

Hvem kan avslutte anti-TNF behandling ved Crohns sykdom og ulcerøs kolitt?

En litteraturstudie

Maria Yacoubian

Profesjonsstudiet medisin
20 studiepoeng

Institutt for klinisk medisin
Det medisinske fakultet

Veileder: Frode Lars Jahnsen



Innhold

Abstract	2
Forord.....	3
Grunnlag for problemstilling.....	4
Innledning.....	5
Definisjoner.....	5
Epidemiologi.....	6
Etiologi og patogenese.....	6
Symptomer og tegn.....	9
Diagnostikk.....	10
Behandling av IBD	10
Metode og materiale.....	12
Litteratursøket.....	12
Eksklusjons- og inklusjonskriterier.....	14
Utførelse av søket	15
Resultater.....	16
Oversikt over valgte artikler	17
Oversikt over originalartikler.....	18
Oversikt over de systematiske oversiktene	21
Seponering av anti-TNF og tilbakefall av sykdom	23
Kombinasjonsterapi/immunmodulatorer	24
Gjenoppta behandling med anti-TNF	26
Oversikt over risikofaktorer for tilbakefall etter seponering av anti-TNF.....	27
Risikofaktorer for tilbakefall etter seponering av anti-TNF.....	30
Diskusjon.....	32
Konklusjon	36
Litteraturliste	37

Abstract

Background: Tumor necrosis factor (TNF) antagonists has been an important milestone in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) for over two decades. These medications generally involve lifelong treatment, as discontinuation of anti-TNF has been associated with an increased risk of relapse compared to continuous monotherapy/combination therapy. In addition, there are concerns regarding immunogenicity and reduced clinical effect when treatment with anti-TNF is re-initiated. Challenging side effects linked to anti-TNF treatment, such as increased risk of malignancy and infections, makes drug-discontinuation preferable among patients in remission.

Aim of the study: This thesis examines available literature regarding the risk of relapse and remission rate after anti-TNF withdrawal, including risk factors associated with relapse and the efficacy of retreatment.

Methods: A systematic search was conducted in Medline, using subject words and text words associated with discontinuation of anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease (IBD) in remission.

Results: The search yielded 457 papers, of which 9 were included for further analysis: Three randomized controlled trials, one prospective cohort study, one retrospective cohort study, one proteomics-based study and three systematic reviews. The relapse rate for patients with ulcerative colitis varied between 25–40 % and for patients with Crohn's disease 34–52 %. The retreatment response rate for individuals who experienced a relapse ranged from 66% to 80%, and there have been few reported cases of antibodies against infliximab/adalimumab. In addition, there has been found many risk factors associated with relapse.

Conclusions: Discontinuation of anti-TNF treatment is associated with an increased risk of relapse in patients with IBD, with approximately 50%-relapse rate, while the other half maintain long-lasting remission. A high success rate after reintroduction of anti-TNFs has been reported (66–80%). To determine who may benefit from discontinuing anti-TNF treatment, several risk factors have been identified to predict those who experience relapse. These risk factors include different biomarkers, clinical factors, and demographic factors, and may assist physicians and patients in selecting who can discontinue anti-TNF treatment. At the same time, we need more research to identify biomarkers to further determine those patients that safely can withdraw treatment.

Forord

Da jeg skulle velge tema for prosjektoppgaven for to år siden ønsket jeg å skrive om tarmen. Jeg synes det er et spennende og viktig organ. Spesielt har jeg vært interessert i tarmens mikrobiota og immunsystemet, og hvordan dette kan settes i sammenheng med sykdom.

Da tok jeg kontakt med professor Frode Lars Jahnsen, som hjalp meg med å finne en interessant problemstilling. Han ønsket at jeg skulle sette søkelys på Crohns- og ulcerøs kolitt-pasienter, og hvordan deres behandling er viktig for forståelsen av hvordan tarmfloraen og immunsystemet henger sammen. Hovedfokuset skulle ligge på behandling med anti-TNF, som har vært en revolusjon innenfor behandling av immunbetingede sykdommer, inkludert inflammatorisk tarmsykdom.

Jeg ønsker å takke veileder Frode for hjelp til å utarbeide en problemstilling og gi meg råd og tilbakemeldinger underveis. Dette har vært en interessant prosess hvor jeg har lært mye om forskningslitteratur. I tillegg vil jeg takke bibliotekar på universitetsbiblioteket på Rikshospitalet, for å ha hjulpet meg med å gjøre et systematisk søk.

Denne kunnskapen skal jeg ta med meg videre inn i arbeidslivet.

Tusen takk!

Grunnlag for problemstilling

Anti-TNF har revolusjonert behandlingen av inflammatorisk tarmsykdom. Etter oppstart med anti-TNF anbefales kontinuerlig behandling, til tross for at man kommer i remisjon av sykdommen. Kombinasjonsterapi med TNF-antagonister og immunmodulatorer (inkludert tiopuriner og methotrexat) er også en etablert og effektiv strategi for pasienter med moderat til alvorlig aktiv inflammatorisk tarmsykdom. Behandlingen gir varig remisjon hos mange pasienter og reduserer risiko for operasjon. Samtidig kan langtidsbruk av anti-TNF eller kombinasjonsterapi gi økt risiko for alvorlige infeksjoner og utvikling av maligne sykdommer. I tillegg øker antall pasienter som får kontinuerlig anti-TNF behandling, noe som kan være en økonomisk belastning for samfunnet. Å redusere bruken av anti-TNF kan derfor gi mindre bivirkninger og redusere kostnader for samfunnet. Det er derfor viktig å undersøke om pasienter som er i remisjon kan avslutte behandlingen eller ikke.

Å avslutte anti-TNF-behandling kan være assosiert med økt risiko for tilbakefall av sykdom. Dette kan gi forverring av sykdommen og mindre effekt ved oppstart av samme medikament. Samtidig er det noen som ikke får tilbakefall av sykdommen og som derfor kan ha nytte av å avslutte behandling. Det handler om å gjøre behandling mer individualisert.

Det er derfor viktig å kunne identifisere de pasientene som kan avslutte behandlingen og de som ikke kan avslutte behandlingen. Denne oppgaven tar sikte på å belyse dette spørsmålet.

Innledning

Definisjoner

IBD står for «inflammatory bowel disease», som på norsk kalles for kronisk inflammatorisk tarmsykdom. IBD oppstår på grunn av komplekse interaksjoner mellom vertens immunforsvar og tarmens mikrobiota i predisponerte individer. Dette resulterer i en uhensiktsmessig aktivering av immunforsvaret i tarmen og gir store problemer for de som er rammet av sykdommen (1). Det finnes to kronisk inflammatoriske tarmsykdommer; Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Sykdommene har mange fellestrekk når det kommer til årsak og patogenese, men skiller seg fra hverandre på flere områder.

Crohns sykdom kan oppstå i hele den gastrointestinale (GI)-trakt, fra munnåpningen til endetarmen. Den rammer oftest terminale ileum og colon. Sykdommen gir en transmural inflammasjon og flekkvise lesjoner, som er separate, velavgransede områder med inflammasjon. I tillegg er det vanlig med strikturer, som oppstår på grunn av fibroseutvikling. Det kan også dannes fissurer, som gir økt risiko for perforasjon og fistler (1).

