

Nuevas terapias en enfermedad inflamatoria intestinal

Rodrigo del Brío Castillo

Unidad de Gastroenterología Pediátrica.
Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

.....

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término paraguas que engloba patologías que causan una inflamación crónica del aparato digestivo con curso recurrente y de etiología desconocida. Habitualmente podemos clasificarlas en 2 formas: colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC); cuando no se puede establecer ninguno de los 2 diagnósticos anteriores con certeza, hablamos de EEI indeterminada (EII-I).

La predisposición genética, determinados factores ambientales, la microbiota intestinal y una respuesta inmune anómala a esta son elementos que, combinados en un mismo paciente y en proporción variable, provocan la EII¹. La CU y la EC tienen diferencias fisiopatológicas importantes. Solo un tercio de los genes de susceptibilidad para la EII conocidos hasta el momento están relacionados con ambas enfermedades y la carga genética parece menor en la CU. Por otro lado, el peso de la dieta y la microbiota parece mayor en el desarrollo de EC. Curiosamente, la apendicectomía y el tabaquismo son factores protectores en la CU, mientras que el uso de antibióticos en periodo neonatal y las infecciones intestinales se han relacionado con el desarrollo de la misma².

En cuanto a las diferencias fenotípicas, la CU se limita al colon, se extiende proximalmente de manera continua desde el recto y presenta un infiltrado inflamatorio mixto en lámina propia que altera la arquitectura glandular y puede formar microabscesos en las criptas. La EC puede afectar a cualquier zona del tracto digestivo (predominantemente íleon). Las lesiones son parcheadas con áreas histológicamente normales entre medias, la afectación es transmural y característicamente forman granulomas. Sin embargo, en un porcentaje variable según la edad, la CU y EC son indistinguibles

desde el punto de vista diagnóstico tras un adecuado estudio al debut, por lo que se establece el diagnóstico de EII-I (5-10% de las EII pediátricas). En el año 2005 se publicaron los criterios de Oporto (revisados en 2014³) en un esfuerzo de la ESPGHAN por uniformizar el proceso diagnóstico y los criterios utilizados para llevarlo a cabo y así minimizar el porcentaje de EII-I. Estos establecen la necesidad de llevar a cabo una endoscopia digestiva alta y baja al diagnóstico, así como la evaluación del intestino delgado (normalmente mediante entero-resonancia magnética) en todo paciente con sospecha de EII. Se describieron además 5 fenotipos "atípicos" de CU pediátrica, que deben ser considerados CU a todos los efectos.

El correcto diagnóstico del tipo de EII es vital ya que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. Algunos fármacos como los corticoides (en la remisión del brote) o tiopurinas (azatioprina- mercaptopurina) como terapia de mantenimiento se emplean en ambas enfermedades. Por el contrario, los aminosalicilatos solo se emplean en la CU; mientras que la nutrición enteral exclusiva y el metotrexato se utilizan en la EC. El arsenal terapéutico de la EII se limitaba a estos fármacos hasta finales de la década de los noventa, momento en que aparecieron y se desarrollaron las nuevas terapias sobre las que versa esta ponencia. Hoy en día, estos tratamientos (que denominaremos "convencionales") juegan aún un papel muy importante en la terapéutica de la EII pediátrica, especialmente en sus formas leves y moderadas^{4,5}.

Fármacos biológicos

La OMS los define como una clase de fármacos producidos y posteriormente purificados de cultivos celulares a gran escala, ya sean bacterianos, fúngicos, de plantas o de células animales. Son un grupo amplio que incluye (entre otros productos) vacunas, factores de crecimiento, productos derivados

sanguíneos y anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas idénticas derivadas de un único clon de linfocitos B, lo que les confiere la máxima especificidad frente a un antígeno concreto. La posibilidad de dirigirse a una diana precisa de la cascada inflamatoria de la EII ha dado pie a su papel fundamental en el desarrollo de nuevas terapias en EII. Sin embargo, su naturaleza proteica (a diferencia de las pequeñas moléculas químicas que han dominado la farmacopea históricamente) les confiere unas características propias, entre otras: son productos más sensibles a condiciones externas y por tanto más inestables, requieren administración parenteral a intervalos más largos, pueden desarrollar inmunogenicidad y reacciones adversas infusionales, así como promover las infecciones (tanto las primoinfecciones como reactivar aquellas latentes).

