя PUCAI, минимальных концентраций в плазме и воспалительных маркеров (СОЭ, СРБ) на протяжении лечения ведолизумабом. Эндоскопическое обследование не проводилось.

Референтные значения: СОЭ ≤ 10 мм/ч, СРБ $\leq 0,5$ мг/дл, ТДМ ≥ 15 мкг/мл, PUCAI ≤ 10 . Левая ось Y отображает значения PUCAI, СОЭ и ТДМ; правая ось Y показывает уровни СРБ. Ось X представляет собой количество введений препарата, используемое для точного отражения наблюдения за пациентом, несмотря на неравномерные временные интервалы, обусловленные индивидуальными схемами дозирования и сроками проведения биохимических и фармакокинетических исследований. Заштрихованные серым цветом области указывают на интервалы, в течение которых показатель PUCAI был <10 , что соответствует периодам клинической ремиссии.

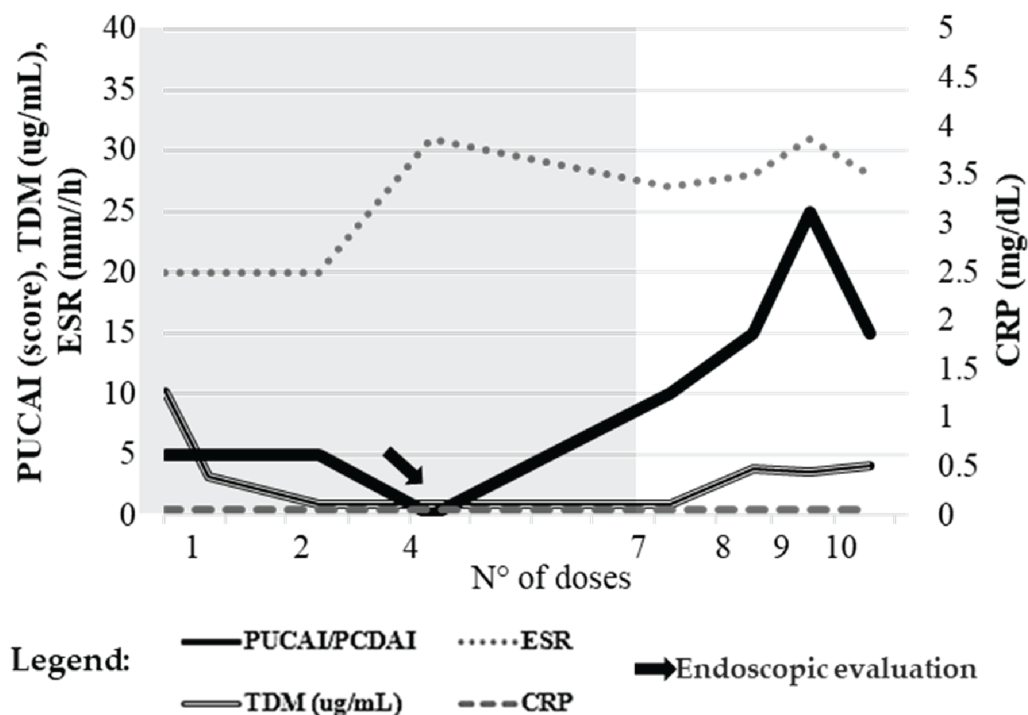


Рис. 3. Случай 3. Временные тенденции изменения показателя PUCAI, минимальных концентраций в плазме (TDM) и маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) во время терапии устекинумабом

Стрелкой отмечена точка времени эндоскопического обследования. Референтные значения: СОЭ ≤ 10 мм/ч, СРБ $\leq 0,5$ мг/дл, TDM ≥ 3 мкг/мл, PUCAI ≤ 10 . Левая ось Y отображает значения PUCAI, СОЭ и TDM; правая ось Y показывает уровни СРБ.

Ось X представляет количество введений препарата, используемое для точного отражения наблюдения за пациентом, несмотря на неравномерные временные интервалы, обусловленные индивидуальными схемами дозирования и временем проведения биохимических и фармакокинетических исследований. Заштрихованные серым цветом области указывают на интервалы, в течение которых показатель PUCAI был < 10 , что соответствует периодам клинической ремиссии.