I motsetning til Crohns sykdom rammer ikke ulcerøs kolitt hele GI-traktus. Den oppstår nesten alltid i rektum og sprer seg proksimalt, hvor den involverer hele eller deler av tykktarmen. Sykdom som rammer hele colon kalles pankolitt, mens hvis den bare rammer rektum kalles det for ulcerativ prokitt. Ved involvering av både rektum og sigmoideum heter sykdommen ulcerativ proktosigmoiditt. Ulcerøs kolitt er bare begrenset til mukosa og submukosa, og det er ikke vanlig med flekkvise lesjoner. Overgangen mellom syk og normal tykktarm er ofte klart avgrenset. Ved ulcerøs kolitt dannes ofte pseudopolypper. Det er isolerte områder med regnerende slimhinne, som stikker ut inne i lumen og danner små elevasjoner. I motsetning til Crohns sykdom oppstår ikke strikturer ved ulcerøs kolitt. Det kan imidlertid oppstå perforasjon, hvis inflammasjonen skader muscularis propria og forstyrrer nevro-muskulær funksjon, slik at man får kolondilatasjon og dermed toksisk megakolon (1).

Histologiske fellestrekk for både Crohns sykdom og ulcerøs kolitt er sårdannelse, inflammatoriske filtrater, kryptabsesser, kryptødeleggelse og epitelmetaplasi. Et særtrekk ved Crohns sykdom er tilstedeværelsen av ikke-nekrotiske granulomer, som histologisk kan skille Crohns sykdom fra ulcerøs kolitt. Granulomer finner man imidlertid bare i ca. 1/3 av Crohns-pasientene og de to sykdommene kan derfor ofte være vanskelig å skille histologisk (1).

Epidemiologi

Prevalensen og insidensen av IBD har økt signifikant de siste 30 årene. I 1990 var prevalensen på 3,7 millioner mennesker og i 2017 økte dette til 6,8 millioner (2). Både Crohns sykdom og ulcerøs kolitt er høyest representert blant ungdommer/unge voksne. I tillegg er det rapportert at noen også får det i høy alder (>50 år). Geografisk oppstår IBD hyppigst i Nord-Amerika, Nord-Europa og i Australia (1;2). Demografisk er IBD mest prevalent hos hvite mennesker i de vestlige industrialiserte landene. Denne fordelingen begrunnes ut ifra genetiske faktorer. Samtidig har IBD begynt å oppstå også i andre deler av verden, hvor det historisk sett har vært lav forekomst. Dette kan forklares på bakgrunn av hygiene-hypotesen. Denne hypotesen foreslår at eksponering av miljømikrober ved tidlig barndom og også i fosterlivet, vil resette immunsystemet slik at overflødige immunreaksjoner forhindres. Bedre hygiene og lavere frekvens av enteriske infeksjoner fører dermed til en inadekvat utvikling av regulatoriske prosesser i immunsystemet, noe som begrenser immunresponsen i slimhinnen tidlig i livet. Denne hypotesen blir derfor ofte sitert, men det er fortsatt manglende bevis. Den økende insidensen til IBD er derfor ikke helt avklart (1).

Etiologi og patogenese

Det er ikke helt kartlagt hva som er de presise årsakene til utvikling av IBD. Det er mange kombinasjoner av ulike faktorer som spiller inn. Det handler om genetikk, endret vertsinteraksjon med intestinal tarmflora, dysfunksjon i tarmepitelet, avvikende immunrespons i mukosa og endret sammensetning av tarmfloraen (1). Det er også ubalanse mellom pro-inflammatoriske og anti-inflammatoriske cytokiner som bidrar til sykdommen (3).

Genetisk er det beskrevet i Robbins et al. (2021) at risiko for sykdom øker når et familiemedlem er affisert. Spesielt er det økt sannsynlighet å få Crohns sykdom ved tilfeller i familien, da konkordansraten for Crohns sykdom er 50% og for ulcerøs kolitt bare 16%. Gener som er trolig koblet til utvikling av Crohns sykdom er NOD-2 (nucleotide oligomerisasjon binding domain 2) og to autofagi-relaterte gener (ATG16L1 og IRGM). ATG16L1 (autophagy-related-16-like-1) og IRGM (immunity-related GTP-ase M) er gener, som sammen med NOD-2, er involvert i vertselleforsvar mot intracellulære bakterier (1). NOD2 er et gen som har som oppgave å aktivere NF- κ B, som er involvert i transkripsjon av pro-inflammatoriske proteiner (1;3). Mutasjon/sykdom i NOD2 gjør at immunforsvaret blir ineffektivt i å forsvare seg mot tarmbakterier. Dette fører til at bakterier kan gå over epitelet og inn i mukosa hvor de trigger en inflammasjon. Selv om mutasjon i NOD2-genet er mulig

assosiert med utvikling av Crohns sykdom, er det bare 10 prosent av de som bærer mutasjonen som utvikler sykdom. I tillegg er det uvanlig med denne formen hos afrikanske og asiatiske pasienter med Crohns sykdom (1).

En mekanisme som trolig er involvert i patogenesen til IBD er en uønsket immunrespons i tarmslimhinnen. Det er ikke helt avklart hvordan dette fungerer, men på grunn av respons til immunmodulerende/immunsuppresjon er det fastslått at immunsystemet er innblandet i utvikling av IBD (1). Det medfødte immunforsvaret, som for eksempel makrofager og dendritiske celler produserer pro-inflammatoriske cytokiner, inkludert TNF- α , IL-12 og IL-23. Dette fører til en dysregulering av immunsystemet og en økning av effektor-T-celler (CD4+ og CD8+ T-celler) og rekruttering av andre inflammatoriske celler (4).

Man tror CD4+ T-hjelpeceller er viktige i patogenesen. CD4+ T-hjelpecellene (Th) polariserer til Th1 og/eller Th17. Polymorfisme av IL-23 er observert i å beskytte mot Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, fordi IL-23 er involvert i utviklingen og opprettholdelsen av Th17-celler. Det som ikke har bremsset sykdomsutvikling er å blokke IL-17 eller dens reseptor, som er et cytokin produsert av Th17. Antistoff som derimot inhiberer Th1- og Th17-induserende cytokiner er effektivt. På bakgrunn av dette kan det hende at de to T-hjelpecellene har en synergistisk rolle i IBD (1).

TNF- α står for tumor nekrose faktor- α og er et cytokin som henger nøye sammen med patofysiologien til IBD. Når man måler serumet til IBD-pasienter finner man forhøyde verdier av dette cytokinet, noe som tyder på at TNF- α bidrar til inflammasjonen ved Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. TNF- α er også viktig for å produsere andre cytokiner, som for eksempel IL-6 og IL-1. Det finnes to reseptorer til TNF; TNFR1 og TNFR2. Ved binding til reseptor, aktiverer TNF- α ulike signaleringskaskader, som apoptose, cytokinproduksjon og celleproliferasjon. Eksempler på dette er økningen av NF- κ B og MAPK, som begge er involvert i produksjonen av pro-inflammatoriske proteiner. I tillegg vil økt TNF- α ekspresjon gi barrieredefekter i tarmslimhinnen, noe som øker inflammasjon ytterligere (3).

Epiteldefekt i tarmslimhinnen er en faktor som kan være en del av patogenesen i IBD. En epiteldefekt som er beskrevet i Crohns sykdom er defekt i «tight junction» mellom tarmepitelcellene. Denne barrieredysfunksjonen finner man ofte sammen med spesifikke sykdomsassosierte polymorfismer i NOD2, og kan aktivere både det medfødte og adaptive immunsystemet i mukosa. Det er også funnet ut at granulene i paneth-celler er unormale hos pasienter med Crohns sykdom, som ofte bærer ATG16L1 mutasjoner. Disse granulene

inneholder antimikrobielle peptider og kan dermed endre tarmens mikrobiota. Dette fører til en defekt mellom epitelet og tarmfloraen, noe som bidrar til patogenesen av IBD (1).