Los primeros anticuerpos monoclonales y más ampliamente estudiados en EII son los anti-TNF. Su diana terapéutica, el factor de necrosis tumoral (TNF), es una proteína sintetizada por monocitos, macrófagos activados y linfocitos T que al unirse a sus receptores celulares (TNFR1 y TNFR2) promueve la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1B, IL-6, IL-18), aumenta la expresión de moléculas de adhesión endotelial y la angiogénesis, así como favorece la migración de leucocitos a órganos diana de la cascada inflamatoria. Hay dos formas de TNF, el soluble y el unido a membrana, este último ha mostrado un papel más importante en la inflamación intestinal⁶.

Infliximab

El infliximab (INF) es un anticuerpo monoclonal quimérico, con una región constante de IgG1 humana unida a regiones variables anti-TNF de ratón. Fue el primero que se aprobó en Europa (en 1999) para el uso en EII, en base a los primeros estudios en este marco⁷ y la experiencia acumulada en Reumatología. En la actualidad está aprobado en ficha técnica (FT) para EC y CU grave en mayores de 6 años que no responden a tratamiento "convencional". Se administra por vía intravenosa.

El primer caso publicado de su uso en EC fue en 1993 y curiosamente en una niña de 12 años que no respondía a mesalazina, prednisolona y azatioprina. Tras una única dosis de 10 mg/kg presentó una rápida mejoría clínica que duró 3 meses⁸. Pero no fue hasta 1997 que se realizó el primer ensayo doble ciego aleatorizado con grupo control (placebo) en EC moderada-grave resistente a tratamiento "convencional". Se comparó placebo frente a INF (a 5, 10 y 20 mg/kg), demostrando mayor respuesta clínica con 5 mg/kg que con placebo. Ya se especulaba que un subgrupo de pacientes con EC podría ser menos sensible a INF⁹. Dos años más tarde, INF demostró su efectividad en el tratamiento de la enfermedad perianal de la EC (55% en INF a 5 mg/kg comparado 13% en grupo placebo)¹⁰.

En la primera mitad de la década de los 2000 se publicó el estudio ACCENT I, que avaló en una muestra de más de 500 pacientes con EC (CDAI >220) los resultados prometedores de INF en EII, en concreto como tratamiento de mantenimiento¹¹. Tras una primera dosis de 5 mg/kg, los que respondieron (un 58%) en semana 2 se aleatorizaron a recibir placebo o INF en semanas 2, 6 y luego cada 8 semanas durante un año. Se demostró una mayor probabilidad de permanecer en remisión y de poder retirar corticoides si se mantiene el INF cada 8 semanas. Posteriormente, el estudio ACCENT II, con un diseño similar, mostró una mayor tasa de respuesta clínica con INF cada 8 semanas frente a placebo en pacientes con EC con enfermedad perianal¹².

El estudio de su aplicabilidad en CU fue posterior a la EC, con pocos estudios y tamaños muestrales reducidos, hasta la publicación del trascendental ensayo ACT 1¹³. Se incluyeron más de 300 pacientes con CU moderada-grave a pesar de tratamiento convencional, para evaluar la eficacia de INF como tratamiento de inducción y mantenimiento. Se aleatorizaron a placebo o INF (5 y 10 mg/kg) administrado en semanas 0,2 y 6; y luego cada 8 semanas. Un 45% de pacientes con INF obtuvieron respuesta clínica al año, frente a un 20% con

placebo¹³.

En 2007 el estudio REACH evaluó INF en niños de 6 a 17 años con EC moderada-grave (PCDAI >30) a pesar de tratamiento convencional. Todos recibieron INF 5 mg/kg en semanas 0-2-6. Los que obtuvieron respuesta clínica en semana 10 (88%), se aleatorizaron a mantenimiento con 5 mg/kg cada 8 o 12 semanas. A las 54 semanas de tratamiento, un 56% de los aleatorizados a cada 8 semanas estuvieron en remisión clínica frente a un 24% de los aleatorizados a cada 12 semanas¹⁴. En 2012 el estudio T-72 evaluó la eficacia y seguridad de INF en niños (6-17 años) con CU activa moderada-grave a pesar de tratamiento convencional. Se administró INF 5 mg/kg en semanas 0-2-6. El 74% mostró respuesta clínica y solo el 33% tuvo remisión clínica en la semana 8. Los que respondieron fueron aleatorizados a recibir INF cada 8 o 12 semanas. El 38% del grupo de INF cada 8 semanas y solo el 18% del de cada 12 semanas seguían en remisión clínica al año¹⁵. Ambos estudios sentaron las bases para la regulación de la indicación de INF en EII en pediatría.