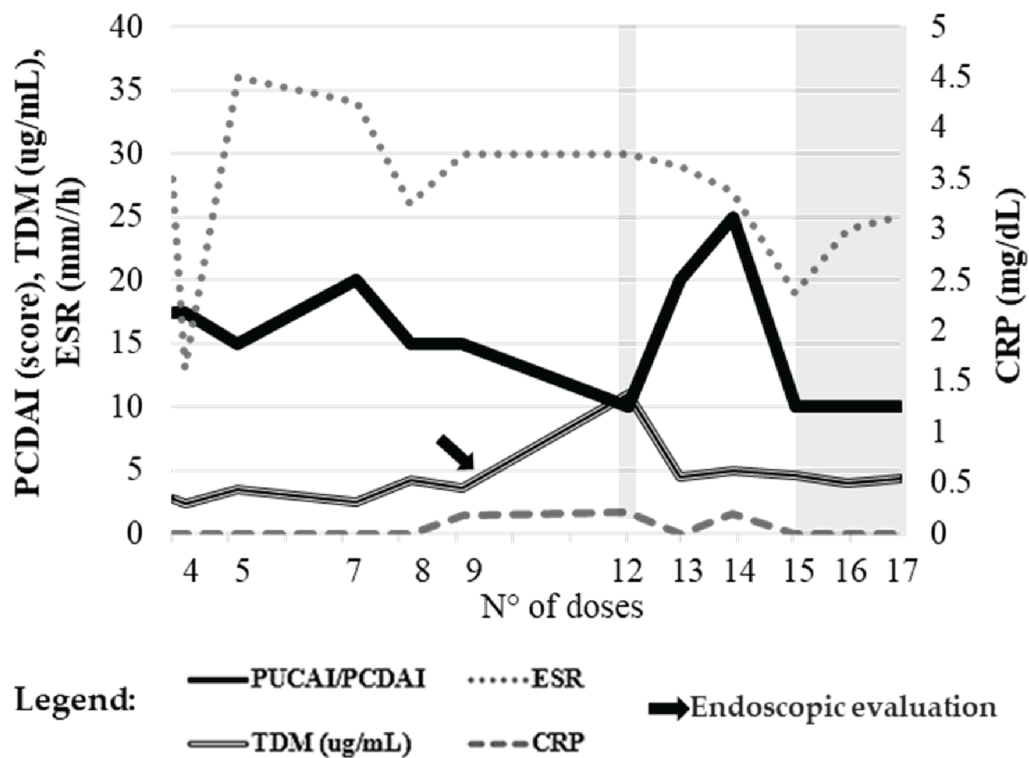


Рис. 4. Случай 4. Временные тенденции изменения показателя PCDAI, минимальных концентраций в плазме и воспалительных маркеров (СОЭ, СРБ) во время терапии устекинумабом.

Стрелкой указано эндоскопическое обследование.

Референтные значения: СОЭ ≤ 10 мм/ч, СРБ $\leq 0,5$ мг/дл, ТДМ ≥ 3 мкг/мл, PCDAI ≤ 10 . Левая ось Y отображает значения PUCAI, СОЭ и ТДМ; правая ось Y показывает уровни СРБ. Ось X представляет собой количество введений препарата, используемое для точного отражения наблюдения за пациентом, несмотря на неравномерные временные интервалы, обусловленные индивидуальными схемами дозирования и сроками проведения биохимических и фармакокинетических исследований. Заштрихованные серым цветом области указывают на интервалы, в течение которых показатель PUCAI был <10 , что соответствует периодам клинической ремиссии.