Tarmfloraen er tarmens mikrobiota som består av et stort antall mikroorganismer, både bakterier, sopp og virus. Andelen mikroorganismer som lever i tarmen er ca. 10^{12} organismer/mL av fekalt materiale i tarmen, noe som utgjør 50% av den fekale massen. Sammensetningen av denne tarmfloraen varierer signifikant mellom individer, og kan i tillegg variere ut ifra diett og sykdom (1). Tarmfloraen er også en del av immunforsvaret. Grunnen til dette er bakterienes påvirkning på immuncellene i tarmslimhinnen. Forskning viser at ved en økt mengde tarmbakterier i tarmen, så vil det også økes i antall immunceller i tarmslimhinnen. I tillegg gjelder dette også andre veien. Tarmbakteriene påvirkes av tarmens immunforsvar. Dette kommer av at tarmfloraen blir stabilisert av immunceller, som skyldes frigjørelse av antistoffer produsert av immuncellene (såkalte plasmaceller). Disse antistoffene binder seg direkte til tarmbakteriene og påvirker dem dermed på denne måten. Vanligvis har mikrobiotaen og verten et symbiotisk forhold, men hvis tarmbakteriene ikke fungerer slik de skal eller at det mangler viktige bakterier, kan man få en forstyrret tarmflora. Dette kalles dysbiose, og kan være grunnen til utvikling av sykdom (5). Klinisk utprøving tyder på at probiotiske/fordelaktige bakterier og fekal transplantasjon fra friske individer kan bedre tilstanden hos IBD-pasienter (1).

Det er ulike faktorene som kan bidra til utvikling av IBD. På bakgrunn av dette er det laget en modell som forener rollene til tarmflora, epitelfunksjon og immunsystemet i slimhinnen. Denne modellen foreslår en syklus hvor transepitelial fluks av luminale bakteriekomponenter vil aktivere det medfødte og adaptive immunsystemet. Dette gir en frigjørelse av TNF α og andre immunsignaler, noe som vil hos en genetisk predisponert person føre til økt permeabilitet i tight junctions. En økt permeabilitet vil dermed øke fluksen av lumenalt materiale. Alt i alt tyder det på at en kombinasjon med overflødig immunaktivering av tarmbakterier og defekt i immunregulering er ansvarlig for kronisk inflammasjon i begge former for IBD (1).

Symptomer og tegn

Crohns sykdom presenterer seg med diaré med/uten blod, abdominale smerter, feber, utmattelse og vekttap. Disse symptomene kan komme akutt eller utvikles sakte før diagnosen blir stilt. Abdominalsmertene er kolikkpreget og presentasjonen av diaré er ofte intermitterende. Denne diaréen oppstår som følge av blant annet overflødig væskesekresjon og malabsorpsjon av gallsalter (steatoré). I tillegg kan det oppstå obstruksjon på grunn av dannelse av strikturer, noe som gir store magesmerter og kan også føre til fistler med abscess (6). Fistler kan dannes mellom tarmveggene, men kan også ramme vagina, urinblæren og abdominal/perianal hud (1). Vekttap er relatert til malabsorpsjon av viktige næringsstoffer som fører til blant annet hypokalemi, hypoalbuminemi, jernmangelanemi og vitamin B12-mangel. I tillegg kan vekttap skyldes mindre matinntak, da det virker symptomlindrende (6). Perioder med sykdomsaktivitet har ofte asymptomatiske mellomrom som kan vare fra uker til måneder. Ved fysisk og emosjonelt stress, enkelte matvarer, NSAIDs og sigarettøyking kan man få en reaktivering av sykdomsaktivitet (1).

Ulcerøs kolitt er også preget av diaré med blod og kolikkpregede abdominale smerter. Frekvensen av avføring er hyppig og er lite i volum og kan føre til urgeinkontinens. Dette kommer som følge av rektal inflammasjon. De abdominale smertene kan bedres av avføring, men noen ganger er anfallet så alvorlig at det kreves akutt medisinsk og kirurgisk oppfølging (7). Akutte komplikasjoner inkluderer alvorlig blødning, toksisk megakolon og perforasjon (1). Systemiske symptomer kan være feber, utmattelse og vekttap og det kan oppstå jernmangelanemi (7). Faktorer som kan trigge sykdommen har ikke blitt identifisert. Det som har vist seg som symptomlindrende er sigarettøyking, men er ikke signifikant assosiert som en terapeutisk metode (1).

I tillegg til symptomene som er nevnt, har pasienter med IBD ekstraintestinale manifestasjoner. Typiske manifestasjoner er autoimmun-relaterte og inkluderer uveitt, ankyloserende spondylitt, pyoderma gangrenosum, erytema nodosum og primær sklerotiserende cholangitt (1;6;7).

Diagnostikk

Diagnostisering av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt er først og fremst vurdering av kliniske symptomer. Andre diagnostiske metoder er laboratorieprøver, endoskopi, biopsi og MR/CT. Laboratorieprøver inkluderer blodprøver med vurdering av CRP, hemoglobin, leverfunksjon, nyrefunksjon, elektrolytter, vitaminer og jern, og avføringstesting med vurdering av inflammatoriske markører som fekal kalprotektin. Noen ganger er det også aktuelt å teste for enteriske patogener, for å utelukke infeksjon (6). Endoskopi som gjøres er først og fremst ileokolonskopi, hvor inflammasjon i ileum kan tyde på Crohns sykdom. Ved alvorlig ulcerøs kolitt bør man ikke foreta ileokolonskopi på grunn av risiko for toksisk megakolon. I slike pasienter er det best å ta fleksibelt sigmoidoskopi, for vurdering av distale sigmoideum og rektum. Endoskopiske forandringer ved ulcerøs kolitt er erytematøst utseende, tap av vaskulære markeringer, petekkier, ekssudater, ødem, erosjoner og tilstedeværelse av blod (7). Ved Crohns sykdom er det funn av fokale sårddannelser og de typiske segmenterte lesjonene (6). Ved begge tilstandene kan man også se pseudopolypper. Ved Crohns sykdom er det normalt ikke inflammasjon ved den rektale slimhinnen, noe som er typisk for ulcerøs kolitt. Etter endoskopi utføres biopsi av tarmslimhinnen, hvor vurdering av histologiske kjennetegn blir evaluert (6;7).

Det finnes ulike scoringssystemer for diagnostisk vurdering av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. For ulcerøs kolitt er det vanlig å bruke MES-score (Mayo endoscopic subscore), som rangeres fra 0-12 og omfatter avføringsfrekvens, rektalblødning, endoskopiske funn og legens vurdering (8). I tillegg vurderer man histologiske funn, ved hjelp av Nancy-indeks (9). Ved Crohns sykdom er det brukt CDAI (Crohns disease activity index) for klinisk vurdering med fokusering på symptomer og ekstraintestinale manifestasjoner. En CDAI-score under 150 indikerer remisjon, mens en score over 250 indikerer moderat til alvorlig sykdom. Endoskopiske scoringssystemer for Crohns sykdom inkluderer SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) og CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) (10).