Adalimumab

El adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal anti-TNF completamente humano que se administra por vía subcutánea. Está aprobado en Europa desde 2003 para su uso en EII en adultos. Posteriormente se amplió la indicación en FT a EC moderada-grave con respuesta insuficiente a tratamiento "convencional" en niños mayores de 6 años tras el estudio IMAgINE 1, publicado en 2012¹⁶.

En dicho estudio también se incluyeron niños de 6 a 17 años previamente expuestos a INF. Se administró a todos los pacientes ADA (160 y 80 mg si >40 kg; 80 y 40 mg si <40 kg) en las semanas 0 y 2. En la semana 4 se aleatorizaron los pacientes a dosis altas (40 o 20 mg según peso) o bajas (20 o 10 mg), estratificados por respuesta clínica en inducción y exposición a INF. No hubo diferencias significativas en la tasa de remisión clínica entre pacientes con dosis de mantenimiento altas vs bajas

(33% vs 23%) a las 54 semanas. Sí se observaron diferencias en el subgrupo de dosis altas, entre aquellos sin exposición previa a INF (45%) y aquellos que habían recibido INF (19%)¹⁶.

Recientemente, el estudio ENVISION¹⁷ evaluó la eficacia de ADA en CU moderada-grave a pesar de tratamiento convencional en niños de 4 a 17 años, excluyendo aquellos con fallo previo de respuesta a INF. Los pacientes se aleatorizaron en 2 grupos (dosis altas vs bajas de ADA en inducción) y se evaluó la respuesta en la semana 8: tasa de respuesta clínica de 60% en grupo de dosis altas, de 43% en grupo de dosis bajas y 20% en grupo "placebo externo". Los que respondieron en inducción se volvieron a aleatorizar a ADA semanal o bisemanal, con una tasa de remisión clínica al año del 45% y 29% respectivamente, frente al 18% en grupo "placebo externo".

Golimumab

El golimumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1- κ anti-TNF que también se administra por vía subcutánea. Se aprobó en Europa en 2013 para su uso en CU moderada-grave en adultos tras los estudios pivotaes PURSUIT-SC y PURSUIT-M publicados en 2014. Su uso en EII pediátrica está fuera de FT, aunque sí está aprobado para AIJ en mayores de 2 años de edad.

En 2017 se publicó un estudio farmacocinético en niños de 6-17 años con CU moderada-grave refractaria a tratamiento convencional y sin exposición previa a anti-TNF¹⁸. Se administraron 90 y 45 mg/m² (en <45 kg) o 200 y 100 mg (\geq 45 kg) en semanas 0 y 2 como inducción, con una tasa de respuesta clínica del 60%. Los que respondieron, continuaron con dosis de mantenimiento (45 mg/m² hasta 100 mg) cada 4 semanas, de los cuales, el 57% permanecían en remisión clínica en semana 14. Una ampliación del estudio para valorar la respuesta a largo plazo está en marcha. En cuanto a los niveles plasmáticos del fármaco, estos fueron menores en los <45 kg, por lo que se sugiere la pauta 115-60 mg/m² en <45 kg (extrapolando los 200 mg/1,73m²

de los adultos) en la práctica clínica.

Certolizumab Pegol

El certolizumab pegol es una molécula constituida por el fragmento Fab (que se une a antígenos) de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-TNF y polietilenglicol unidos covalentemente. La adición de este último reduce la antigenicidad y prolonga la vida media. Se administra por vía subcutánea. Se aprobó por la FDA en 2008 para la EC moderada-grave en adultos tras los estudios PRECISE 1 y 2, con resultados favorables en inducción y mantenimiento de la respuesta. Su uso en EII en Europa está fuera de FT (autorizado por la EMA para patologías reumatológicas).

Varios estudios en adultos avalan su eficacia en EC moderada-grave. En una revisión de la Cochrane¹⁹ con casi 1500 pacientes se comparaban dosis variables (de 100 a 400 mg cada 2-4 semanas) con placebo, mostrando mejores tasas de respuesta y remisión clínica a las 8 semanas. En uno de los estudios se incluían 6 pacientes de 16-17 años. La experiencia en niños es muy escasa. En 2009 se inició el reclutamiento de niños (6-17 años) con EC moderada-grave sin respuesta a tratamiento convencional para el estudio fase 2 NURTURE, pero se suspendió antes de alcanzar el tamaño muestral previsto.