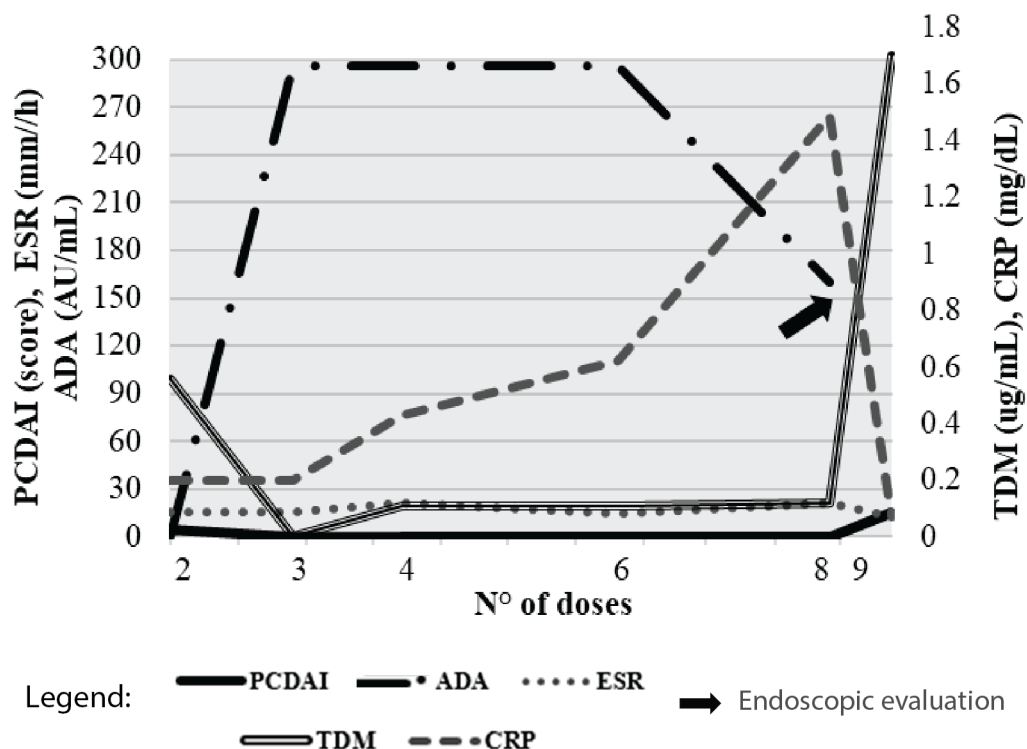


Рис. 5. Случай 5. Временные тенденции концентраций препарата в плазме крови (TDM), клинической активности заболевания (PCDAI), маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и иммуногенности (ADA) во время терапии устекинумабом.

