

Positionspapier der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) zum zulassungsüberschreitenden Gebrauch von für Erwachsene mit CED zugelassenen Biologika und Signalinhibitoren bei Kindern und Jugendlichen

Position paper of the Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE) on the off-label use of biologics and signal inhibitors in children and adolescents with IBD that have already been approved for adults



Autorinnen/Autoren

Jan Däbritz^{1,2*}, Martin Classen^{3*}, Kathrin Krohn⁴, Andreas Krahl⁵, Stephan Buderus⁶, Elke Lainka⁷, Jan de Laffolie^{8**}, Carsten Posovszky^{9, 10, 11**}

Institute

- 1 Universitätsmedizin Greifswald Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Greifswald, Deutschland
- 2 Kinder- und Jugendklinik, Klinikum Westbrandenburg, Potsdam, Deutschland
- 3 Kindergastroenterologische Praxis M. Schacht, Bremen, Deutschland
- 4 Integriertes Sozialpädiatrisches Zentrum im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland
- 5 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder-Gastroenterologie, Sana Klinikum Offenbach GmbH, Offenbach, Deutschland
- 6 GFO Kliniken Bonn Betriebsstätte St. Marien, Bonn, Deutschland
- 7 Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderklinik II, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland
- 8 Abteilung Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum Giessen Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Giessen, Deutschland
- 9 Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich, Schweiz
- 10 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, University Ulm Medical Centre, Ulm, Deutschland
- 11 Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Schlüsselwörter

Pädiatrie, CED, Off-Label-Therapie

Keywords

pediatrics, IBD, off-label therapy

eingereicht 9.8.2024

akzeptiert nach Revision 7.11.2024

Bibliografie

Z Gastroenterol

DOI 10.1055/a-2474-3104

ISSN 0044-2771

© 2025. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Carsten Posovszky
Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich, Schweiz
carsten.posovszky@kispi.uzh.ch

ZUSAMMENFASSUNG

Die Therapie für Kinder und Jugendliche mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) unterscheidet sich grundsätzlich kaum von denen der erwachsenen Patienten. Derzeit sind jedoch in Deutschland von der stetig steigenden Zahl von Biologika und Signalinhibitoren für Erwachsene nur zwei TNF α -Antikörper für die Behandlung der CED ab dem vollendeten 6. Lebensjahr zugelassen. Damit stehen ein großer Teil der bei Erwachsenen mit CED zugelassenen Medikamente für moderat bis schwer erkrankte Kinder und Jugendliche nicht zur Verfügung. Die geringe Zahl zugelassener Medikamente erschwert auch das Erreichen des prognostisch

* Geteilte Erstautorenschaft.

** Geteilte Letztautorenschaft.

wichtigen Ziels, rasch nach Diagnosestellung eine anhaltende steroidfreie Remission der CED zu erreichen, welche durch Beschwerdefreiheit des Patienten und auch dem objektiveren Ziel der Mukosaheilung charakterisiert ist. Dieses Positionspapier soll die aktuelle Studienlage zur medikamentösen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit CED außerhalb der Alterszulassung darstellen und als Grundlage für den Medizinischen Dienst bei der Begutachtung von Einzelfallanträgen sowie den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, den Kostenträgern, gesundheitspolitischen und sozialgerichtlichen Entscheidungsträgern zur Information und Entscheidungsgrundlage dienen.

ABSTRACT

Therapy for children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease (IBD) is basically no different from that for adult patients. However, of the steadily increasing number of

biologics and signalling inhibitors for adults, only two TNF α antibodies are currently approved in Germany for the treatment of IBD from the age of 6. This means that a large proportion of the drugs authorised for adults with IBD are not available for children and adolescents with moderate to severe disease. The small number of approved drugs also makes it difficult to achieve the prognostically important goal of achieving a sustained remission of IBD soon after diagnosis, which is characterised by the patient being free of symptoms and also the objectifiable goal of mucosa healing. This position paper is intended to present the current study situation on the drug treatment of children and adolescents with IBD outside the age limit and to serve as a basis for information and decision-making for the Medical Service in the assessment of individual case applications as well as for the treating physicians, the cost bearers, health policy and social court decision-makers.

Besonderheiten in der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind schwere, unheilbare Erkrankungen mit einem chronisch-rezidivierenden Verlauf und einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität [1]. Die Erkrankung beginnt bei ca. einem Fünftel der Patienten bereits im Kindes- oder Jugendalter. Sie ist in dieser Altersgruppe gekennzeichnet durch einen ausgedehnteren Befall und eine höhere Entzündungsaktivität als bei betroffenen Erwachsenen [2]. Bei Diagnose haben 87% der Kinder mit MC und 80% der mit CU eine schwere Krankheitsaktivität [3]. Damit gehen auch ein erhöhtes Komplikationsrisiko und eine schlechtere Langzeitprognose einher [4, 5, 6]. Insbesondere bestehen langfristig hohe Risiken für Darmstrikturen, Fisteln und maligne Entartung. Zudem leiden vor allem Kinder und Jugendliche mit chronisch aktiver CED an den negativen Einflüssen der Erkrankung, was zu verzögertem Wachstum und Pubertätsentwicklung, Beeinträchtigung der Schulbildung und sozialen Teilhabe sowie der emotionalen Entwicklung führen kann [7, 8]. Auch psychische Störungen wie zum Beispiel Depression sind mit hoher Krankheitsaktivität assoziiert [9].

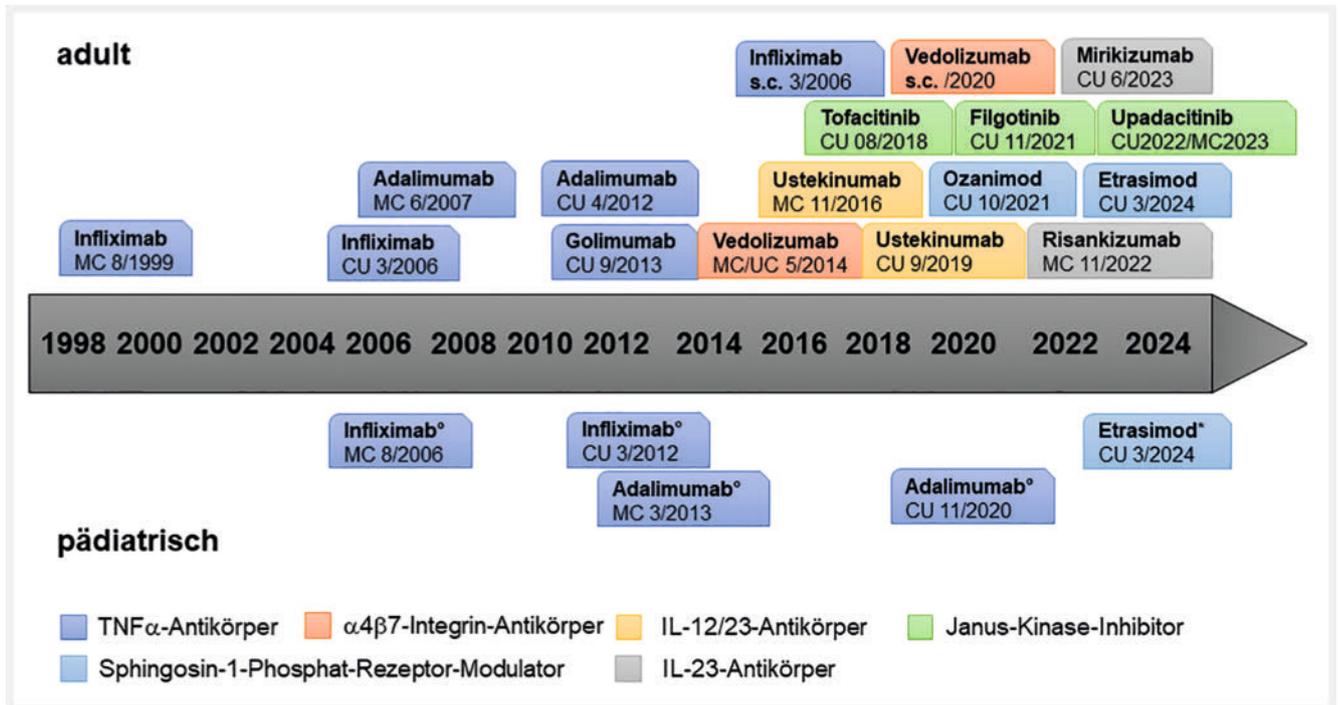
Das Erreichen einer stabilen Remission, möglichst mit kompletter Abheilung der Schleimhautentzündung und einer transmuralen Heilung, hat gerade bei Kindern und Jugendlichen eine hohe Priorität, denn es vermindert Krankheitsfolgen (Fistelbildung, Kleinwuchs), reduziert die Notwendigkeit von chirurgischen Interventionen (inklusive Kolektomie) und verbessert die Prognose [10, 11, 12, 13, 14]. Dies ist mit den aktuell im Vergleich zu Erwachsenen begrenzten Zahl zugelassener Medikamente und Therapieverfahren für einen relevanten Anteil der Betroffenen nicht möglich [15]. Zu vermeiden ist eine längerdauernde Therapie mit Kortikosteroiden, die in dieser Altersgruppe aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen insbeson-

dere für das Wachstum und die Knochendichte obsolet ist und das Risiko von Komplikationen steigert [16].

Die Besonderheiten der medikamentösen Therapien (Wirkungen, Nebenwirkungen, Dosierungsbesonderheiten, Patientenzuverlässigkeit) im Kindes- und Jugendalter (insbesondere vor und während der Pubertät), der Auswirkungen von Krankheit und Therapie auf das Wachstum sowie die psychosoziale Entwicklung müssen berücksichtigt werden [8]. Aus Sicht der Fachgesellschaften sollen deswegen alle Kinder und Jugendlichen mit CED von einer/einem Kinder- und Jugend-Gastroenterologin/en (mit-)betreut werden [17, 18].