Behandling av IBD

Behandling av IBD handler om å bremse utviklingen av inflammasjon og få pasientene i remisjon. Når man starter behandlingen for mild til moderat ulcerøs kolitt og Crohns sykdom starter man med antiinflammatoriske preparater som aminosalisylsyrepreparater, for eksempel mesalazin. Ved mer alvorlig sykdom går man videre med immunsuppresjon som prednisolon (kortison), tiopuriner og methotrexat. Ved ikke-tilstrekkelig effekt starter man på biologiske legemidler (3;9).

På bakgrunn av TNF- α sin rolle i utviklingen av IBD har det blitt utviklet monoklonale antistoffer for å nøytralisere dette cytokinet. Disse antistoffene kalles for anti-TNF og brukes for å redusere aktiveringen av immunsystemet og dermed bremse utviklingen av inflammasjon ved IBD. Disse antistoffene er klassifisert som biologiske legemidler. Det finnes flere typer anti-TNF, som for eksempel infliximab, adalimumab, certolizumab pegol og golimumab. Det er infliximab og adalimumab som blir mest brukt som behandling for ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (3). Infliximab er et kimerisk antistoff, mens adalimumab er et humant antistoff (11). Virkningsmekanismen til anti-TNF er blant annet å hindre NF- κ B-aktivering og senke produksjonen av proinflammatoriske cytokiner. Legemidlene gis enten intravenøst eller subkutant (3).

Anti-TNF har revolusjonert behandlingen av IBD. Når konvensjonell behandling ikke er tilstrekkelig, har presisjonsbehandling med anti-TNF vist svært god effekt. Imidlertid er det 1/3 av Crohns- og ulcerøs kolitt-pasientene som ikke får effekt eller mister respons av legemidlet (3). For disse pasientene kan man bytte fra for eksempel infliximab til adalimumab, eller bytte til andre biologiske legemidler. Disse alternative biologiske medikamentene angriper andre signaleringsveier ved immunsystemet, som for eksempel antistoffer mot interleukiner og integriner. Vedolizumab og ustekinumab er eksempler på slike legemidler, hvor vedolizumab blokkerer integrin $\alpha 4\beta 7$ og hvor ustekinumab blokkerer IL-12 og IL-23 (12).

Andre behandlingsmetoder for IBD er fekal mikrobiota transplantasjon. Dette er for å overføre en sunn tarmflora over til IBD-pasienter, for å kunne bremse immunresponsen i tarmen. Per nå er dette imidlertid bare godkjent hos pasienter med *Clostridioides difficile* infeksjon. I tillegg er det diskusjon om ulike dietter kan bedre sykdomsprognosen, ved for eksempel antiinflammatoriske diett, hvor man unngår blant annet laktose, hvete og prosessert mat. Studier som er gjort på dette viser at diett kan bedre remisjonsraten og mikrobiotaen ved Crohns sykdom, men ikke ved ulcerøs kolitt (12).

Metode og materiale

Litteratursøket

Til denne litteraturstudien har jeg gjort et avansert søk på MEDLINE 30. november 2023 (se Figur 1). Jeg begrenset søket med limitfunksjonen til studier publisert mellom 2020 og frem til nåtid, studier med best balanse mellom sensitivitet og spesifisitet på terapi og oversiktsartikler, og inkluderte bare artikler som var på engelsk, dansk, svensk eller norsk.

For å søke på problemstillingen om hvem som kan slutte med anti-TNF behandling etter remisjon, brukte jeg PICO-modell som utgangspunkt (se tabell 1). Populasjonen var pasienter med IBD, inkludert Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Intervensjonen var avslutning av anti-TNF terapi som ble sammenlignet med fortsettelse av anti-TNF terapi som monoterapi eller kombinasjonsterapi. Utfallet var å se på risiko for tilbakefall av sykdom og se på prevalens av tilbakefall.

Tabell 1: Oversikt over bruk av PICO-modellen

P Populasjon/pasienter	I Intervensjon	C Comparison (Sammenligning)	O Outcome (Utfall)
IBD; Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.	Avslutte anti-TNF	Fortsette kombinasjonsterapi/monoterapi.	Risiko for tilbakefall og prevalens av tilbakefall

I MEDLINE fant jeg emneord og tekstord for ordene jeg skulle søke opp. For at søket skulle stemme overens med PICO-modellen måtte jeg sette søkeordene opp i en spesifikk kombinasjon med bruk av bindeordene «or» og «and». I tabellen nedenfor (tabell 2) kan man se hvordan søket ble satt opp og hvor mange resultater som kom for hver linje.

Tabell 2: Oversikt over litteratursøket

Linje	Søkeord	Resultater
1	Colitis, Ulcerative/ or Crohn Disease/ or Inflammatory Bowel Diseases/	98748
2	(IBD or "Ulcerative colitis" or Crohns or "Mb Crohns" or "morbus crohn" or "chronic ulcerative colitis" or "colitis ulcerativa" or "colitis ulcerosa" or "colitis ulcerosa chronica" or "ulcerous colitis" or "crohn disease" or "crohn's disease" or "crohn's enteritis" or "crohns disease" or "inflammatory bowel disease*").ti.	83960
3	1 or 2	111033
4	Tumor Necrosis Factor Inhibitors/ or Tumor Necrosis Factor-alpha/ or adalimumab/ or certolizumab pegol/ or infliximab/	152077
5	("tnf antagonist*" or "tnf blocker*" or "tnf inhibitor*" or "tumor necrosis factor antagonist*" or "tumor necrosis factor blocker*" or "tumor necrosis factor inhibitor*" or "tnf-alpha" or "tnfalpa" or "tumor necrosis factor" or "tumor necrosis factor alpha" or adalimumab or infliximab or "tumor necrosis factor-alpha").ti.	54484
6	4 or 5	159774
7	Therapeutics/ or Biomarkers/	363116
8	(therapeutic* or therapies or therapy or treatment or intervention* or "biochemical marker*" or "biologic marker*" or "biological marker*" or biomarker* or "clinical marker*" or relapse or factor* or effect* or remission* or withdrawal* or continue* or discontinue* or deescalation* or de-escalation* or cessation* or withhold*).tw.	15863871
9	7 or 8	15962275
10	3 and 6 and 9	9350
11	limit 10 to (yr="2020 -Current" and (danish or english or norwegian or swedish) and ("reviews (best balance of sensitivity and specificity)" or "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"))	457