Biosimilares

Los biosimilares son fármacos biológicos equivalentes a los productos de referencia en calidad, eficacia y seguridad. Las agencias reguladoras los aprueban tras un riguroso proceso de evaluación: estudios in vitro, farmacocinéticos, farmacodinámicos y poblacionales. En 2013 se comercializó el primer biosimilar de infliximab (CT-P13) y desde entonces se ha demostrado que son una alternativa efectiva y segura⁶. El último documento de consenso de la ESPGHAN al respecto contempla iniciar un tratamiento anti-TNF con CT-P13, así como el cambio del de referencia al biosimilar en un paciente siempre que esté en remisión clínica y tras al menos haber concluido

las 3 dosis de inducción. Se recomienda evitar múltiples cambios de producto, así como registrar siempre la marca y lote de cada infusión²⁰.

A pesar del gran avance que han supuesto los fármacos anti-TNF para el manejo y tratamiento de la EII, hay un considerable porcentaje de pacientes que presentan fallo primario o secundario de respuesta (inmunogénico o no). Por un lado, es necesario optimizar el uso de los anti-TNF mediante una intervención temprana (estudios post hoc sobre algunos de los trabajos presentados objetivaron mejores tasas de respuesta en pacientes con evolución de la enfermedad menor a 2 años [ventana de oportunidad]), monitorizar los niveles de fármaco de manera proactiva (no solo cuando hay un empeoramiento clínico) o cambiar entre distintos anti-TNF puede mejorar los resultados⁶. Por otro lado, justifica la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas que interrumpan la cascada inflamatoria de la EII, más allá del TNF-alfa.

Ustekinumab

El ustekinumab (UST) es un anticuerpo monoclonal completamente humano IgG1-κ que se une específicamente a la subunidad p40 de las IL-12 e IL-23 (citoquinas que intervienen en la activación de células NK y diferenciación-activación de linfocitos CD4). La EMA aprobó su uso en 2016 para EC moderada-grave en adultos que no responde a tratamiento convencional y/o anti-TNF (estudios UNITI) y en 2019 para adultos con CU en los mismos términos (estudio UNIFI). Para la indicación en EII, la vía de administración es subcutánea tras una primera dosis intravenosa. Uso fuera de FT en pediatría.

En EC pediátrica había poca evidencia sólida, hasta el primer ensayo clínico (fase 1) publicado a finales de 2021. El estudio UniStar²¹ evaluó la eficacia de UST en niños (2-18 años) con EC moderada-grave, para ello se aleatorizaron a recibir una dosis de inducción iv mayor (9 mg/kg si <40kg;

390 mg si ≥ 40 kg) o menor (3 mg/kg si < 40 kg; 390mg si ≥ 40 kg). En la semana 8 todos recibieron una dosis sc de mantenimiento de 2mg/kg (máximo 90 mg). El 29% y 22% (dosis altas y bajas respectivamente) alcanzaron remisión clínica en la semana 16. La farmacocinética fue similar a la de adultos con EC, aunque los niveles séricos de UST en < 40 kg fueron más bajos que los > 40 kg y adultos en estudios fase 3.

En CU pediátrica la evidencia está relegada a casos aislados. De una cohorte retrospectiva de 52 pacientes con EII (14-18 años) solo 4 tenían CU (42 con EC y 6 EII-I)²². El 81% habían recibido un anti-TNF previamente y un 37% anti-TNF y VDZ (en ambos casos con falta de respuesta). En semana 52, el 75% de los pacientes (50% de los expuestos a biológico y 90% de los naïve a anti-TNF) estaban en remisión clínica. Las dosis usadas en la mayoría de los pacientes fueron: inducción iv con 260 mg en < 55 kg, 390 mg en 55-85 kg y 520 mg en > 85 kg. La dosis de mantenimiento fue 90 mg sc cada 8 semanas en todos.

Vedolizumab

El vedolizumab (VDZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que actúa sobre la $\alpha 4\beta 7$ integrina de los linfocitos T, inhibiendo su adhesión a MAdCAM-1 (que se expresa en intestino y colon). Actúa por tanto sobre la migración de linfocitos T al tracto gastrointestinal. La EMA y FDA aprobaron VDZ en 2014 para adultos con UC y EC moderada-grave y respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento convencional o anti-TNF (estudios GEMINI 1 y 2). Se administra por vía intravenosa.