Die Therapie für Kinder und Jugendliche mit CED unterscheidet sich grundsätzlich kaum von denen der erwachsenen Patienten, abgesehen von der exklusiven enteralen Ernährungstherapie (EEN) als firstline-Therapie für die Remissionsinduktion bei Morbus Crohn (MC) und die so weit wie mögliche Vermeidung von Kortikosteroiden [19, 20, 21]. Derzeit sind jedoch in Deutschland von der stetig steigenden Zahl von Biologika und Signalinhibitoren für Erwachsene nur zwei TNF α -Antikörper für die Behandlung der CED ab dem vollendeten 6. Lebensjahr zugelassen. Damit stehen ein großer Teil der bei Erwachsenen mit CED zugelassenen Medikamente für moderat bis schwer erkrankte Kinder und Jugendliche nicht zur Verfügung (► **Abb. 1**). Die geringe Zahl zugelassener Medikamente erschwert auch das Erreichen des prognostisch wichtigen Ziels, rasch nach Diagnosestellung eine anhaltende Remission der CED zu erreichen, welche durch Beschwerdefreiheit des Patienten und auch dem objektiveren Ziel der Mukosaheilung charakterisiert ist. Ähnlich wie bei den Patienten, die auf anti-TNF-Therapie ansprechen, könnte bei Therapieversagern auch der Langzeitverlauf durch diese neuen Medikamente gegenüber der konventionellen immunsuppressiven Therapie günstig beeinflusst werden [22, 23, 24].

Für eine relevante Zahl minderjähriger Betroffener reichen die zugelassenen Behandlungsoptionen nicht aus, um eine stabile Remission der Erkrankung ohne Nebenwirkungen der Therapie zu erreichen. So haben 5 Jahre nach Diagnose 30% der MC- und



► **Abb. 1** Chronologische Darstellung der von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zugelassenen Biologika und Signalinhibitoren zur Behandlung von CED bei Erwachsenen (oben) sowie Kindern und Jugendlichen (unten), ^oab 6 Jahren bzw. *ab 16 Jahren. Abkürzungen: MC, Morbus Crohn; CU, Colitis ulcerosa; s. c., subkutane Applikation.

39% der CU-Patienten eine nachweisbare Krankheitsaktivität [3]. Deswegen müssen auch zulassungsüberschreitend Medikamente eingesetzt werden, die bisher nur in der Erwachsenenmedizin zugelassen sind und deren Zulassung für die Indikation CED für das Kindes- und Jugendalter noch aussteht [15]. Bei einem Teil der CED-Medikamente besteht bereits für andere Indikationen (insbesondere rheumatische und dermatologische Erkrankungen) eine Zulassung für die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen [25]. Auch wenn sich die Medikamentendosierung für andere Indikationen nicht direkt auf die CED übertragen lässt, kann eine pharmakologische Sicherheit für diese Altersgruppe abgeleitet werden [26]. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von internationalen Publikationen mit prospektiven und retrospektiven Kohorten- oder Fallstudien mit den neueren Biologika und Signalinhibitoren, die im folgenden Text detailliert dargestellt und zitiert werden [27, 28, 29].

Dieses Positionspapier soll die aktuelle Datenlage zur medikamentösen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit CED außerhalb der Alterszulassung darstellen und als Grundlage für den Medizinischen Dienst (MD) bei der Begutachtung von Einzelfallanträgen sowie den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, den Kostenträgern, gesundheitspolitischen und sozialgerichtlichen Entscheidungsträgern zur Information und Entscheidungsgrundlage dienen.

Off-Label-Gebrauch von Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen

Der Begriff „Off-Label-Use“ oder „Off-Licence-Use“ ist durch den Gesetzgeber in Deutschland nicht klar definiert. Wir beziehen uns hier im Wesentlichen auf den zulassungsüberschreitenden Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der Alterszulassung bzw. Dosierung, der von der Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) definiert wird als „Use of a medicine for an unapproved indication or in an unapproved age group, dosage, or route of administration“ [30, 31, 32]. Dieser ist in der Pädiatrie in allen Bereichen notgedrungen gängige Praxis [33, 34]. Einerseits ist er grundsätzlich legal, aber eine Leistungspflicht durch die Kostenträger besteht nur in engen Grenzen [35]. Zudem erfordert ein Off-Label-Gebrauch eine erweiterte Aufklärung der Patienten. Andererseits kann das Vorenthalten eines Medikamentes, welches zwar „off-label“, aber medizinisch geboten ist, um die Krankheitslast zu vermindern und schwerwiegende Erkrankungskomplikationen zu vermeiden, unter Umständen sogar rechtswidrig sein [36, 37].

Zur Erläuterung sei auch beispielhaft auf andere Bereiche der Pädiatrie hingewiesen: Bis zu 90% der Medikamente in der Neonatologie und Pädiatrischen Intensivmedizin, durchschnittlich 45–60% bei anderen Altersgruppen in der Kinder- und Jugendmedizin und 10–30% in der ambulanten Pädiatrie werden ohne formale Zulassung für diese Altersgruppen angewendet. Besonders betroffen sind Kinder unter 2 Jahren und Kinder mit seltenen Erkrankungen [31, 38]. Es ist jahrelange Praxis, dass im Rahmen der Behandlung von CED (wie auch in anderen Spezialfachbereichen der

Kinder- und Jugendmedizin) Arzneimittel zulassungsüberschreitend eingesetzt werden [39]. Die Einzelfallbegutachtung jedes einzelnen zulassungsüberschreitend verordneten Arzneimittels in der Pädiatrie ist aufwendig und führt häufig zu einer Verzögerung der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit CED. Eine Verzögerung einer notwendigen Therapie verschlechtert aber die Prognose und erhöht das Komplikationsrisiko. Hier ist in der Beurteilung durch den Medizinischen Dienst die Expertise eines Kinder- und Jugendarztes zu fordern, der den oben erwähnten Besonderheiten in der Kinder- und Jugendmedizin Rechnung trägt.

Für die Einzelfallbegutachtung wird in diesen Fällen die Bundessozialgericht (BSG)-Rechtsprechung herangezogen. Ausnahmsweise ist ein Off-Label-Einsatz in engen Grenzen zu Lasten der Kostenträger möglich, wenn „damit eine schwerwiegende lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung behandelt wird, für die keine andere Therapie verfügbar ist und bei der aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann (Bundessozialgericht, Urteil vom 19. März 2002, Az.: B 1 KR 37/00R)“ [35]. Im § 2 Abs. 1a des Sozialgesetzbuches V (SGB V) heißt es seit 01.01.2018: „(1a) Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, können auch eine von Absatz 1 Satz 3 abweichende Leistung beanspruchen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.“ Im SGB V heißt es darüber hinaus in § 35 Abs. 2: „Außerhalb des Anwendungsbereichs des Absatzes 1 haben Versicherte Anspruch auf Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln in klinischen Studien, sofern hierdurch eine therapierelevante Verbesserung der Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten ist, damit verbundene Mehrkosten in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten medizinischen Zusatznutzen stehen, ...“.

Kinder und Jugendliche mit schwerem oder therapieresistentem Krankheitsverlauf erfüllen in vielen Fällen die Kriterien des § 2 Absatz 1a SGB V, sodass ein Off-label-Einsatz von noch nicht zugelassenen Medikamenten konkret zu prüfen ist.

In § 33 der Arzneimittel-Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL) heißt es diesbezüglich [40]: „Eine Krankheit ist schwerwiegend, wenn sie lebensbedrohlich ist oder aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt.“ Dies trifft – wie oben dargestellt – auf schwer verlaufende CED bei Kindern und Jugendlichen regelhaft zu.

Zusätzlich wird vom BSG festgestellt, „...dass die Qualität der wissenschaftlichen Erkenntnisse über den Behandlungserfolg, die für eine zulassungsüberschreitende Pharmakotherapie auf Kosten der GKV nachgewiesen sein muss, während und außerhalb eines arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens regelmäßig gleich ist. Der Schutzbedarf der Patienten, der dem gesamten Arzneimittelrecht zugrunde liegt und – wie dargelegt – in das Leistungsrecht der GKV einstrahlt, unterscheidet sich in beiden Situationen nicht. Für den Schutz der Patienten ist es gleichgültig, ob die erforderlichen Erkenntnisse innerhalb oder außerhalb eines arznei-

mittelrechtlichen Zulassungsverfahrens gewonnen worden sind.“ (BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 1/06 R)

Für die CED bei Kindern und Jugendlichen trifft ebenfalls in vielen Fällen zu, dass die zugelassenen Therapien bereits ausgeschöpft wurden oder im Rahmen fortgesetzter Anwendung von Kortikosteroiden inakzeptable und irreversible Nebenwirkungen drohen und darüber hinaus Off-label-Präparate zur Verfügung stehen, die ihre Wirksamkeit bewiesen haben, sodass eine begründete Aussicht auf Behandlungserfolg besteht.

Darüber hinaus haben multiple Studien bei Kindern und Jugendlichen gezeigt, dass eine CED mit Entzündungsaktivität negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen hat [8, 41, 42]. In Fällen mit dauerhaft nachhaltig beeinträchtigter Lebensqualität, wäre im Sinne des BSG Urteils B 1 KR 37/00R auch ein Off-Label-Medikamentengebrauch zu prüfen.

Off-Label-Gebrauch bei CED

Die Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit von CED-Medikamenten bei Erwachsenen implizieren auch für die Indikation MC bzw. CU im Kindes- und Jugendalter einen Nutzen, wenngleich sie keine Studien in dieser Altersgruppe ersetzen können [15, 26, 43]. Die zeitliche Verzögerung der Zulassung von CED-Medikamenten für das Kindes- und Jugendalter betrug bisher in der Regel 5 bis 9 Jahre [44]. Zum Beispiel wurde Infliximab für die Behandlung von MC 1999 und für CU 2006 für Erwachsene von der EMA zugelassen, während die Zulassungen für Kinder und Jugendliche erst in den Jahren 2006 bzw. 2011 erfolgten (► **Abb. 1**). Bei Vedolizumab besteht auch 10 Jahre nach der Zulassung für Erwachsene mit CED keine Zulassung für das Kindes- und Jugendalter. Die Gründe für die Verzögerung sind vielseitig und liegen u. a. am verzögerten Beginn der klinischen Studien bei Kindern und langsamerer Rekrutierung [44, 45]. Insofern entstehen für die am schwersten betroffene Gruppe von Patienten erhebliche Nachteile durch das schmalere Spektrum zugelassener Medikamente.

Bei einigen Arzneimitteln gibt es bereits Zulassungen für andere, extraintestinale Indikationen im Kindes- und Jugendalter, sodass die Sicherheit der Arzneimittel medizinisch-wissenschaftlich für diese Altersgruppen belegt und die potenziellen Nebenwirkungen bekannt sind.