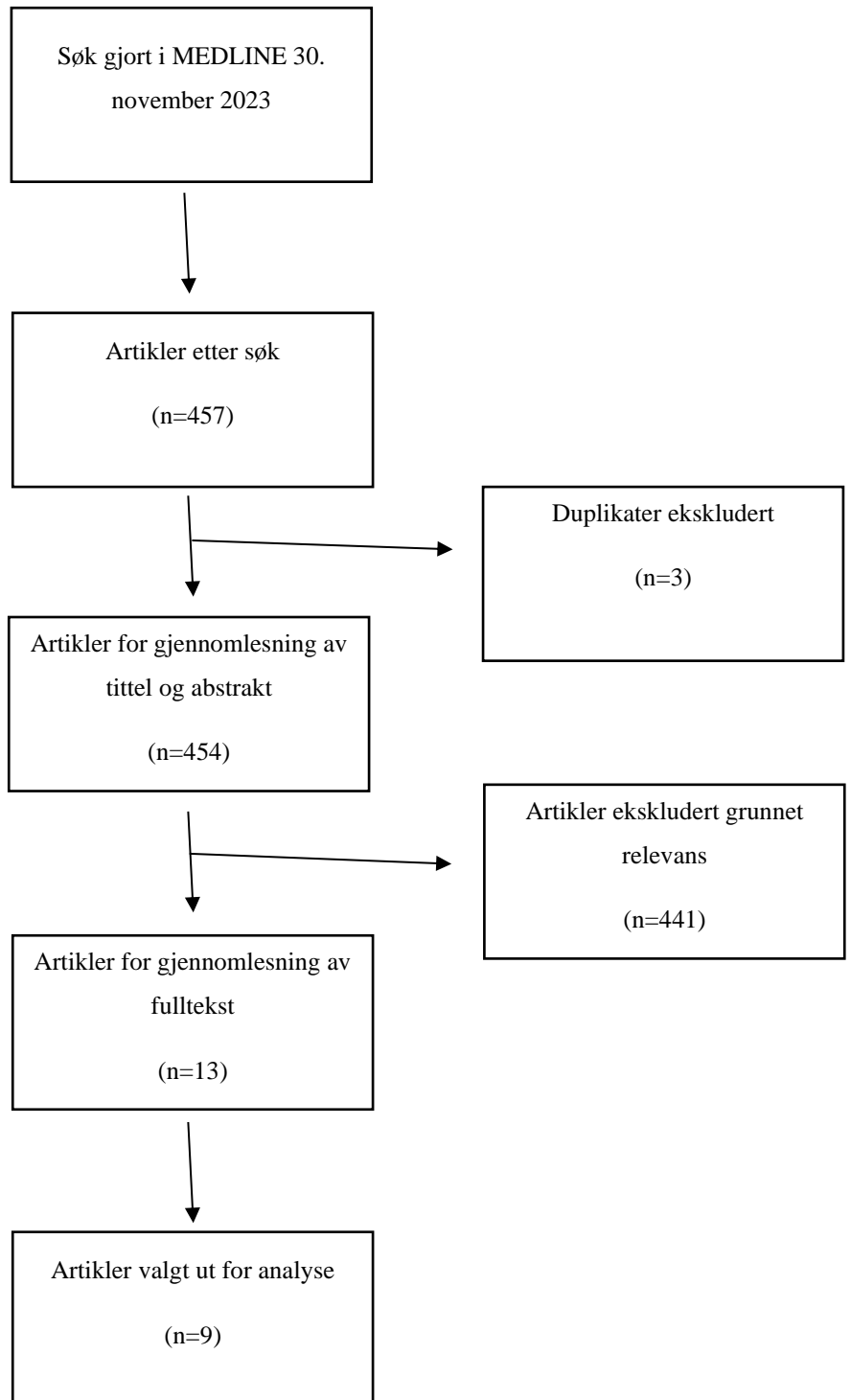
Eksklusjons- og inklusjonskriterier

Etter søket satte jeg artiklene inn i EndNote for seleksjon. Jeg brukte eksklusjons- og inklusjonskriterier for å velge ut de artiklene som stemte best med problemstillingen min for oppgaven (se tabell 3). Jeg leste overskriftene til artiklene for å velge bort irrelevante artikler. De artiklene som virket relevante sorterte jeg ut til «mulige» artikler. Etter dette leste jeg abstrakt til hver artikkel for å bestemme hvilke som skulle til «utvalgte» artikler. Videre leste jeg disse artiklene i fulltekst. I tillegg brukte jeg oversiktsartiklene som ble funnet ved søket, til å finne andre studier som jeg ikke fant ved søket mitt.

Tabell 3: Oversikt over eksklusjons- og inklusjonskriterier for å velge ut artikler

	Eksklusjonskriterier	Inklusjonskriterier
Populasjon	Barn Andre sykdommer enn IBD	Voksne over 19 år Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt
Tema	Sammenligning av ulike anti-TNF medikamenter Andre medikamenter enn anti-TNF	Fjerning av anti-TNF etter remisjon Vurdering av biomarkører Risiko for tilbakefall
Type studier	Case-reports	Randomisert kontrollert studie Prospektiv studie Retrospektiv studie Systematiske oversikter

Utførelse av søket



Figur 1: Flytskjema

Resultater

Gjennom dette litteraturstudiet har jeg funnet 457 artikler, hvor 13 artikler ble lest i fulltekst. Av disse ble ni artikler inkludert i studien for å svare på problemstillingen min. Artiklene som ble valgt ut var tre randomiserte kontrollerte studier, en prospektiv kohortstudie, en retrospektiv kohortstudie, en proteomikk-basert studie og tre systematiske oversikter.

Tabellene nedenfor viser en oversikt over studiene som er blitt inkludert. På grunn av overlapp mellom de systematiske oversiktene og de originale studiene, er det satt opp detaljert artikkelinnhold i to ulike tabeller. Tabell 5 er en oversikt over de originale studiene og tabell 6 er en oversikt over de systematiske oversiktene.

Oversikt over valgte artikler

Tabell 4: Oversikt over valgte artikler

Forfatter	Tittel	Type IBD	Utgivelsessted	År	Type studiet
Buhl et al. (13)	Discontinuation of Infliximab Therapy in Patients with Crohn's Disease (STOP-IT)	CD	NEJM Evidence	2022	Randomisert kontrollert studie
Katibian et al. (14)	Withdrawal of Immunomodulators or TNF Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in Remission on Combination Therapy	UC og CD	Clinical Gastroenterology & Hepatology	2023	Systematisk oversikt og metaanalyse
Kobayashi et al. (9)	Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA)	UC	The Lancet. Gastroenterology & Hepatology	2021	Randomisert kontrollert studie
Louis et al. (15)	Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped (STORI)	CD	Gastroenterology	2012	Prospektiv kohortstudie
Louis et al. (10)	Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE)	CD	The Lancet. Gastroenterology & Hepatology	2023	Randomisert kontrollert studie
Pauwels et al. (16)	Prediction of Relapse After Anti-Tumor Necrosis Factor Cessation in Crohn's Disease	CD	Clinical Gastroenterology & Hepatology	2022	Systematisk oversikt og metaanalyse
Pierre et al. (17)	Discovery of biomarker candidates associated with the risk of short-term and mid/long-term relapse after infliximab withdrawal in Crohn's patients	CD	Gut	2020	Proteomikk-basert studie
Ten Bokkel Huinink et al. (18)	Validation and update of a prediction model for risk of relapse after cessation of anti-TNF treatment in Crohn's disease	CD	European Journal of Gastroenterology & Hepatology	2022	Retrospektiv kohortstudie
Zhang et al. (19)	Relapse From Deep Remission After Therapeutic De-escalation in Inflammatory Bowel Disease	UC og CD	Journal of Crohn's & colitis	2020	Systematisk oversikt og metaanalyse

Forkortelser: UC = *ulcerøs kolitt*, CD = *Crohns sykdom*

Oversikt over originalartikler

Tabell 5: Oversikt over originalartikler

Studie	IBD-type	Behandling	Krav til remisjon før oppstart	Intervensjon	Antall	Remisjon	Tilbakefall
Buhl et al. 2022 (STOP-IT) (13)	CD	IFX	Kombinert remisjon ved oppstart: <ul style="list-style-type: none"> • Klinisk = CDAI \leq 150) • Biokjemisk = Normal CRP, WBC, Hgb, albumin • Endoskopisk = Bortfall av inflammatorisk aktivitet på ileokolonskopi + SES-CD \leq 2 	Fortsette IFX + IMM	n = 59	Etter uke 48: 54/59 (91%)	I løpet av 48 uker: 0/59 (0%)
				Avslutte IFX	n = 56	Etter uke 48: 24/56 (43%)	I løpet av 48 uker: 23/56 (41%)