Se usa en EII pediátrica fuera de FT en pacientes no respondedores a anti-TNF, en base a la experiencia acumulada en adultos y a varios estudios observaciones retrospectivos pediátricos. Uno de los primeros, de la ESPGHAN²³, recoge 64 pacientes (12-17 años)(64% CU y EII-I, 36% EC) seguidos una mediana de 24 semanas. Todos fueron previamente tratados

con anti-TNF. En semana 14 la tasa de remisión clínica fue de 37% en CU y 14% en EC; y en la última visita un 39% en CU y 24% en EC. El uso concurrente de inmunomoduladores no afectó a la tasa de remisión. Concluyen que VDZ es seguro y efectivo en niños con EII y que sus datos avalan la experiencia en adultos sobre de la lenta inducción de la respuesta en EC y una tendencia a menor efectividad en EC que en CU.

Una cohorte multicéntrica de España de similares características arrojó mejores resultados. Se incluyeron 42 pacientes (10-14 años) (66% CU, 33% EC), también todos fueron previamente tratados con anti-TNF. En semana 14, la tasa de remisión clínica fue de 60% en CU y 35% en EC; a las 30 semanas, el 65% en CU y 31% en EC. De los pacientes que alcanzaron remisión en semana 14, el 85% de las CU y 80% de las EC la mantenían al año de la inducción²⁴. En otro estudio multicéntrico americano con 159 pacientes (4-17 años) (51% CU-EII-I, 49% EC), los cuales el 86% habían recibido anti-TNF, alcanzaron remisión clínica al año el 40% de pacientes con CU y el 45% con EC. La tasa de remisión en semana 24 fue predictiva de seguir en remisión al año solo en pacientes con EC. Añade que en el 21% de la muestra el VDZ no consiguió respuesta y fue retirado antes del año²⁵.

Otras terapias

Tofacitinib

El tofacitinib (TOF) es una molécula pequeña que inhibe las proteínas tirosín-quinasa JAK1 y JAK3 (vía JAK-STAT) que participan en la activación celular y liberación de citoquinas mediante la fosforilación intracitoplasmática de receptores. A diferencia de los anticuerpos monoclonales tiene un espectro de actuación más amplio y menos selectivo (inhibe IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 e INF-gamma). Se administra por vía oral.

La EMA y FDA aprobaron su uso en adultos con UC moderada-grave y respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento convencional/anti-TNF en 2018 (estudios OCTAVE 1-2- Sustain)²⁶. Ya en

estos ensayos pivotaes se objetivaron tasas mayores de infección y dislipemia en los grupos con TOF que con placebo; 5 pacientes que recibieron TOF tuvieron cáncer de piel (no melanoma) frente a uno en grupo placebo; hubo 5 eventos cardiovasculares en el grupo de TOF frente a ninguno en placebo. En 2019 la FDA publicó un aviso sobre el riesgo de tromboembolismo en pacientes con CU e inició un ensayo clínico postcomercialización de seguridad. En 2021 concluyó que "hay un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares serios (ictus e infarto), cáncer, trombosis y muerte con tofacitinib, comparado con anti-TNF".

TOF está aprobado por la EMA en mayores de 2 años para AIJ poliarticular y artritis psoriásica juvenil, aunque su uso en CU pediátrica está fuera de FT. La evidencia en esta patología es escasa, limitada a pequeñas cohortes retrospectivas. De 21 pacientes (≤ 21 años) con EII refractaria a tratamiento biológico (18 con CU o EII-I), el 43% obtuvieron respuesta clínica y el 33% remisión clínica sin corticoides a las 12 semanas (inducción). Al año, el 41% de los pacientes seguían en respuesta clínica y remisión libre de corticoides, sin embargo, se retiró en 8 pacientes por enfermedad refractaria. No hubo trombos, reactivación de VVZ o hiperlipidemia significativa²⁷.

Presente y futuro:

Como hemos visto, en base a las tasas de respuesta a los diferentes fármacos y terapias (que distan del 100%), hay aún un porcentaje significativo de pacientes que no responden a los tratamientos médicos actuales. Para este subgrupo con un fenotipo clínico especialmente grave y que se prevé cada vez más numeroso dado el aumento de incidencia global de EII, se empieza a plantear la terapia biológica dual. Impulsada por resultados prometedores en adultos, se están publicando las primeras series de casos y pequeños estudios retrospectivos en niños con combinaciones de anticuerpos monoclonales (entre sí o con tofacitinib), con la finalidad de encontrar un efecto sinérgico en la inhibición del proceso inflamatorio dirigiéndose a 2 vías

distintas²⁸.