Therapieempfehlungen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit CED beruhen zwischenzeitlich nicht mehr allein auf klinischen Studien, sondern auch auf Beobachtungs- und Kohortenstudien. Bereits in den aktuellen (nationalen und internationalen) Leitlinien zur Behandlung von MC und CU im Kindes- und Jugendalter finden sich somit zahlreiche Empfehlungen zum zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln [7, 17, 18, 46, 47]. Auch sei darauf hingewiesen, dass in anderen Ländern wie Großbritannien, Israel oder Japan die Zulassung einiger Medikamente (z. B. für Risankizumab) bereits ab 16 Jahren besteht, basierend auf den gleichen Studiendaten wie in der Europäischen Union.

Bei der Wahl der Therapie sollen individuelle Voraussetzungen der Patienten berücksichtigt werden, wie Erkrankungsschwere, Komorbiditäten (bspw. atopische Dermatitis) und Risikofaktoren (bspw. Naivität für Epstein-Barr-Virusinfektion (EBV) insb. bei männlichen Patienten wegen des Risikos für eine hepatospleni-

Steroide	Antientzündlich	Immunmodulatoren	Biologika	Signalinhibitoren	Sonstiges
Prednisolon Methylpredisolon MC und CU oral bzw. intravenös	Mesalazin oral ab 6. Lj.	Azathioprin MC und CU oral	Infliximab MC und CU intravenös ab 6. Lj. (s. c. in der Altersgruppe noch Off-Label)	Tofacitinib CU oral bei JIA und Psoriasis- Arthritis ab 2. Lj.	Ernährungstherapie MC oral
	Mesalazin rektal	6-Mercaptopurin MC und CU oral			
Budesonid oral und rektal	Sulfasalazin oral ab 6. Lj.	Methotrexat MC oral und subkutan bei JIA ab 2. LJ*	Adalimumab MC und CU* subkutan ab 6. Lj. bei JIA ab 2 Lj., bei Plaque Psoriasis ab 4 Lj.	Upadacitinib MC und CU oral	Mutaflor CU (verordnungsfähig nur bei Unverträglichkeit von Mesalazin) oral
Betametason rektal		Ciclosporin A CU oral und intravenös Bei transplantierten Kindern zugelassen*	Tacrolimus CU oral und intravenös Bei transplantierten Kindern zugelassen*	Golimumab CU subkutan Bei polyartikulärer JIA ab 2 Lj.*	Filgotinib CU oral
			Vedolizumab MC und CU intravenös und subkutan	Ozanimod CU oral	Ciprofloxacin MC oral und intravenös bei schweren Infektionen
			Ustekinumab MC und CU Intravenös und subkutan	Etrasimod CU oral ab 16. Lj.	
			Risankizumab MC oral		
			Mirikizumab MC oral		

► **Abb. 2 Übersicht der in der CED-Therapie eingesetzten Arzneimittel mit den zulassungsbedingten Limitationen. Legende.** Grün: für alle Altersgruppen zugelassen; gelb: nur ab einem bestimmten Alter für Indikation CED zugelassen; lila: noch nicht für CED bei Kindern oder Jugendlichen, aber in anderer Indikation zugelassen; rot: noch nicht für CED oder andere Indikation bei Kindern und Jugendliche zugelassen; *Dosierung unterscheidet sich zwischen den Indikationen; Stand Juli 2024. Abkürzungen: MC, Morbus Crohn; CU, Colitis ulcerosa; JIA, juvenile idiopathische Arthritis; Lj., Lebensjahr.

sche Lymphomerkkrankung) [48]. Dieser Faktor ist ein Argument gegen den Einsatz von Azathioprin als Ko-Immunsuppressivum bei Einsatz von Infliximab.

Für die Frage, welches Off-Label-Medikament in erster Linie in Frage kommt, können die Leitlinien herangezogen werden oder Netzwerk-Metanalysen der Erwachsenenendaten [49, 50, 51].

► **Abb. 2** zeigt die in der CED-Therapie eingesetzten Arzneimittel mit den zulassungsbedingten Limitationen für das Alter, die Applikationsform, die Indikation und ihren Zulassungsstatus bei Kindern und Jugendlichen.

Die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) e. V. als die für die Altersgruppe federführende wissenschaftliche Fachgesellschaft in den deutschsprachigen DACH-Ländern befürwortet bei therapieresistenten Fällen ausdrücklich auch den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln (bezogen auf Alter), sofern Studien oder publizierte Fallserien aus der Kinder- und Jugendmedizin eine Besserung nahelegen. Die Indikation zu einem Off-Label-Einsatz dieser Medikamente soll durch in der Behandlung von CED erfahrene Kinder-/Jugend-Gastroenterologinnen und Kinder-/Jugend-Gastroenterologen oder in Zusammenarbeit mit diesen gestellt werden.

Im vorliegenden Dokument wird zusammenfassend auf die Möglichkeiten und Notwendigkeiten einer zulassungsüberschreitenden Behandlung mit Biologika oder Signalinhibitoren („small molecules“) nach Ausschöpfung der zugelassenen Behandlungsoptionen, beim Vorliegen von Kontraindikationen oder aufgrund von Nebenwirkungen dieser eingegangen.

Daten zum zulassungsüberschreitenden Einsatz von Biologika und neuen niedermolekularen Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen mit CED

Im Folgenden soll auf die bis August 2024 vorhandenen Daten zum Einsatz von noch nicht für Kinder und Jugendliche zugelassenen Biologika und neuen niedermolekularen Arzneimitteln eingegangen werden. Wir verweisen bezüglich der Effektivität und den Nebenwirkungen der einzelnen Arzneimittel auf die jeweils zitierten Studien in den Referenzen.

Viele der im weiteren Text erwähnten Biologika und Signalinhibitoren werden im Rahmen von multizentrischen prospektiven

► **Tab. 1** An-/Laufende klinische Phase 3 Studien an Kindern und Jugendlichen mit CED.

Mechanismus	Wirkstoff Hersteller	Morbus Crohn Studie/Studiennr.	Colitis ulcerosa Studie/Studiennr.	Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Studie/Studiennr.	
$\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Antikörper	Vedolizumab Takeda	MLN0002–3025 NCT04779320	MLN0002–3024 NCT04779307	MLN0002–3029 NCT05442567	VedolizumabSC-3003 NCT06100289
IL12/23-Antikörper	Ustekinumab Janssen	UNITI Jr NCT04673357	UNIFI Jr NCT04630028	UNITED NCT05092269	
Anti-IL23-Antikörper	Guselkumab Janssen	MACARONI-23 NCT05923073	QUASAR Jr NCT06260163		
	Risankizumab AbbVie	M16–194 NCT05995353			
	Mirikizumab Eli Lilly	AMAY NCT05509777	SHINE-2 NCT05784246	SHINE-ON NCT04844606	
JAK-Inhibitor	Tofacitinib Pfizer		A3921210 NCT04624230		
JAK1-Inhibitor	Upadacitinib AbbVie		M14–658 NCT05782907		
S1P-R-Modulator	Ozanimod Bristol-Myers Squibb	IM047–023 NCT05470985	IM047–001 NCT05076175		

Quelle: www.ClinicalTrials.gov; abgerufen 24.07.2024

Studien untersucht. ► **Tab. 1** gibt eine Übersicht über klinische Phase 3 Studien in der Pädiatrie.

Morbus Crohn

Golimumab

Golimumab kann in der Behandlung des MC im Kindes- und Jugendalter eingesetzt werden, wenn ein initiales Ansprechen auf Infliximab und/oder Adalimumab bestand und im Verlauf ein pharmakokinetisch bedingter Wirkverlust eintritt, welcher durch Bestimmung von Medikamenten- und Antikörperspiegeln dokumentiert werden sollte.

Dieses Medikament ist nicht geeignet, wenn primär keine Wirksamkeit von Infliximab/Adalimumab bestand.

Golimumab ist ein humaner TNF α -Antikörper, ähnlich wie die zugelassenen Präparate Infliximab oder Adalimumab. Golimumab wurde in einer Studie auch an Jugendlichen mit MC erfolgreich eingesetzt [52, 53].

Ustekinumab

Ustekinumab wirkt auch bei MC Patienten, die kein Therapieansprechen auf TNF α -Antikörper gezeigt haben und eignet sich deshalb als Zweitlinientherapie.

Ustekinumab hat durch die Blockade der Interleukine 12 und 23 einen anderen Wirkmechanismus als die TNF α -Antikörper. Patienten, die nicht auf eine anti-TNF α -Therapie ansprechen, einen Wirkverlust erleiden oder eine Psoriasis-ähnliche Dermatose als Nebenwirkung der TNF α -Antikörper entwickeln, haben eine Chance, durch Ustekinumab eine anhaltende Remission zu erreichen. Ustekinumab zeigte in den klinischen Studien bei Erwachse-

nen mit refraktärem oder moderatem bzw. schwerem aktivem MC eine gute Wirksamkeit und Sicherheit [18, 54, 55]. Ustekinumab ist bereits zur Behandlung der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem 6. Lebensjahr zugelassen.

Es wurde eine große Zahl von Studien bei Kindern und Jugendlichen publiziert, die sowohl Wirksamkeit als auch Sicherheit von Ustekinumab in dieser Altersgruppe belegen [56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]. Insbesondere die Patienten, die TNF α -Antikörper-assoziierte Dermatosen entwickeln, scheinen von der Umstellung auf Ustekinumab besonders zu profitieren [68]. In der großen bevölkerungsbasierten schwedischen Kohorte von Patienten mit MC, die auch Jugendliche beinhaltet, gab es keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede in Bezug auf das Überleben oder die Sicherheit zwischen Patienten, die in der schwedischen Routineversorgung mit Ustekinumab oder TNF α -Antikörpern als biologische Zweitlinientherapie behandelt wurden [69].

Die Ergebnisse einer klinischen Phase-3-Studie für Kinder ab 2 Jahren sind bisher nicht publiziert worden (► **Tab. 1**).

Aktuell wird in der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie (ESPGHAN) der Einsatz von Ustekinumab bei MC bei Kindern und Jugendlichen mit Therapieresistenz gegen TNF α -Antikörper empfohlen [7].

Vedolizumab

Vedolizumab wirkt auch bei Patienten mit MC, die kein Ansprechen auf die Behandlung mit zugelassenen Arzneimitteln (inklusive TNF α -Antikörper) gezeigt haben. Es hat keine systemische immunsuppressive Wirkung, weshalb es auch häufig bei Kombinationsbehandlungen eingesetzt wird.

Vedolizumab ist ein $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Antikörper, der die Einwanderung der Leukozyten in den entzündeten Darm blockiert, also einen anderen Wirkmechanismus als die TNF α -Antikörper oder Ustekinumab hat, die Entzündungssignale blockieren. Er ist seit 2014 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit MC und CU von der EMA zugelassen [70].