Kobayashi et al. 2021 (HAYABUSA) (9)	UC	IFX	Remisjon > 6 måneder <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroid-fri • MES: 0 eller 1 	Fortsette IFX	n = 46	Etter uke 48 37/46 (80%)	Etter uke 48: 9/46 (20%)
				Avslutte IFX	n = 46	Etter uke 48: 25/46 (54 %)	Etter uke 48: 21/46 (46 %)
Louis et al. 2012 (STORI) (15)	CD	IFX IMM	Remisjon > 6 måneder <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroid-fri • CDAI < 150 	Avslutte IFX og fortsette med IMM	n = 115	Etter 28 måneder: 36/115 (31%)	I løpet av 28 måneder: 52/115 (45%)
Louis et al. 2023 (SPARE) (10)	CD	IFX IMM IFX + IMM	Remisjon > 6 måneder <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroid-fri • CDAI <150 	Fortsette IFX + IMM	n = 67	Etter 2 år: 36/67 (54%)	Etter 2 år: 8/67 (12%)
				Avslutte IFX	n = 71	Etter 2 år: 29/71 (41%)	Etter 2 år: 25/71 (35%)

				Avslutte IMM	n =69	Etter 2 år: 29/69 (42%)	Etter 2 år: 6/69 (9%)
Ten Bokkel Huinink et al. 2022 (18)	CD	IFX ADA IMM	Remisjon etter anti-TNF tilbaketrekning: Minst 1/3: <ul style="list-style-type: none"> • Klinisk (Bortfall av symptomer) • Biokjemisk (Normal CRP og FC) • Endoskopisk (Bortfall av makroskopisk inflammasjon: erosjoner og ulcerasjoner) 	Avslutte IFX/ADA og fortsette med/uten IMM	n = 486	I løpet av 3 år: 209/486 (43%)	I løpet av 3 år: 277/486 (57 %) <ul style="list-style-type: none"> • Biokjemisk: n = 130 (47 %) • Klinisk: n = 220 (79 %) • Endoskopisk: n = 118 (43 %) • Bildediagnostikk: n =118 (24%)

Forkortelser: UC = *ulcerøs kolitt*, CD = *Crohns sykdom*, IFX = *infliximab*, ADA = *adalimumab*, IMM = *immunmodulator*, FC = *Fekal kalprotektin*, WBC = *Leukocyttdifferensialtelling*, Hgb = *Hemoglobin*

Oversikt over de systematiske oversiktene

Tabell 6: Oversikt over de systematiske oversiktene

Studie	IBD-type	Type studier inkludert	Inkluderte studier	Antall	Resultat etter seponering av anti-TNF
Katibian et al. 2023 (14)	CD og UC	Randomiserte kontrollerte studier	Buhl et al. 2022 (STOP-IT); CD (13)	n = 733	Risiko for tilbakefall: <ul style="list-style-type: none"> • CD: 35 % • UC: 36,7 %
			Chaparro et al. 2023 (EXIT); IBD (20)		
			Hisamatsu et al. 2019 (DIAMOND 2); CD (21)		
			Kierkus et al. 2015; CD (22)		
			Kobayashi et al. 2021 (HAYABUSA); UC (9)		
			Louis et al. (SPARE); CD (10)		
			Roblin et al. 2017; IBD (23)		
			Van Assche et al. 2008; CD (24)		
Pauwels et al. 2022 (16)	CD	Retrospektive og prospektive kohortstudier	Ben-Horin et al. 2015; IBD (25)	n = 1317	Antall pasienter som fikk tilbakefall etter en mediantid på 14 måneder: <ul style="list-style-type: none"> • 632/1317 pasienter Tilbakefallsraten: <ul style="list-style-type: none"> • Etter 1 år: 38 % • Etter 2 år: 52 %
			Bortlik et al. 2015; IBD (26)		
			Bots et al. 2019; IBD (27)		
			Brooks et al. 2015; CD (28)		
			Casanova et al. 2017; IBD (29)		
			Chauvin et al. 2014; CD (30)		
			Farkas et al. 2015; CD (31)		
			García-Ortíz et al. 2017; IBD (32)		
Kennedy et al. 2016; IBD (33)					

			Lin et al. 2017; CD (34)		
			Louis et al. 2012 (STORI); CD (15)		
			Lu et al. 2012; CD (35)		
			Molnár et al. 2013; CD (36)		
			Steenholdt et al. 2012; IBD (37)		
Zhang et al. 2020 (19)	CD og UC	Retrospektive og prospektive kohortstudier	Bodini et al. 2015; IBD (38)	n = 837	Tilbakefallsraten samlet for IBD: <ul style="list-style-type: none"> • Etter 1 år: 29,8 % • Etter 2 år: 41,4 % Tilbakefallsraten etter 1 år: <ul style="list-style-type: none"> • UC: 50/199 (25,4%) • CD: 73/220 (34,1%) Tilbakefallsraten etter 2 år: <ul style="list-style-type: none"> • UC: 59/165 (37,4%) • CD: 61/163 (39,9%)
			Bortlik et al. 2015; IBD (26)		
			Buda et al. 2019; IBD (39)		
			Casanova et al. 2017; IBD (29)		
			Dart et al. 2014; CD (40)		
			Echarri et al. 2013; CD (41)		
			Fiorino et al. 2016; UC (42)		
			Hisamatsu et al. 2019 (DIAMOND-2); CD (21)		
			Hlavaty et al. 2016; IBD (43)		
			Iborra et al. 2019; IBD (44)		
			Molander et al. 2015; IBD (45)		
			Rismo et al. 2013; CD (46)		
			Soufleris et al. 2018; CD (47)		

Forkortelser: UC = ulcerøs kolitt, CD = Crohns sykdom

De fleste studiene som ble inkludert i litteraturstudien var fra Europa. I tillegg var det noen studier fra Nord-Amerika, en fra Skandinavia og en fra Japan. De fleste artiklene fokuserte bare på Crohns sykdom; en studie fokuserte bare på ulcerøs kolitt og to studier inkluderte begge sykdomstypene. Anti-TNF typen som var mest brukt i studiene var infliximab. Det var kun noen få studier som tok for seg adalimumab. Som immunmodulator foretrakk studiene å bruke tiopuriner, mesalazin og/eller methotrexat.

For å velge ut pasienter til de ulike studiene har det vært et krav om å være i full remisjon. Definisjonen av remisjon har variert mellom studiene. I Zhang et al. (2020) var full remisjon definert som kombinasjon av klinisk remisjon og slimhinneheling/endoskopisk remisjon (19). I STOP-IT-studien har det vært krav om en kombinert remisjon av både klinisk ($CDAI \leq 150$), biokjemisk (normal CRP, WBC, Hgb, albumin) og endoskopisk (bortfall av inflammatorisk aktivitet på ileokolonskopi + SES-CD ≤ 2) remisjon (13). Ten Bokkel Huinink et al. (2022) hadde derimot bare krav om at minst én av følgende var til stede: klinisk (bortfall av symptomer), biokjemisk (normal CRP og FC) eller endoskopisk (bortfall av makroskopisk inflammasjon: erosjoner og ulcerasjoner) remisjon (18). Ellers har de fleste studiene hatt et krav om at man må ha vært uten kortikosteroider i over 6 måneder og at man har en lav klinisk score ($CDAI \leq 150$ for Crohns sykdom og MES på 0 eller 1 for ulcerøs kolitt).