Референтные значения: СОЭ ≤ 10 мм/ч, СРБ $\leq 0,5$ мг/дл, TDM ≥ 3 мкг/мл, PCDAI ≤ 10 и ADA $\geq 3,5$ AU/мл. По левой оси Y показаны значения PCDAI, СОЭ и ADA; по правой оси Y показаны уровни TDM и СРБ. По оси X представлено количество введений препарата, используемое для точного отражения наблюдения за пациентом, несмотря на неравномерные временные интервалы, обусловленные индивидуальными схемами дозирования и сроками проведения биохимических и фармакокинетических исследований. Заштрихованные серым цветом области указывают на интервалы, в течение которых показатель PUCAI был <10 , что соответствует периодам клинической ремиссии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hossain, A.; Lördal, M.; Olsson, A.E.; Storlåhls, A.; Aleman, S.; Eberhardson, M.; Befrits, R. Sustained clinical benefit, improved quality of life, and reduced intestinal surgery from maintenance infliximab treatment in inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2020, 55, 178–183.
2. Vogelaar, L.; van der Woude, J.; Spijker, A.V. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2009, 2, 101–109.
3. Yanai, H.; Hanauer, S.B. Assessing Response and Loss of Response to Biological Therapies in IBD. *Am. J. Gastroenterol.* 2011, 106, 685–698.
4. Ley, D.; Leroyer, A.; Dupont, C.; Sarter, H.; Bertrand, V.; Spyckerelle, C.; Guillon, N.; Wils, P.; Savoye, G.; Turck, D.; et al. New Therapeutic Strategies Have Changed the Natural History of Pediatric Crohn's Disease: A Two-Decade Population-Based Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022, 20, 2588–2597.e1.
5. Axelrad, J.E.; Li, T.; Bachour, S.P.; Nakamura, T.I.; Shah, R.; Sachs, M.C.; Chang, S.; Hudesman, D.P.; Holubar, S.D.; Lightner, A.L.; et al. Early Initiation of Antitumor Necrosis Factor Therapy Reduces Postoperative Recurrence of Crohn's Disease Following Ileocecal Resection. *Inflamm. Bowel Dis.* 2023, 29, 888–897.
6. Schulberg, J.D.; Wright, E.K.; Holt, B.A.; Wilding, H.E.; Hamilton, A.L.; Ross, A.L.; Kamm, M.A. Efficacy of drug and endoscopic treatment of Crohn's disease strictures: A systematic review. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021, 36, 344–361.
7. Chang, M.I.; Cohen, B.L.; Greenstein, A.J. A Review of the Impact of Biologics on Surgical Complications in Crohn's Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015, 21, 1472–1477.
8. Dittrich, A.E.; Sutton, R.T.; Haynes, K.; Wang, H.; Fedorak, R.N.; Kroeker, K.I. Incidence Rates for Surgery in Crohn's Disease Have Decreased: A Population-based Time-trend Analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2020, 26, 1909–1916.
9. Click, B.; Regueiro, M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm. Bowel Dis.* 2019, 25, 831–842.
10. Pujol-Muncunill, G.; Navas-López, V.M.; Ledder, O.; Cohen, S.; Lekar, M.; Turner, D.; Kolho, K.-L.; Levine, A.; Croft, N.M.; Bronsky, J.; et al. STEP-CD study: Ustekinumab use in paediatric Crohn's disease—A multicentre retrospective study from paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *Eur. J. Pediatr.* 2024, 183, 3253–3262.
11. Schneider, A.-M.; Weghuber, D.; Hetzer, B.; Entenmann, A.; Müller, T.; Zimmermann, G.; Schütz, S.; Huber, W.-D.; Pichler, J. Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2018, 18, 140.
12. Dutt, K.; Vasudevan, A. Therapeutic Drug Monitoring for Biologic and Small-Molecule Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Medicina* 2024, 60, 250.
13. Vaughn, B.P. A Practical Guide to Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Medications for Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 4990.
14. Restellini, S.; Afif, W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with Ustekinumab, Vedolizumab and Tofacitinib in Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 1242.
15. Restellini, S.; Khanna, R.; Afif, W. Therapeutic Drug Monitoring with Ustekinumab and Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018, 24, 2165–2172.
16. Nasr, A.; Minar, P. The Role of Therapeutic Drug Monitoring in Children. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2023, 52, 549–563.
17. Sivridas, M.; Creemers, R.H.; Wong, D.R.; Boekema, P.J.; Römkens, T.E.H.; Gilissen, L.P.L.; van Bodegraven, A.A.; Loeff, F.C.; Rispens, T.; Derijks, L.J.J. Therapeutic Drug Monitoring of Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease Patients during Maintenance Treatment—TUMMY Study. *Pharmaceutics* 2023, 15, 972.
18. Hyams, J.S.; Turner, D.; Cohen, S.A.; Szakos, E.; Kowalska-Duplaga, K.; Ruemmele, F.; Croft, N.M.; Korczowski, B.; Lawrence, P.; Bhatia, S.; et al. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Intravenous Vedolizumab in Paediatric Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease: Results from the Phase 2 HUBBLE Study. *J. Crohn's Colitis* 2022, 16, 1243–1254.
19. Adedokun, O.J.; Xu, Z.; Gasink, C.; Jacobstein, D.; Szapary, P.; Johanns, J.; Gao, L.-L.; Davis, H.M.; Hanauer, S.B.; Feagan, B.G.; et al. Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018, 154, 1660–1671.
20. Battat, R.; Kopylov, U.; Bessissow, T.; Bitton, A.; Cohen, A.; Jain, A.; Martel, M.; Seidman, E.; Afif, W. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients with Crohn's Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 15, 1427–1434.e2.