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vedolizumab im Kindes- und Jugendalter wird durch Daten aus einer großen Zahl von Studien aus Anwendungsbeobachtungen belegt, die hauptsächlich von Patienten mit anti-TNF α -Therapieversagen stammen. Die klinischen Remissionsraten liegen je nach Studie zwischen 34 und 80% [63, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86]. Zwischenzeitlich werden auch viele Kinder zulassungsüberschreitend in Deutschland nach Einzelfallgenehmigungen mit Vedolizumab behandelt, sodass in CED-Zentren viel Anwendungserfahrung mit dem Wirkstoff besteht.

Es liegen Daten der klinischen Phase-2-Studie vor, bei der Kinder ab 2 Jahren eingeschlossen wurden, die einen proportionalen Anstieg des Medikamentenspiegels in Abhängigkeit der Dosis und keine neuen Sicherheitssignale zeigten [77]. Die Daten der klinischen Phase-3-Studie liegen noch nicht vor (► **Tab. 1**).

Aktuell wird in der ESPGHAN-Leitlinie der Einsatz von Vedolizumab bei Kindern und Jugendlichen mit MC und Therapieresistenz gegen TNF α -Antikörper empfohlen [7].

Da Vedolizumab keine systemische Immunsuppression bewirkt, wird es sehr häufig auch bei sehr schweren Verläufen oder extraintestinalen Manifestationen in Kombination mit anderen Biologika oder Signalinhibitoren eingesetzt [28, 79, 87, 88, 89, 90, 91].

Das Ansprechen von Vedolizumab erfolgt verzögert (voller Wirkungseintritt nach >12 Wochen), sodass eine überbrückende Kombinationstherapie in der Regel erforderlich wird [72, 85, 92, 93].

Risankizumab

Risankizumab ist ein Interleukin-23-Antikörper, der eine Wirkung bei MC im Erwachsenenalter hat und einen besseren Effekt als Ustekinumab [94, 95, 96, 97]. Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen sind in Abstraktform publiziert [98, 99]. Es gibt eine (an-)laufende Phase-3-Studie für Kinder/Jugendliche mit MC (► **Tab. 1**).

In Großbritannien, Israel und Japan wurde eine Zulassung für Jugendliche ab 16 Jahren erteilt, auf Basis derselben Zulassungsdaten, die die EMA mit einer Zulassung ab 18 Jahren bewertet.

Upadacitinib

Der Janus-Kinase-Inhibitor Upadacitinib ist bei schwerem aktivem MC und Versagen einer Biologikatherapie im Kindes- und Jugendalter in ausgewählten Einzelfällen eine Therapieoption.

Upadacitinib ist ein selektiver Janus-Kinase (JAK)-Inhibitor. In klinischen Studien zeigte sich eine gute Wirkung bei der Remissionsinduktion und Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderatem oder schwerem MC [100]. Er ist derzeit der einzige JAK-Inhibitor, der bei MC zugelassen ist. Für Kinder liegen erste Fallserien mit erfolgreicher Behandlung von schwer Erkrankten vor [98, 101].

Zu anderen JAK-Inhibitoren wie Filgotinib und Tofacitinib finden sich keine publizierten Fallserien bei Kindern oder Jugendlichen mit Morbus Crohn.

Colitis ulcerosa

Golimumab

Golimumab kann in der Behandlung der CU im Kindes- und Jugendalter eingesetzt werden, wenn ein initiales Ansprechen auf Infliximab und/oder Adalimumab bestand und im Verlauf ein pharmakokinetisch bedingter Wirkverlust eintritt, welcher durch Bestimmung von Medikamenten- und Antikörperspiegeln dokumentiert werden sollte.

Dieses Medikament ist nicht geeignet, wenn primär keine Wirksamkeit von Infliximab/Adalimumab bestand.

Golimumab ist ein humaner TNF α -Antikörper, ähnlich wie die zugelassenen Präparate Infliximab oder Adalimumab. Golimumab wurde in einer pharmakokinetischen Studie bei 35 Kindern mit mittelschwerer-schwerer CU untersucht. Die Dosierung wurde an die Körperoberfläche angepasst. Von den 60%, welche nach Woche 6 ein klinisches Ansprechen gezeigt haben, erreichten 57% eine Remission und 23% eine Mukosaheilung. Damit ist die Wirksamkeit mindestens so gut wie bei Erwachsenen. Die Spiegelbestimmungen lassen vermuten, dass Kinder <45 kg Körpergewicht eine höhere Dosis benötigen, was aber in weiteren Studien untersucht werden sollte [102, 103, 104, 105].

Ustekinumab

Ustekinumab wird bei CU im Kindes- und Jugendalter bei anhaltender Entzündungsaktivität, bei Therapieversagen gegen andere Biologika oder bei Auftreten einer psoriasisähnlichen Dermatose unter TNF α -Antikörper eingesetzt.

Ustekinumab wurde bei Erwachsenen mit CU erfolgreich eingesetzt [17]. Auch bei betroffenen Kindern und Jugendlichen mit CED sind Studien zur Wirksamkeit publiziert [56, 58, 59, 61, 63, 65, 72, 106, 107, 108, 109, 110, 111], wobei 24% bzw. 46% eine Kortikosteroid-freie Remission nach 8 bis 16 Wochen bzw. einem Jahr erreichten [57]. Insbesondere die Patienten, die TNF α -Antikörper-assoziierte Dermatosen entwickeln, scheinen von der Umstellung auf Ustekinumab zu profitieren [68]. Ustekinumab ist bereits für den Einsatz bei Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem 6. Lebensjahr zugelassen.

Die Ergebnisse einer prospektiven klinischen Phase-3-Studie für Kinder ab 2 Jahren wurde noch nicht publiziert (► **Tab. 1**).

Vedolizumab

Vedolizumab wird bei CU im Kindes- und Jugendalter eingesetzt, wenn eine chronisch aktive Erkrankung besteht oder die CU steroidresistent oder -abhängig ist, sowie nach Versagen einer TNF α -Antikörper-Therapie.

Vedolizumab ist ein $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Antikörper, der die Einwanderung der Leukozyten in den entzündeten Darm blockiert, also einen anderen Wirkmechanismus als die TNF α -Antikörper hat. Erfahrungen im Kindes- und Jugendalter bestehen aufgrund von mehreren Studien, fast alle eingesetzt bei anti-TNF α -Therapieversagen. Die Remissionsraten schwanken je nach Studie zwischen

34 und 80% [27, 63, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 93]. Darunter findet sich auch eine große prospektive multizentrische Studie mit 68 CU Patienten [71]. Es zeigt sich in der Anwendungsbeobachtung ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil wie bei den erwachsenen Patienten. Aufgrund zahlreicher Einzelfallgenehmigungen besteht in den CED-Zentren mittlerweile viel Erfahrung mit der Anwendung und Dosierung von Vedolizumab im Kindes- und Jugendalter. Das Ansprechen von Vedolizumab erfolgt verzögert (s. o.), sodass eine überbrückende Kombinationstherapie in der Regel erforderlich wird [72, 92].

Es liegen Daten der klinischen Phase-2-Studie vor, bei der Kinder ab 2 Jahren eingeschlossen wurden, die einen proportionalen Anstieg des Spiegels in Abhängigkeit der Dosis zeigte und keine neuen Sicherheitssignale zeigte [77]. Die Ergebnisse der klinischen Phase-3-Studie bezüglich der Krankheitsaktivität liegen noch nicht vor [71] (► **Tab. 1**).

Es gibt Hinweise, dass Vedolizumab bei anti-TNF α -naiven pädiatrischen Patienten effektiver wirkt als bei Patienten mit vorheriger anti-TNF α -Exposition [82]. Eine aktuelle Meta-Analyse kommt zu dem Ergebnis, dass Vedolizumab in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen anti-TNF α -naiven CU Patienten im Vergleich zu intravenös verabreichtem Infliximab effektiver wirkt [112]. In ausgewählten Fällen kann deswegen unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren (insbesondere EBV-Naivität und Notwendigkeit einer Ko-Immunsuppression mit Azathioprin) nach Beurteilung durch erfahrene Kindergastroenterolog/innen bei CU ggf. der Einsatz von Vedolizumab auch ohne vorheriges Versagen einer anti-TNF α -Therapie für vorteilhaft befunden werden. Bei Therapie mit Infliximab wird in aller Regel in den ersten 6–12 Monaten eine Ko-Medikation mit einem Immunmodulator empfohlen. Bei Vedolizumab ist dies nicht erforderlich. In der einzigen Head-to-Head-Studie, in der Vedolizumab mit Adalimumab bei CU im Erwachsenenalter verglichen wird, zeigt sich ein besseres Ansprechen auf Vedolizumab [113].

Die Option einer Erstlinientherapie mit Vedolizumab ist aufgrund der fehlenden Zulassung von Vedolizumab im Kindes- und Jugendalter auch 10 Jahre nach der Zulassung für erwachsene Patienten erschwert.

Mirikizumab

Für Mirikizumab, einem Interleukin-23-Antikörper, liegen verschiedene Studiendaten bei Erwachsenen vor [114, 115, 116, 117]; Daten aus der Pädiatrie sind in Abstraktform publiziert [118, 119].

Signalinhibitoren

Janus-Kinase Inhibitoren wie Tofacitinib, Filgotinib und Upadacitinib sowie Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren wie Ozanimod und Etrasimod sind bei schwerer aktiver CU und Versagen einer Biologikatherapie im Kindes- und Jugendalter in ausgewählten Einzelfällen eine Therapieoption.

Als Abgrenzung zu den Biologika („große Moleküle“) werden die anderen neuen niedermolekularen Arzneimittel (Signalinhibitoren) als „kleine Moleküle“ (<900 Da) bezeichnet [120].

Tofacitinib, Filgotinib und Upadacitinib blockieren den JAK-Signalweg in der Entzündungskaskade und werden oral verabreicht. Tofacitinib inhibiert JAK 1, 2 und 3 während Filgotinib und Upadacitinib präferenziell den JAK-1-Signalweg hemmen. Sie haben sich bei schweren CU-Manifestationen im Erwachsenenalter als Alternative zu den oben dargestellten Biologika etabliert [17, 100, 121]. Für Tofacitinib besteht bereits eine Zulassung für den Einsatz bei Kindern ab dem 2. Lebensjahr mit aktiver juveniler Arthritis und Psoriasis-Arthritis. Für Tofacitinib gibt es retrospektive Datenauswertung für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit therapieresistenter CU, die daraufhin noch ein Therapieansprechen zeigten [122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129].