Seponering av anti-TNF og tilbakefall av sykdom

Primærfallet til de fleste studiene var klinisk tilbakefall basert på sykdomsaktivitet etter seponering av anti-TNF. Denne sykdomsaktiviteten er ulikt definert mellom de ulike studiene. Grunnen til tilbakefall av sykdom ifølge Ten Bokkel Huinink et al. (2022) og Pauwels et al. (2022) var tilbakefall av sykdomsaktivitet eller forekomst av komplikasjoner til Crohns sykdom (ekstraintestinale manifestasjoner, perianal fistel med eller uten abscess) som gjør det nødvendig å reinnføre behandling, både biologiske midler, kortikosteroider og andre immundepende legemidler eller kirurgi (16;18). HAYABUSA-studien beskrev også tilbakefall av sykdom hvis man trengte mer medikasjon eller hvis man hadde en MES score >2 (9). Andre artikler, som SPARE-studien, brukte $CDAI >250$, $CRP >5$ og fekal kalprotektin >250 som definisjon for tilbakefall (10). STOP-IT brukte bare $CDAI >250$ som definisjon på tilbakefall (13).

I de originale studiene var det til sammen 1015 pasienter som var inkludert. 659 av disse avsluttet enten infliximab eller adalimumab, 172 fortsatte behandling med anti-TNF med/uten immunmodulerende (mesalazin, tiopuriner eller methotrexat) og 69 pasienter avsluttet bare

immunmodulerende. I løpet av forsøksperioden har 325/613 (53%) pasienter som avsluttet anti-TNF fått tilbakefall av Crohns sykdom og 21/46 (46%) pasienter fått tilbakefall av ulcerøs kolitt. Det betyr at ca. halvparten av IBD-pasienter som er i full remisjon og avslutter anti-TNF får tilbakefall.

Fra de systematiske oversiktene er det beregnet risiko for tilbakefall og tilbakefallsrate. Ifølge Katibian et al. (2023) er risikoen for tilbakefall etter anti-TNF seponering hos pasienter med Crohns sykdom 35 %, og hos ulcerøs kolitt 36,7 % (14). Zhang et al. (2020) beskriver en tilbakefallsrate for IBD etter 1 år på 29,8% og etter 2 år 41,4 % (19). Pauwels et al. (2022) tar for seg bare Crohns sykdom og har estimert en tilbakefallsrate på 38 % etter 1 år og 52 % etter 2 år, hvor 632/1317 pasienter (48%) fikk tilbakefall etter en mediantid på 14 måneder (16).

Studiene viser at det er en høyere risiko for å få tilbakefall etter anti-TNF seponering sammenlignet med å fortsette anti-TNF med/uten immunmodulerende. I STOP-IT studien fortsatte 59 pasienter med kombinasjonsterapi (anti-TNF og en immunmodulator) og 0 av disse fikk tilbakefall (13). Ifølge Katibian et al. (2023) er seponering av anti-TNF (med fortsettelse av IMM monoterapi) assosiert med 2-4 ganger høyere risiko for å få tilbakefall sammenlignet med de som fortsetter kombinasjonsterapi (14).

Når man sammenligner resultatene på tilbakefall etter anti-TNF seponering mellom Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, er det ifølge Katibian et al. (2023) og Zhang et al. (2020) ingen signifikant forskjell på tilbakefall mellom sykdommene (14;19). HAYABUSA-studien rapporterte at 46% av de med ulcerøs kolitt som stoppet infliximab fikk tilbakefall etter 1 år og STOP-IT-studien fant ut at 41 % av de med Crohns sykdom fikk tilbakefall etter 1 år (9;13). Zhang et al. (2020) tok for seg begge sykdommene hvor de som fikk tilbakefall etter 2 var 37,4% for de med ulcerøs kolitt og 39,9% for de med Crohns sykdom (19).

Kombinasjonsterapi/immunmodulatorer

De fleste studiene fokuserte på tilbaketrekning av anti-TNF, men noen artikler valgte også å rapportere seponering av immunmodulatorer. SPARE-studien, en randomisert kontrollert studie, delte pasientene inn i tre grupper: fortsettelse av kombinasjonsterapi med anti-TNF og immunsuppresjon, tilbaketrekning av anti-TNF og en tredje gruppe hvor man seponerte immunsuppresjon etter å ha gått på kombinasjonsterapi. Denne studien viste ingen signifikant forskjell i endoskopisk sykdomsaktivitetsscore og i risiko for alvorlige uønskede hendelser mellom pasienter som fikk immunmodulator seponering (de som fortsatte monoterapi med

anti-TNF) og de som fortsatte kombinasjonsterapi (10). En annen RCT, DIAMOND-2-studien, randomiserte pasienter som gikk på adalimumab til å fortsette eller avslutte tiopuriner. De som avsluttet tiopuriner påvirket ikke remisjonsraten, målt 52 uker etter studien (19).

Andre studier satte søkelys på om bruken av immunmodulatorer etter anti-TNF seponering var assosiert med lavere tilbakefallsrate. I Pauwels et al. (2022) er det beskrevet at 933/1285 (71%) Crohns-pasienter som brukte immunsuppresjon i forkant av anti-TNF seponering hadde en lavere tilbakefallsrate (16). I STOP-IT-studien er det også rapportert at hvis man brukte immunsuppresjon etter at man avsluttet infliximab tok det lengre tid før man fikk tilbakefall, sammenlignet med de som ikke gikk på immunsuppresjon (13). Ten Bokkel Huinink et al. (2022) rapporterte at 176/486 pasienter brukte tiopuriner eller methotrexat etter seponering av anti-TNF, noe som var assosiert med lenger remisjon (18).

I HAYABUSA-studien hadde ulcerøs kolitt-pasientene en ulik MES-score (1 eller 2) før forsøket startet og 57/92 (67%) pasienter gikk på immunmodulatorer. Immunmodulatorer og MES-score ble derfor brukt som variabler for å finne ut av gruppedifferansen i remisjonsraten mellom infliximab-fortsettelsesgruppen og seponeringsgruppen. Den ujusterte forskjellen mellom gruppene i remisjonsraten var 26,1%, mens den justerte var 27,3%. HAYABUSA-studien fant dermed ingen statistisk signifikant forskjell mellom pasienter som bruker eller ikke bruker immunmodulator. Remisjonsraten er derfor ikke like mye påvirket av immunmodulatorer etter anti-TNF seponering som det er beskrevet i de andre studiene (9).

STORI-studien valgte ikke å legge like stor vekt på kombinasjonsterapi i forkant eller i etterkant av avslutning av anti-TNF behandling. I STORI-studien var det et kriterium at pasientene skulle gå på kombinasjonsterapi med infliximab og en antimetabolitt (azatioprin, 6-merkaptopurin eller methotrexat) i forkant av studien. Ved seponering av infliximab, fortsatte pasientene å gå på en antimetabolitt (15). Det var derfor ikke mulig å etablere en korrelasjon mellom bruk av immunmodulator og risiko for tilbakefall.