Por otro lado, hay numerosas nuevas moléculas en investigación dirigidas a diversas vías inflamatorias, algunas ya objetivo de tratamientos actuales como filgotinib/upadacitinib (inhibidores JAK), risankizumab/brazikumab/mirikizumab (inhibidores selectivos de IL-23), etrolizumab/abrilumab (anti-integrinas). Otros como ozanimod/etrasimod (moduladores del receptor de esfingosina 1-P), apremilast (inhibidor de PDE4), cobitolimod (agonista del receptor TLR9), PF-04236921 (anti IL-6) y UTTR1147A (anti IL-22) exploran vías de la inflamación noveles desde un punto de vista terapéutico en EII²⁹.

Bibliografía:

1. Torres J, Burisch J, Riddle M, Dubinsky M, Colombel JF. Preclinical disease and preventive strategies in IBD: perspectives, challenges and opportunities. *Gut*. 2016 Jul;65(7):1061–9.
2. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. Madrid: Ergón; 2021.
3. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jun;58(6):795–806.
4. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Aug;67(2):257–91.
5. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 7;jjaa161.
6. Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Panaccione R, Domènech E, Pouillon L, Siegmund B, et al. Tumour necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel disease: the story continues. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211059954.
7. Mouser JF, Hyams JS. Infliximab: a novel chimeric monoclonal antibody for the treatment of Crohn's disease. *Clin Ther*. 1999 Jun;21(6):932–42; discussion 931.
8. Derkx B, Taminiau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat G, et al. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet Lond Engl*. 1993 Jul 17;342(8864):173–4.

9. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997 Oct 9;337(15):1029–35.
10. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999 May 6;340(18):1398–405.
11. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2002 May 4;359(9317):1541–9.
12. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004 Feb 26;350(9):876–85.
13. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2462–76.
14. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2007 Mar;132(3):863–73; quiz 1165–6.
15. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2012 Apr;10(4):391-399.e1.
16. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2012 Aug;143(2):365-374.e2.
17. Croft NM, Faubion WA, Kugathasan S, Kierkus J, Ruemmele FM, Shimizu T, et al. Efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ENVISION I): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Aug;6(8):616–27.
18. Hyams JS, Chan D, Adedokun OJ, Padgett L, Turner D, Griffiths A, et al. Subcutaneous Golimumab in Pediatric Ulcerative Colitis: Pharmacokinetics and Clinical Benefit. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Dec;23(12):2227–37.
19. Yamazaki H, So R, Matsuoka K, Kobayashi T, Shinzaki S, Matsuura M, et al. Certolizumab pegol for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Aug 29;8:CD012893.
20. de Ridder L, Assa A, Bronsky J, Romano C, Russell RK, Afzal NA, et al. Use of Biosimilars in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: An Updated Position Statement of the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Jan;68(1):144–53.
21. Rosh JR, Turner D, Griffiths A, Cohen SA, Jacobstein D, Adedokun OJ, et al. Ustekinumab in Paediatric Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Results from UniStar, a Phase 1 Study. *J Crohns Colitis.* 2021 Nov 8;15(11):1931–42.
22. 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 Jul;69(1):61–7.
23. Ledder O, Assa A, Levine A, Escher JC, de Ridder L, Ruemmele F, et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis.* 2017 Oct 1;11(10):1230–7.
24. Garcia-Romero R, Martinez de Zabarte Fernandez JM, Pujol-Muncunill G, Donat-Aliaga E, Segarra-Cantón O, Irastorza-Terradillos I, et al. Safety and effectiveness of vedolizumab in paediatric patients with inflammatory bowel disease: an observational multicentre Spanish study. *Eur J Pediatr.* 2021 Sep;180(9):3029–38.
25. Hajjat TM, Mosha M, Whaley KG, Rosen MJ, Suppa C, Markowitz J, et al. Vedolizumab Experience in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Observational Study. *Crohns Colitis 360.* 2021 Jul 1;3(3):otab039.
26. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1723–36.
27. Moore H, Dubes L, Fusillo S, Baldassano R, Stein R. Tofacitinib Therapy in Children and Young Adults With Pediatric-onset Medically Refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Sep 1;73(3):e57–62.
28. Wlazło M, Kierkuś J. Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *J Clin Med.* 2022 Apr 3;11(7):2004.
29. Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD. Novel and Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol.* 2021;12:651415.