Mit Upadacitinib wurde eine Studie bei Kindern und Jugendlichen begonnen (► **Tab. 1**). Eine retrospektive Fallserie zum Einsatz von Upadacitinib mit Jugendlichen mit therapierefraktärer CED ist publiziert [101]. Für Filgotinib konnten keine Publikationen zu Kindern gefunden werden.

Ozanimod und Etrasimod sind oral zu verabreichende Sphingosine-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren, die das Auswandern von Lymphozyten aus lymphatischen Organen beeinflussen.

Die Wirksamkeit von Ozanimod konnte in der Remissionsinduktion und -erhaltung bei Erwachsenen mit MC und CU nachgewiesen werden und wurde für die Therapie der CU zugelassen [130, 131, 132, 133, 134]. Eine Phase-2/3-Studie bei Kindern von 2 bis 18 Jahren mit moderater oder schwerer CU läuft derzeit in den Vereinigten Staaten (► **Tab. 1**). Publikationen zum Einsatz bei Kindern oder Jugendlichen liegen noch nicht vor.

Etrasimod zeigte in klinischen Studien bei CU eine gute Wirksamkeit und Sicherheit [135, 136, 137]. Es wurden auch jugendliche Patienten eingeschlossen, sodass Etrasimod zur Behandlung der CU ab dem 16. Lebensjahr zugelassen ist. Für jüngere Kinder sind keine publizierten Erfahrungen verfügbar.

Kombinationstherapie aus zwei Biologika oder Biologikum plus Signalinhibitor

In besonders schweren Fällen besteht trotz zulassungsüberschreitender Behandlung mit den oben aufgeführten Arzneimitteln als Mono- bzw. Kombinationstherapie mit Cyclosporin A, Thiopurinen oder Methotrexat noch eine erhebliche Entzündungsaktivität, oder es sind aufgrund von extraintestinalen Manifestationen nicht alle betroffenen Organe in anhaltender Remission. In diesen Fällen kann eine Kombinationstherapie von zwei Biologika oder einem Biologikum mit einem Signalinhibitor sinnvoll sein. Dabei werden Medikamente mit sich ergänzenden Wirkmechanismen eingesetzt [28, 79, 88, 89, 90, 91, 122, 129, 138, 139, 140, 141]. Häufig werden dabei Vedolizumab mit anderen Biologika und auch Tofacitinib mit anderen Biologika kombiniert [79, 122, 129].

Derartige Kombinationstherapien können nur in CED-Zentren für Kinder und Jugendliche mit entsprechender Erfahrung eingeleitet werden. Kombinationstherapien mit mehreren Immunsuppressiva erhöhen das Risiko für schwerwiegende Infektionen, sodass ggf. eine *Pneumocystis jirovecii* Prophylaxe erforderlich wäre. Immer muss das Risiko solcher Kombinationen gegen die Option chirurgischer Therapien abgewogen werden.

► **Tab. 2** Publierte Erfahrungen zur Dosierung von Biologika und Signalinhibitoren mit Off-Label-Gebrauch bei Kindern/Jugendlichen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung.

Wirkstoff Mechanismus	Induktionstherapie Dosierung	Erhaltungstherapie Dosierung	Referenzen
Golimumab <i>Anti-TNFα-Antikörper</i>	CU und KG ≥ 45 kg: 200/100/50 mg SC in Woche 0/2/6; CU und KG < 45 kg: 90/45/22,5 mg/m ² KOF SC in Woche 0/2/6	CU und KG ≥ 45 kg: 50 mg SC alle 4 Wochen; CU und KG < 45 kg: 22.5 mg/m ² KOF SC alle 4 Wochen	[102, 103, 104]
Vedolizumab <i>Anti-$\alpha 4\beta 7$-Integrin</i>	KG ≥ 0 kg: 5 mg/kg KG IV (bis zu 300 mg pro Gabe) in Woche 0, 2 und 6; KG < 30 kg: 177 mg/m ² KOF IV in Woche 0, 2 und 6	KG ≥ 30 kg: 5 mg/kg KG IV (maximal 300 mg) in Woche 14 und dann alle (4 –) 8 Wochen; KG < 30 kg: 177 mg/m ² KOF IV in Woche 14 und dann alle (4–) 8 Wochen	[46, 78, 151]
Ustekinumab <i>Anti-IL12/23-Antikörper</i>	6 mg/kg KG intravenös (gerundet auf 130 mg, maximal 520 mg) in Woche 0	90 mg SC (ggf. angepasst an die KOF) zu Woche 8 und anschließend alle (8 –) 12 Wochen	[7, 59, 61, 152]
Risankizumab <i>Anti-IL23-Antikörper</i>	MC: 600 mg IV in Woche 0, 4 und 8	MC: 360 mg SC in Woche 12 und danach alle 8 Wochen (MC)	[99]
Mirikizumab <i>Anti-IL23-Antikörper</i>	CU und KG > 40 kg: 300 mg IV in Woche 0, 4 und 8; CU und KG ≤ 40 kg: 5–10 mg/kg KG IV in Woche 0, 4 und 8		[118]
Tofacitinib <i>JAK-Inhibitor</i>	2 \times 5–10 mg PO täglich für 8 (– 16) Wochen	2 \times 5 (– 10) mg PO täglich	[126, 127, 153]
Upadacitinib <i>JAK1-Inhibitor</i>	1 \times (30 –) 45 mg PO täglich für 8 (– 16) Wochen (CU) bzw. für 12 (– 24) Wochen (MC)	1 \times 15–30 mg PO täglich	[98, 101]

Abkürzungen: KG, Körpergewicht; KOF, Körperoberfläche; MC, Morbus Crohn; CU, Colitis ulcerosa; IV, intravenös; SC, subkutan; PO, per os.

Off-Label-Dosierung

Die Fachinformationen der zugelassenen Medikamente enthalten Dosierungsempfehlungen basierend auf den Zulassungsstudien. Inzwischen gibt es jedoch eine Vielzahl von Studien und Leitlinien, die für die im Kindesalter zugelassenen TNF α -Antikörper höhere Medikamentenspiegel, bei Bedarf höhere Dosierungen und häufigere Gaben als zum Zeitpunkt der Zulassung empfehlen [46, 142, 143, 144]. Durch Anpassung der Dosis und Therapieintervalle kann bei einer Vielzahl von Kindern und Jugendlichen eine Remission erreicht werden, die bei Standarddosierung gemäß Fachinformation nicht zu erreichen wäre. Dosisanpassungen sind bei Kindern sehr häufig notwendig [145, 146, 147, 148, 149]. Insbesondere vor dem Hintergrund der altersbedingt eingeschränkten Zulassung anderer Therapien ist eine Optimierung der Therapie mit TNF α -Antikörper dringend notwendig.

Zusammenfassend ist in der Kinder-/Jugend-Gastroenterologie durch die fehlende Anpassung der Fachinformationen an den aktuellen Stand der Wissenschaft häufig eine Off-Label-Dosierung erforderlich.

Auch für andere Biologika (Vedolizumab und Ustekinumab) gibt es Empfehlungen für Zielspiegel. Die Datenlage ist jedoch nicht so umfangreich wie für die TNF α -Antikörper [58, 77, 81, 86, 106, 150, 151].

Für die noch nicht zugelassenen Biologika und Signalinhibitoren gibt es noch keine Empfehlungen für die Dosierungen bei Kindern und Jugendlichen. Zur Orientierung für den Off-Label-Gebrauch sind in ► **Tab. 2** die in Fallserien und Studien angewendeten bzw. die in Leitlinien empfohlenen Dosierungen aufgeführt.

Zusammenfassung

Obwohl zahlreiche neue Medikamente zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa zugelassen wurden, gibt es weiterhin nur zwei zugelassene fortgeschrittene Behandlungsoptionen (Infliximab und Adalimumab) für Kinder mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Aufgrund der inakzeptablen Verzögerungen bei der Zulassung der neuen Medikamente für die besonders vulnerable Altersgruppe der Kinder und Jugendliche, erhöht sich bei diesen das Komplikationsrisiko und verschlechtert sich die Prognose für diejenigen, die unter den bisher zugelassenen Behandlungsoptionen keine Remission erreichen. Die verfügbaren Daten zum zulassungsüberschreitenden Einsatz neuer Biologika und niedermolekularer Arzneimittel im Kindesalter zeigen, dass diese auch in dieser Altersgruppe bei Patienten mit Therapieversagen sicher und effektiv sind. Darauf basierend wurden entsprechende Behandlungsempfehlungen im Expertenkonsens formuliert.

Checklisten, Aufklärung und Einverständnis

Die Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) e. V. stellt ihren Mitgliedern intern Checklisten, Aufklärungsbögen und Einverständniserklärungen zur Verfügung, damit die Eltern vor dem Off-Label-Gebrauch von Biologika und Signalinhibitoren entsprechend informiert werden können und eine schriftliche Einwilligung eingeholt werden kann.