21. Carman, N.; Mack, D.R.; Benchimol, E.I. Therapeutic Drug Monitoring in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2018, 20, 18.
22. Zubin, G.; Peter, L. Predicting Endoscopic Crohn's Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015, 21, 1386–1391.
23. Cozijnsen, M.A.; Ben Shoham, A.; Kang, B.; Choe, B.-H.; Choe, Y.H.; Jongsma, M.M.; Russell, R.K.; Ruemmele, F.M.; Escher, J.C.; de Ridder, L.; et al. Development and Validation of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index For Pediatric Crohn's Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 18, 133–140.e1.
24. Yamamoto, T.; Shimoyama, T.; Umegae, S.; Matsumoto, K. Endoscopic score vs. fecal biomarkers for predicting relapse in patients with ulcerative colitis after clinical remission and mucosal healing. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2018, 9, e136.
25. D'ARcangelo, G.; Oliva, S.; DiIillo, A.; Viola, F.; Civitelli, F.; Isoldi, S.; Cucchiara, S.; Aloï, M. Predictors of Long-term Clinical and Endoscopic Remission in Children with Crohn Disease Treated with Infliximab. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019, 68, 841–846.
26. State, M.; Negreanu, L.; Voiosu, T.; Voiosu, A.; Balanescu, P.; Mateescu, R.B. Surrogate markers of mucosal healing in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2021, 27, 1828–1840.
27. Lee, Y.M.; Choi, S.; Choe, B.-H.; Jang, H.-J.; Kim, S.; Koh, H.; Kim, E.S.; Kim, M.J.; Choe, Y.H.; Kang, B. Association between Fecal Calprotectin and Mucosal Healing in Pediatric Patients with Crohn's Disease Who Have Achieved Sustained Clinical Remission with Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Gut Liver* 2022, 16, 62–70.
28. Krzystek-Korpacka, M.; Kempínski, R.; Bromke, M.; Neubauer, K. Biochemical Biomarkers of Mucosal Healing for Inflammatory Bowel Disease in Adults. *Diagnostics* 2020, 10, 367.
29. Di Ruscio, M.; Vernia, F.; Ciccone, A.; Frieri, G.; Latella, G. Surrogate Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Rivals or Complementary Tools of Fecal Calprotectin? *Inflamm. Bowel Dis.* 2018, 24, 78–92.
30. Colman, R.J.; Mizuno, T.; Fukushima, K.; Haslam, D.B.; Hyams, J.S.; Boyle, B.; Noe, J.D.; D'Haens, G.R.; Van Limbergen, J.; Chun, K.; et al. Real world population pharmacokinetic study in children and young adults with inflammatory bowel disease discovers novel blood and stool microbial predictors of vedolizumab clearance. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2023, 57, 524–539.
31. Aardoom, M.A.; Jongsma, M.M.; de Vries, A.; Wolthoorn, J.; de Ridder, L.; Escher, J.C. Vedolizumab Trough Levels in Children with Anti-Tumor Necrosis Factor Refractory Inflammatory Bowel Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020, 71, 501–507.
32. Bouhuys, M.; Mian, P.; van Rheenen, P.F. Ustekinumab trough levels in children with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents: A prospective case series of off-label use. *Front. Pharmacol.* 2023, 14, 1180750.
33. Breton, J.; Kastl, A.; Conrad, M.A.; Baldassano, R.N. Positioning Biologic Therapies in the Management of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 16, 400–414.
34. Kapoor, A.; Crowley, E. Advances in Therapeutic Drug Monitoring in Biologic Therapies for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Front. Pediatr.* 2021, 9, 661536.
35. Claßen, M.; Hoerning, A. Current Role of Monoclonal Antibody Therapy in Pediatric IBD: A Special Focus on Therapeutic Drug Monitoring and Treat-to-Target Strategies. *Children* 2023, 10, 634.
36. Colman, R.J.; Dhaliwal, J.; Rosen, M.J. Predicting Therapeutic Response in Pediatric Ulcerative Colitis—A Journey Towards Precision Medicine. *Front. Pediatr.* 2021, 9, 634739.
37. Rowland, P.; McNicol, M.; Kiel, A.; Maltz, R.M.; Donegan, A.; Dotson, J.L.; Michel, H.K.; Boyle, B. Proactive therapeutic drug monitoring and vedolizumab dose optimization in children with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2024, 78, 853–861.
38. Bots, S.J.; Parker, C.E.; Brandse, J.F.; Löwenberg, M.; Feagan, B.G.; Sandborn, W.J.; Jairath, V.; D'haens, G.; Castele, N.V. Anti-Drug Antibody Formation Against Biologic Agents in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs* 2021, 35, 715–733.
39. van Rheenen, P.F.; Aloï, M.; Assa, A.; Bronsky, J.; Escher, J.C.; Fagerberg, U.L.; Gasparetto, M.; Gerasimidis, K.; Griffiths, A.; Henderson, P.; et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J. Crohn's Colitis* 2021, 15, 171–194.
40. Levine, A.; Griffiths, A.; Markowitz, J.; Wilson, D.C.; Turner, D.; Russell, R.K.; Fell, J.; Ruemmele, F.M.; Walters, T.; Sherlock, M.; et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011, 17, 1314–1321.



West Medica Produktions- und Handels- GmbH
Brown-Boveri-Straße 6, B17-1, 2351 Wiener Neudorf, Austria
tel.: +43 (0) 22 36 89 24 65, fax: +43 (0) 22 36 89 24 64
vienna@westmedica.com, www.westmedica.com

West Medica
ул. Шереметьевская, 85, стр. 5, Москва, 129075
тел.: +7 (495) 787-44-01, горячая линия: +7 (800) 100-14-20
moscow@westmedica.com, www.westmedica.ru