Interessenkonflikt

J. D. war Berater/Gutachter für die AbbVie Deutschland GmbH, Nestlé Deutschland AG, Shire/Takeda Deutschland GmbH, Amgen Deutschland GmbH, Bayer Vital GmbH, Pharmacosmos GmbH, Mylan Deutschland GmbH, Hexal AG und die Humana GmbH. Er erhielt weitere Zuwendungen für Vortragstätigkeiten und/oder Reisekosten von der AbbVie Deutschland GmbH, Nestlé Deutschland AG, Shire/Takeda Deutschland GmbH, Danone Deutschland GmbH, Humana GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, MedLearning AG, Ferring Arzneimittel GmbH, GlaxoSmithKline-Stiftung sowie vom Kompetenznetz Darmerkrankungen e. V. Er erhielt Gelder zur Auftragsforschung von der Centogene GmbH und Campro Scientific GmbH. Er ist ehrenamtlich als Beiratsmitglied für die Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e. V. tätig. M. C. war Berater für die Hipp AG und arbeitete in wissenschaftlichen Beiräten der Danone GmbH, Sanofi und Bayer vital und erhielt hierfür Zuwendungen. Er erhielt Honorare und Reisekostenerstattungen für Vortrags-/Schulungstätigkeiten von Kompetenznetz Darmerkrankungen, Falk Foundation, Vertex, Infectopharm, Hipp, Nutricia. Er ist ehrenamtlich als Beiratsmitglied für die Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e. V. tätig. K.K. hat keine Interessenkonflikte. Sie ist ehrenamtlich im Beirat der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) e. V. tätig. A.K. war Berater bei Sanofi Deutschland und Hexal Deutschland. Er erhielt Vortragshonorare von Takeda Deutschland und Falk Pharma Deutschland. Er ist ehrenamtlich im Beirat der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) e. V. tätig. S.B. war Berater für Danone (Milupa) GmbH und Infectopharm. Er erhielt Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von Danone GmbH, Hipp AG, Infectopharm, Nestlé NNI. Er ist ehrenamtlich als Beiratsmitglied für die Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e. V. tätig. E.L. war im Advisory Board bei Ypsen und Mirum. Sie erhielt Vortragshonorar und Reisekostenerstattungen von Mirum. Sie ist ehrenamtlich Schatzmeisterin der GPGE. J.dLF. war Berater bei Sanofi Deutschland, Danone Deutschland, Takeda Deutschland GmbH, Mirium Deutschland. Er erhielt Forschungsförderung für das CEDATA GPGE Register durch Abbvie Deutschland GmbH, Takeda Deutschland GmbH und Sanofie Deutschland. J.dLF. erhielt Vortragshonorar von Sanofi Deutschland, Takeda Deutschland GmbH und Mirum. Er ist ehrenamtlich als Beiratsmitglied für die Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e. V. tätig. C.P. war Berater/Gutachter für die Nestlé Health Science GmbH Deutschland und Danone Schweiz AG. Er arbeitete in wissenschaftlichen Beiräten der Shire Austria und der Shire Deutschland GmbH, Takeda (Schweiz), Sanofi-Aventis (Schweiz) und Nutricia Milupa mit und erhielt hierfür Zuwendungen. Er erhält Projektförderungen von der Shire Deutschland GmbH und der Fresucare AG (Schweiz). C.P. erhielt Honorare für Vortrags-/Schulungstätigkeiten für AbbVie Deutschland GmbH, Nutricia GmbH, Nutricia Milupa SA (Schweiz), Takeda (Europa, Schweiz, Australien), Gebro Pharma GmbH (Österreich), Publicare AG (Schweiz), FomF GmbH (Schweiz), Danone Deutschland und Nestlé Deutschland AG. Er ist ehrenamtlich als Beiratsmitglied für die Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e. V. tätig und 1. Vorsitzender der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) e. V..

Literatur

- [1] Caes L, Chambers CT, Otley A et al. Pain and quality of life in youth with inflammatory bowel disease: the role of parent and youth perspectives on family functioning. *PAIN Rep* 2019; 4: e715. doi:10.1097/PR9.0000000000000715
- [2] Däbritz J, Gerner P, Enninger A et al. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arzteblatt Int* 2017; 114: 331–338. doi:10.3238/arztebl.2017.0331
- [3] Wewer MD, Jansson S, Malham M et al. Disease Activity Patterns of Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Danish Nationwide Cohort Study (1996–2018). *J Crohns Colitis* 2024; 18: 246–255. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad144
- [4] Buderus S, Scholz D, Behrens R et al. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bei pädiatrischen Patienten. *Charakt Von Neuer Patienten Aus Dem Regist CEDATA-GPGE Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 121–127
- [5] Atia O, Buchuk R, Lujan R et al. Predictors of Complicated Disease Course in Children and Adults With Ulcerative Colitis: A Nationwide Study From the epi-IIRN. *Inflamm Bowel Dis* 2024; izae094. doi:10.1093/ibd/izae094
- [6] Atia O, Lujan R, Buchuk R et al. Predictors of Complicated Disease Course in Adults and Children With Crohn's Disease: A Nationwide Study from the epi-IIRN. *Inflamm Bowel Dis* 2024; izae014. doi:10.1093/ibd/izae014
- [7] van Rheenen PF, Aloï M, Assa A et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* 2020. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa161
- [8] Krohn K, Pfeifer M, Manzey P et al. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – die biopsychosoziale Realität im Kindes- und Jugendalter. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2020; 63: 839–845. doi:10.1007/s00103-020-03166-z
- [9] Thavamani A, Umapathi KK, Khatana J et al. Burden of Psychiatric Disorders among Pediatric and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Analysis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019; 22: 527–535. doi:10.5223/pghn.2019.22.6.527
- [10] Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 831–842. doi:10.1111/apt.15685
- [11] Ley D, Leroyer A, Dupont C 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. doi:10.1016/j.cgh.2022.01.051
- [12] Ley D, Leroyer A, Dupont C et al. New Therapeutic Strategies Are Associated With a Significant Decrease in Colectomy Rate in Pediatric Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 2023. doi:10.14309/ajg.0000000000002316
- [13] Bethell GS, Ashton JJ, Adams S et al. The Influence of the Introduction of Biologic Agents on Surgical Intervention in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75: 308–312. doi:10.1097/MPG.0000000000003510
- [14] Claßen M, De Laffolie J, Claßen M et al. Significant advantages for first line treatment with TNF-alpha inhibitors in pediatric patients with inflammatory bowel disease – Data from the multicenter CEDATA-GPGE registry study. *Front Pediatr* 2022; 10: 903677. doi:10.3389/fped.2022.903677
- [15] Croft NM, De Ridder L, Griffiths AM et al. Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Multi-Stakeholder Perspective to Improve Development of Drugs for Children and Adolescents. *J Crohns Colitis* 2023; 17: 249–258. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac135
- [16] Brückner A, Werkstetter KJ, de Laffolie J et al. Incidence and Risk Factors for Perianal Disease in Pediatric Crohn Disease Patients Followed in CEDATA-GPGE Registry: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 73–78. doi:10.1097/MPG.0000000000001649
- [17] Kucharzik T, Dignass A, Atreya R et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1) – Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021–009. *Z Für Gastroenterol* 2023; 61: 1046–1134. doi:10.1055/a-2060-0935
- [18] Sturm A, Atreya R, Bettenworth D et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – August 2021 – AWMF-Registernummer: 021–004. *Z Für Gastroenterol* 2022; 60: 332–418. doi:10.1055/a-1713-3941

- [19] Adamji M, Day AS. An overview of the role of exclusive enteral nutrition for complicated Crohn's disease. *Intest Res* 2019; 17: 171–176. doi:10.5217/ir.2018.00079
- [20] Ashton JJ, Gavin J, Beattie RM. Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. *Clin Nutr* 2019; 38: 80–89. doi:10.1016/j.clnu.2018.01.020
- [21] Kang Y, Park S, Kim S et al. Therapeutic Efficacy of Exclusive Enteral Nutrition with Specific Polymeric Diet in Pediatric Crohn's Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019; 22: 72. doi:10.5223/pghn.2019.22.1.72
- [22] Klomberg RCW, Van Der Wal HC, Aardoom MA et al. Improved Clinical Outcomes With Early Anti-Tumour Necrosis Factor Alpha Therapy in Children With Newly Diagnosed Crohn's Disease: Real-world Data from the International Prospective PIBD-SETQuality Inception Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2024; 18: 738–750. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad197
- [23] Geem D, Hercules D, Pelia RS et al. Progression of Pediatric Crohn's Disease Is Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Timing and Body Mass Index Z-Score Normalization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22: 368–376.e4. doi:10.1016/j.cgh.2023.08.042
- [24] De Laffolie J, Zimmer KP, Sohrabi K et al. Early Immunosuppression in Children and Adolescents With Crohn's Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2021. doi:10.3238/arztebl.m2021.0214
- [25] Haas JP, Minden K. Langfristentwicklungen in der Kinder- und Jugendrheumatologie. *Kompass Autoimmun* 2023; 5: 3–12. doi:10.1159/000529041
- [26] Mulberg AE, Conklin LS, Croft NM et al. Pediatric Extrapolation of Adult Efficacy to Children Is Critical for Efficient and Successful Drug Development. *Gastroenterology* 2022; 163: 77–83. doi:10.1053/j.gastro.2022.03.018
- [27] 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. doi:10.3390/children10040634
- [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; 11: 2004. doi:10.3390/jcm111072004
- [29] Conrad MA, Kelsen JR. The Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Biologic Therapies. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22: 36. doi:10.1007/s11894-020-00773-3
- [30] Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 2615–2625. doi:10.1111/bcp.13394
- [31] European medicines agency. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe
- [32] European Medicines Agency. Off-label use. 2024
- [33] Male C, Neubert A, Grytli H et al. Evidenzbasierte Off-label-Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen: Internationales Konsortium von Kinderformularien als Grundlage für die bestverfügbare Evidenz. *Monatsschr Kinderheilkd* 2022; 170: 207–216. doi:10.1007/s00112-022-01418-7
- [34] Bauer ML. Empfehlungen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use in Deutschland – Dissertation Uni Bonn. 2019
- [35] Gemeinsamer Bundesausschuss. GBA-Stellungnahme zum off label use von Medikamenten
- [36] OLG Köln. OLG Köln 30.05.1990 27 U 169891
- [37] OLG Dresden. OLG Dresden, 15.05.2018, 4 U 248/16
- [38] Toma M, Felisi M, Bonifazi D et al. Paediatric Medicines in Europe: The Paediatric Regulation-Is It Time for Reform? *Front Med* 2021; 8: 593281. doi:10.3389/fmed.2021.593281
- [39] Klein A, Horneff G. Off-Label-Behandlung in der Kinderreumatologie. *Arthritis Rheuma* 2023; 43: 411–417. doi:10.1055/a-2203-1857
- [40] Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung – AM-RL (Fassung vom 02.07.2024)
- [41] Knowles SR, Graff LA, Wilding H et al. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses—Part I. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 742–751. doi:10.1093/ibd/izx100
- [42] Knowles SR, Keefer L, Wilding H et al. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses—Part II. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 966–976. doi:10.1093/ibd/izy015
- [43] Stallmach A, Atreya R, Grunert PC et al. Treatment strategies in inflammatory bowel diseases. *Dtsch Arztebl Int* 2023. doi:10.3238/arztebl.m2023.0142
- [44] Hyams JS, Russell RK. The State of Clinical Trials in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2023; 52: 589–597. doi:10.1016/j.gtc.2023.05.008
- [45] Breton J, Kastl A, Conrad MA et al. Positioning Biologic Therapies in the Management of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 16: 400–414
- [46] Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 1. doi:10.1097/MPG.0000000000002035
- [47] Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis; An Evidence-based Consensus Guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 1. doi:10.1097/MPG.0000000000002036
- [48] Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis* 2014; 8: 31–44. doi:10.1016/j.crohns.2013.04.006
- [49] Barberio B, Gracie DJ, Black CJ et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2023; 72: 264–274. doi:10.1136/gutjnl-2022-328052
- [50] Burr NE, Gracie DJ, Black CJ et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2022; 71: 1976–1987. doi:10.1136/gutjnl-2021-326390
- [51] Attaubi M, Steenholdt C, Poulsen A et al. Network meta-analysis: Comparative onset of early effect of biologics and small molecules in moderately to severely active luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2024; 60: 124–143. doi:10.1111/apt.18110
- [52] Pichler J, Memaran N, Huber WD et al. Golimumab in adolescents with Crohn's disease refractory to previous tumour necrosis factor antibody. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2021; 110: 661–667. doi:10.1111/apa.15522
- [53] Merras-Salmio L, Kolho K. Golimumab Therapy in Six Patients With Severe Pediatric Onset Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 344–347. doi:10.1097/MPG.0000000000001165
- [54] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–1960. doi:10.1056/NEJMoa1602773
- [55] Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519–1528. doi:10.1056/NEJMoa1203572
- [56] Dayan JR, Dolinger M, Benkov K et al. Real World Experience With Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69: 61–67. doi:10.1097/MPG.0000000000002362
- [57] Fang S, Zhang S, Zhang C et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab for Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Pediatr Drugs* 2023; 25: 499–513. doi:10.1007/s40272-023-00586-7

- [58] Yerushalmy-Feler A, Pujol-Muncunill G, Martin-de-Carpi J et al. Safety and Potential Efficacy of Escalating Dose of Ustekinumab in Pediatric Crohn Disease (the Speed-up Study): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75: 717–723. doi:10.1097/MPG.0000000000003608
- [59] Kouksi M, Martinez-Vinson C, Pigneur B et al. Ustekinumab Use in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A French Multicenter Study From the Pediatric GETAID. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76: 763–770. doi:10.1097/MPG.0000000000003758
- [60] Turner D, Rosh JR, Cohen SA et al. Ustekinumab in paediatric patients with moderately to severely active Crohn's disease: UniStar study long-term extension results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024. doi:10.1002/jpn3.12252
- [61] Pujol-Muncunill G, Navas-López VM, Ledder O 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. doi:10.1007/s00431-024-05588-2
- [62] Sedano R, Guizzetti L, McDonald C et al. Clinical, Endoscopic, and Radiological Effectiveness of Ustekinumab in Bio-naïve Versus Bio-experienced Patients With Crohn's Disease: Real-world Experience From a Large Canadian Center. *Inflamm Bowel Dis* 2023; 29: 866–874. doi:10.1093/ibd/izac149
- [63] Auth MKH, Ashton JJ, Jones KDJ et al. Variation in access and prescription of vedolizumab and ustekinumab in paediatric patients with inflammatory bowel disease: a UK-wide study. *Arch Dis Child* 2023; 108: 994–998. doi:10.1136/archdischild-2022-325236
- [64] Chavannes M, Martinez-Vinson C, Hart L et al. Management of Paediatric Patients With Medically Refractory Crohn's Disease Using Ustekinumab: A Multi-Centred Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 578–584. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy206
- [65] Fang S, Zhang S, Zhang C et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab for Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Pediatr Drugs* 2023; 25: 499–513. doi:10.1007/s40272-023-00586-7
- [66] Rosh JR, Turner D, Griffiths A 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; 15: 1931–1942. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab089
- [67] Takeuchi I, Arai K, Kyodo R et al. Ustekinumab for children and adolescents with inflammatory bowel disease at a tertiary children's hospital in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 125–130. doi:10.1111/jgh.15128
- [68] Dolinger MT, Rolfes P, Spencer E et al. Outcomes of Children with Inflammatory Bowel Disease who Develop Anti-tumour Necrosis Factor-induced Skin Reactions. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 1420–1427. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac055
- [69] Eriksson C, Söderling J, Karlqvist S et al. Ustekinumab Versus Anti-tumour Necrosis Factor Alpha Agents as Second-Line Biologics in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2023; 68: 3119–3128. doi:10.1007/s10620-023-07897-2
- [70] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–721. doi:10.1056/NEJMoa1215739
- [71] Atia O, Shavit-Brunschwig Z, Mould DR et al. Outcomes, dosing, and predictors of vedolizumab treatment in children with inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8: 31–42. doi:10.1016/S2468-1253(22)00307-7
- [72] Fang S, Song Y, Zhang C et al. Efficacy and safety of vedolizumab for pediatrics with inflammatory bowel disease: a systematic review. *BMC Pediatr* 2022; 22: 175. doi:10.1186/s12887-022-03229-x
- [73] Garcia-Romero R, Martinez de Zabarte Fernandez JM, Pujol-Muncunill G et al. Safety and effectiveness of vedolizumab in paediatric patients with inflammatory bowel disease: an observational multicentre Spanish study. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 3029–3038. doi:10.1007/s00431-021-04063-6
- [74] Hajjat TM, Mosha M, Whaley KG et al. Vedolizumab Experience in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Observational Study. *Crohns Colitis* 2021; 3: otab039. doi:10.1093/crocol/otab039
- [75] Attaubi M, Madsen GR, Bendtsen F et al. Vedolizumab as the first line of biologic therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease – a systematic review with meta-analysis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2022; 54: 1168–1178. doi:10.1016/j.dld.2021.11.014
- [76] Patel H, Karam L, Keller Mayer R. A Single-Center Study of Long-Term Effectiveness of Vedolizumab in Anti-TNF Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *JPGN Rep* 2023; 4: e276. doi:10.1097/PG9.0000000000000276
- [77] Hyams JS, Turner D, Cohen SA 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 Crohns Colitis* 2022; 16: 1243–1254. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac036
- [78] Ledder O, Assa A, Levine A 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; 11: 1230–1237. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx082
- [79] Howard G, Weiner D, Bar-or I et al. Dual biologic therapy with Vedolizumab and Ustekinumab for refractory Crohn's disease in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022; 34: 372–374. doi:10.1097/MEG.0000000000002203
- [80] Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC et al. Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2425–2431. doi:10.1097/MIB.0000000000000918
- [81] Colman RJ, Mizuno T, Fukushima 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. doi:10.1111/apt.17277
- [82] Jossen J, Kiernan BD, Pittman N et al. Anti-tumor Necrosis Factor-alpha Exposure Impacts Vedolizumab Mucosal Healing Rates in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 304–309. doi:10.1097/MPG.0000000000002556
- [83] Schneider AM, Weghuber D, Hetzer B et al. Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 140. doi:10.1186/s12876-018-0868-x
- [84] Shah P, McDonald D. Vedolizumab: An Emerging Treatment Option for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2021; 26: 795–801. doi:10.5863/1551-6776-26.8.795
- [85] Singh N, Rabizadeh S, Jossen J et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2121–2126. doi:10.1097/MIB.0000000000000865
- [86] Aardoom MA, Jongsma MME, De Vries A et al. Vedolizumab Trough Levels in Children With Anti-Tumor Necrosis Factor Refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 71: 501–507. doi:10.1097/MPG.0000000000002833
- [87] Yerushalmy-Feler A, Olbjorn C, Kolho KL et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy in Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease (DOUBLE-PIBD): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis* 2023; izad064. doi:10.1093/ibd/izad064
- [88] Kellar A, Dolinger MT, Spencer EA et al. Real-World Outcomes of Dual Advanced Therapy in Children and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2024; 69: 1826–1833. doi:10.1007/s10620-024-08379-9
- [89] Wlazlo M, Meglicka M, Wiernicka A et al. Combination biologic therapy in pediatric inflammatory bowel disease: Safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024; 79: 54–61. doi:10.1002/jpn3.12179

- [90] Penagini F, Lonoce L, Abbattista L et al. Dual biological therapy and small molecules in pediatric inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res* 2023; 196: 106935. doi:10.1016/j.phrs.2023.106935
- [91] Yerushalmy-Feler A, Olbjorn C, Kolho KL et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy in Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease (DOUBLE-PIBD): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis* 2024; 30: 159–166. doi:10.1093/ibd/izad064
- [92] Hamel B, Wu M, Hamel EO et al. Outcome of tacrolimus and vedolizumab after corticosteroid and anti-TNF failure in paediatric severe colitis. *BMJ Open Gastroenterol* 2018; 5: e000195. doi:10.1136/bmjgast-2017-000195
- [93] Yokoyama K, Yamamoto Y, Nambu R et al. Safety and efficacy of vedolizumab in pediatric patients with ulcerative colitis: multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2023; 38: 1107–1115. doi:10.1111/jgh.16246
- [94] Colombel JF, Schreiber S, D'Haens G et al. Risankizumab Induction Therapy Achieves Early Symptom Improvements That Are Associated With Future Clinical and Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease: Post Hoc Analysis of the ADVANCE, MOTIVATE, and FORTIFY Phase 3 Studies. *J Crohns Colitis* 2024; 18: 818–827. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad206
- [95] Ferrante M, Irving PM, Abreu MT et al. Maintenance Risankizumab Sustains Induction Response in Patients with Crohn's Disease in a Randomized Phase 3 Trial. *J Crohns Colitis* 2024; 18: 416–423. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad168
- [96] Lusetti F, D'Amico F, Allocca M et al. Positioning risankizumab in the treatment algorithm of moderate-to-severe Crohn's disease. *Immunotherapy* 2024. doi:10.2217/imt-2023-0219
- [97] Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2024; 391: 213–223. doi:10.1056/NEJMoa2314585
- [98] Kontaki E, Merchant A, Gaynor E et al. Efficacy and safety of Upadacitinib in moderate to severe paediatric Crohn's disease and ulcerative colitis in a tertiary Paediatric IBD (PIBD) centre – A case series Abstract P494. *J Crohns Colitis* 2024; 18: i986
- [99] Spencer E, Stein R, Shalem T et al. Assa. Efficacy and safety of risankizumab in children with Crohn's disease: A preliminary report – Abstract 775; ECCO. *J Crohn Colitis* 2024; 18: i1436
- [100] Loftus EV, Panés J, Lacerda AP et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 1966–1980. doi:10.1056/NEJMoa2212728
- [101] Spencer EA, Bergstein S, Dolinger M et al. Single-center Experience With Upadacitinib for Adolescents With Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2023; izad300. doi:10.1093/ibd/izad300
- [102] Hyams JS, O'Brien CD, Padgett L et al. Maintenance Golimumab Treatment in Pediatric UC Patients With Moderately to Severely Active UC: PURSUIT PEDS PK Long-Term Study Results. *Crohns Colitis* 360 2020; 2: otaa063. doi:10.1093/crocol/otaa063
- [103] Hyams JS, Chan D, Adedokun OJ et al. Subcutaneous Golimumab in Pediatric Ulcerative Colitis: Pharmacokinetics and Clinical Benefit. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 2227–2237. doi:10.1097/MIB.0000000000001262
- [104] Tokita K, Shimizu H, Takeuchi I et al. Long-Term Efficacy and Safety of Golimumab for Ulcerative Colitis in a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center in Japan. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2022; 25: 461. doi:10.5223/pghn.2022.25.6.461
- [105] Xu Y, Adedokun OJ, Chan D et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Modeling Analyses of Golimumab in Children With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *J Clin Pharmacol* 2019; 59: 590–604. doi:10.1002/jcph.1353
- [106] Barré A, Colombel J-F, Ungaro R. Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 896–905. doi:10.1111/apt.14550
- [107] Cohen S, Rolandsdotter H, Kolho KL et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Pediatric Ulcerative Colitis: A Multi-center Retrospective Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Paediatr Drugs* 2024. doi:10.1007/s40272-024-00631-z
- [108] Rehman R, Riaz MS, Esharif D et al. Ustekinumab for anti-tumor necrosis factor refractory pediatric ulcerative colitis: a promising approach towards endoscopic healing. *Intest Res* 2024. doi:10.5217/ir.2023.00091
- [109] Dhaliwal J, McKay HE, Deslandres C et al. One-year outcomes with ustekinumab therapy in infliximab-refractory paediatric ulcerative colitis: a multicentre prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 1300–1308. doi:10.1111/apt.16388
- [110] Patel PV, Zhang A, Bhasuran B et al. Real-world effectiveness of ustekinumab and vedolizumab in TNF-exposed pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024; 78: 1126–1134. doi:10.1002/jpn3.12169
- [111] Dayan JR, Dolinger M, Benkov K et al. Real World Experience With Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69: 61–67. doi:10.1097/MPG.0000000000002362
- [112] Peyrin-Biroulet L, Arkkila P, Armuzzi A et al. Comparative efficacy and safety of subcutaneous infliximab and vedolizumab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis included in randomised controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2024; 24: 121. doi:10.1186/s12876-024-03163-5
- [113] Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1215–1226. doi:10.1056/NEJMoa1905725
- [114] Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Kierkus J et al. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2022; 162: 495–508. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.050
- [115] D'Haens G, Higgins PDR, Peyrin-Biroulet L et al. Extended Induction and Prognostic Indicators of Response in Patients Treated with Mirikizumab with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis in the LUCENT Trials. *Inflamm Bowel Dis* 2024; izae004. doi:10.1093/ibd/izae004
- [116] Danese S, Dignass A, Matsuoka K et al. Early and Sustained Symptom Control with Mirikizumab in Patients with Ulcerative Colitis in the Phase 3 LUCENT Program. *J Crohns Colitis* 2024; jjae088. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae088
- [117] Sands BE, D'Haens G, Clemow DB et al. Two-Year Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Ulcerative Colitis: Results From the LUCENT-3 Open-Label Extension Study. *Inflamm Bowel Dis* 2024; izae024. doi:10.1093/ibd/izae024
- [118] Kaplan J, Bousvaros A, Turner D et al. 781 PK. Efficacy and safety of Mirikizumab as induction therapy in pediatric patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the phase 2 SHINE-1 study. *Gastroenterology* 2023; 164: S–169. doi:10.1016/S0016-5085(23)01365-3
- [119] Dubinsky M, Kaplan J, Bousvaros A et al. Efficacy and safety of Mirikizumab therapy in pediatric patients with moderate to severe ulcerative colitis: Results from the phase 2 SHINE-1 study. 2024
- [120] Solitano V, Vuuyuru SK, MacDonald JK et al. Efficacy and Safety of Advanced Oral Small Molecules for Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis* 2023; 17: 1800–1816. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad100
- [121] Pantavou K, Yiallourou AI, Piovani D et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. *United Eur Gastroenterol J* 2019; 7: 1285–1303. doi:10.1177/2050640619883566
- [122] Yerushalmy-Feler A, Olbjorn C, Kolho KL et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy in Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease (DOUBLE-PIBD): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto

- Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis* 2023; izad064. doi:10.1093/ibd/izad064
- [123] Alajmi R, Alabdulhadi M, Alali AA et al. Tofacitinib for a Child with Refractory Steroid-Dependent Ulcerative Colitis: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep* 2021; 22. doi:10.12659/AJCR.934460
- [124] Constant BD, Baldassano R, Kirsch J et al. Tofacitinib Salvage Therapy for Children Hospitalized for Corticosteroid- and Biologic-Refractory Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75: 724–730. doi:10.1097/MPG.0000000000003616
- [125] Moore H, Dubes L, Fusillo S et al. Tofacitinib Therapy in Children and Young Adults With Pediatric-onset Medically Refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 73: e57–e62. doi:10.1097/MPG.0000000000003190
- [126] Ryan N, Cooper S, Dominik A et al. Outcomes of Tofacitinib Use in an Irish Pediatric Cohort. *JPGN Rep* 2023; 4: e332. doi:10.1097/PG9.0000000000000332
- [127] Ledder O, Dolinger M, Dubinsky MC et al. Tofacitinib in Pediatric Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Experience. *Inflamm Bowel Dis* 2024; izae112. doi:10.1093/ibd/izae112
- [128] Costaguta GA, Girard C, Groleau V et al. The Role of Tofacitinib in the Treatment of Acute Severe Colitis in Children. *J Can Assoc Gastroenterol* 2024; 7: 196–203. doi:10.1093/jcag/gwad042
- [129] Dolinger MT, Spencer EA, Lai J et al. Dual Biologic and Small Molecule Therapy for the Treatment of Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 1210–1214. doi:10.1093/ibd/izaa277
- [130] Sandborn WJ, Feagan BG, D’Haens G et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2021; 385: 1280–1291. doi:10.1056/NEJMoa2033617
- [131] Bencardino S, D’Amico F, Faggiani I et al. Efficacy and Safety of S1P1 Receptor Modulator Drugs for Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *J Clin Med* 2023; 12: 5014. doi:10.3390/jcm12155014
- [132] Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S et al. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn’s disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 819–828. doi:10.1016/S2468-1253(20)30188-6
- [133] Sands BE, D’Haens G, Panaccione R et al. Ozanimod in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis Naïve to Advanced Therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2024. doi:10.1016/j.cgh.2024.03.042
- [134] Sands BE, Schreiber S, Blumenstein I et al. Clinician’s Guide to Using Ozanimod for the Treatment of Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2023; 17: 2012–2025. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad112
- [135] Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Sands BE et al. Efficacy and Safety of Etrasimod in Patients with Moderately to Severely Active Isolated Proctitis: Results From the Phase 3 ELEVATE UC Clinical Programme. *J Crohns Colitis* 2024; jjae038. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae038
- [136] Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *The Lancet* 2023; 401: 1159–1171. doi:10.1016/S0140-6736(23)00061-2
- [137] Yarur AJ, Chiorean MV, Panés J et al. Achievement of Clinical, Endoscopic, and Histological Outcomes in Patients with Ulcerative Colitis Treated with Etrasimod, and Association with Faecal Calprotectin and C-reactive Protein: Results From the Phase 2 OASIS Trial. *J Crohns Colitis* 2024; 18: 885–894. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae007
- [138] Balderramo D. Role of the combination of biologics and/or small molecules in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 6743–6751. doi:10.3748/wjg.v28.i47.6743
- [139] Geem D, Kugathasan S. It Takes Two to Make It Right: Dual Biologic and Small Molecule Therapy for Treatment-Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 1361–1362. doi:10.1093/ibd/izaa279
- [140] Gallagher J, Rosh JR, Sahn B. The Future of Advanced Therapies for Pediatric Crohn’s Disease. *Pediatr Drugs* 2023; 25: 621–633. doi:10.1007/s40272-023-00590-x
- [141] Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A et al. Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. *Children* 2022; 10: 11. doi:10.3390/children10010011
- [142] van Rheenen H, van Rheenen PF. Long-Term Efficacy of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pediatric Luminal Crohn’s Disease: A Systematic Review of Real-World Evidence Studies. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020; 23: 121. doi:10.5223/pghn.2020.23.2.121
- [143] Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis; An Evidence-based Consensus Guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 1. doi:10.1097/MPG.0000000000002036
- [144] Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 2014–2025. doi:10.14309/ajg.0000000000001396
- [145] Jongsma MME, Winter DA, Huynh HQ et al. Infliximab in young paediatric IBD patients: it is all about the dosing. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 1935–1944. doi:10.1007/s00431-020-03750-0
- [146] Assa A, Matar M, Turner D et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn’s Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology* 2019; 157: 985–996.e2. doi:10.1053/j.gastro.2019.06.003
- [147] Rinawi F, Ricciuto A, Church PC et al. Association of Early Postinduction Adalimumab Exposure With Subsequent Clinical and Biomarker Remission in Children with Crohn’s Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 1079–1087. doi:10.1093/ibd/izaa247
- [148] Kantasiripitak W, Wicha SG, Thomas D et al. A Model-Based Tool for Guiding Infliximab Induction Dosing to Maximize Long-term Deep Remission in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* 2023; 17: 896–908. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad009
- [149] Lawrence S, Faytrouni F, Harris RE et al. Optimized Infliximab Induction Predicts Better Long-Term Clinical and Biomarker Outcomes Compared to Standard Induction Dosing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75: 601–607. doi:10.1097/MPG.0000000000003587
- [150] 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. doi:10.3390/jcm10061242
- [151] Atia O, Shavit-Brunschwig Z, Mould DR et al. Outcomes, dosing, and predictors of vedolizumab treatment in children with inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8: 31–42. doi:10.1016/S2468-1253(22)00307-7
- [152] Yerushalmy-Feler A, Pujol-Muncunill G, Martin-de-Carpi J et al. Safety and Potential Efficacy of Escalating Dose of Ustekinumab in Pediatric Crohn Disease (the Speed-up Study): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75: 717–723. doi:10.1097/MPG.0000000000003608
- [153] Moore H, Dubes L, Fusillo S et al. Tofacitinib Therapy in Children and Young Adults With Pediatric-onset Medically Refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 73: e57–e62. doi:10.1097/MPG.0000000000003190