I noen studier ble anti-TNF-konsentrasjonen målt ved forsøkets avslutning. Ifølge Katibian et al. (2023) var det i tre studier målt en lavere infliximab-konsentrasjon og det ble påvist flere antistoffer mot infliximab hos pasientene som gjennomgikk anti-TNF-monoterapi, sammenlignet med de som mottok kombinasjonsterapi (14). På den annen side viste DIAMOND-2-studien ingen signifikant forskjell i konsentrasjonene av adalimumab eller

antistoffkonsentrasjoner mot adalimumab mellom de som fortsatte med tiopuriner og de som ikke benyttet tiopuriner etter uke 52 ([19](#)).

Gjenoppta behandling med anti-TNF

En utfordring ved seponering av anti-TNF er responsen ved å gjenoppta behandling med samme medikament. Studiene rapporterer varierte resultater, men de fleste indikerer en høy remisjonsrate ved gjeninnføring av behandlingen. I HAYABUSA-studien gjenopnådde 8 av 12 pasienter remisjon åtte uker etter reintroduksjon av infliximab. Imidlertid opplevde 4 av 46 pasienter (9%) manglende stabil tilstand som før studien på grunn av lav respons på å gjenoppta behandling med infliximab. Disse pasientene ble deretter behandlet med andre TNF-antagonister eller alternative behandlingsmetoder ([9](#)). SPARE-studien viste at remisjon ble oppnådd hos 25 av 28 pasienter, uten observerte infusjonsreaksjoner etter å gjenoppta behandling, noe som også var tilfellet i HAYABUSA ([9;10](#)). I STORI-studien var 38 av 43 pasienter (88%) i remisjon etter tredje reintroduksjon med infliximab. Det var ikke signifikant forskjell i konsentrasjon av infliximab mellom starten av studien og til siste gjenopptakende behandling og det var ikke observert antistoff mot infliximab ([15](#)). Pauwels et al. (2022) og i Ten Bokkel Huinink et al. (2022) rapporterte en suksessrate på over 80% for de som fikk reintroduksjon av anti-TNF ([16;18](#)). Zhang et al. (2020) rapporterte at 183 av 239 pasienter (76,5%) som hadde fått tilbakefall fikk respons etter å gjenoppta behandling ([19](#)).

Oversikt over risikofaktorer for tilbakefall etter seponering av anti-TNF

Tabell 7: Oversikt over risikofaktorer for tilbakefall etter seponering av anti-TNF

Studie	IBD-type	Risikofaktor	Beskyttende faktorer
Buhl et al. 2022 (STOP-IT) (13)	CD	N/A	Bruk av immunmodulator
Kobayashi et al. 2021 (HAYABUSA) (9)	UC	Høy CRP	N/A
		Histologisk aktivitet (Nancy-indeks >2)	
Louis et al. 2012 (STORI) (15)	CD	Kortikosteroid brukt mellom 6-12 måneder før studiestart	N/A
		Ingen tidligere kirurgiske reseksjoner	
		Mannlig kjønn	
		Hgb ≤145 g/L	
		Leukocytter med differensialtelling > 6x10 ⁹	
		CRP >5mg/L	
Louis et al. 2023 (SPARE) (10)	CD	Ung alder ved diagnosestart (<17 år)	6-TGN >300 pmol per 8x10 ⁸ røde blodcelle ved studiestart
		Høy endoskopisk sykdomsaktivitet (CDEIS>0)	Bruk av immunmodulator
Pauwels et al. 2022 og Ten Bokkel Huinink et al. 2022 (16;18)	CD	Kliniske symptomer (CDAI>150)	Klinisk remisjon
		Røyking	Bruk av immunmodulator
		Ung alder ved anti-TNF seponeringstidspunkt	
		Ung alder ved diagnosestart (<16 år)	Infliximab
		Kortikosteroid brukt mellom 6-12 måneder før studiestart	

		Sykdomslokalisasjon av øvre GI (L4)		
		Adalimumab		
		Tidligere bruk av anti-TNF		
		Lengre sykdomsperiode		
		Økt CRP		
		Økt FC		
Pierre et al. 2020 (17)	CD	Faktorer assosiert med kortsiktig tilbakefall <6 måneder:	FC >193 ug/g	N/A
			Økt CRP	
		Økte sirkulerende nivåer av: Akutfasereaktanter (ORM1, haptoglobin), komplementfaktorer, PLG		
		Faktorer assosiert med langsiktig tilbakefall >6 måneder:	FC <56 ug/g	

			<p>Reduserte sirkulerende nivåer av: Proteiner involvert i angiogenese (HRG, SERPINF1, PLG), proteiner fra immunceller (JCHAIN, IGHA1), komplementfaktor (CPN2, MASP2)</p> <p>Økte nivåer av proteiner involvert i: leukocytaktivering (serum DEFA1 and SELL), komplementfaktor C6</p>	
Zhang et al. 2020 (19)	UC og CD	Mer alvorlig sykdom som krever mer anti-TNF for å opprettholde remisjon		Kombinert klinisk og endoskopisk remisjon

Forkortelser: UC = ulcerøs kolitt, CD = Crohns sykdom, N/A = not available, FC = fekal kalprotektin, ORM1 = alpha-1-acid glycoprotein 1, PLG = plasminogen, HRG = histidine-rich glycoprotein, SERPINF1 = serpin family F member 1, CPN2 = carboxypeptidase N subunit 2, MASP2 = mannan-binding lectin serin protease 2, DEFA1 = neutrophil defensin, SELL = L-selectin,

Risikofaktorer for tilbakefall etter seponering av anti-TNF

For å kunne vurdere seponering av anti-TNF hos IBD-pasienter i remisjon, er det viktig å kunne identifisere hvem som kan avslutte behandling. I studiene er det dokumentert flere risikofaktorer som er assosiert med tilbakefall etter seponering av TNF-antagonister (se tabell 7). STORI-kohorten er den første studien som har identifisert slike risikofaktorer hos Crohns-pasienter. Risikofaktorer assosiert med tilbakefall er mannlig kjønn, ingen tidligere kirurgiske reseksjoner, leukocytter med differensialtelling $>6,0 * 10^9$, hemoglobin <145 g/L, CRP $>5,0$ mg/L og fekal kalprotektin >300 ug/g. Risikofaktorer som økt endoskopisk sykdomsaktivitet vurdert ved CDEIS >0 og infliximab bunnivå ≥ 2 mg/l var ikke signifikant assosiert (15). Ben-Horin et al. (2015) har derimot assosiert lavere infliximab bunnivåer før anti-TNF seponering med bedre tilbakefallsfri overlevelse i løpet av medianoppfølging på 12 måneder. Dette tyder på at hvis det var hovedsakelig anti-TNF-midler som bidro til remisjonen i utgangspunktet, er det høyere risiko for å få tilbakefall etter uttak (25).

Pauwels et al. (2022) og Ten Bokkel Huinink et al. (2022) er to studier som deler de samme risikofaktorene for tilbakefall hos Crohns-pasienter. Grunnen til dette er at Ten Bokkel Huinink et al. (2022) er en klinisk utprøving av risikofaktorene identifisert i Pauwels et al. (2022). Noen av risikofaktorene som er blitt funnet er kliniske symptomer (CDAI >150), røyking, ung alder ved diagnosetidspunktet og ved tiden man seponerte anti-TNF, sykdomslokalisasjon i øvre GI-traktus (L4), lengre sykdomsperiode og økt CRP og FC. I tillegg fant disse studiene at bruk av infliximab var assosiert med bedre utfall sammenlignet med adalimumab (16;18). I SPARE-studien var også lav alder (<17 år) ved studiestart assosiert med økt tilbakefallsrisiko. En annen risikofaktor var større endoskopisk sykdomsaktivitet, vurdert ved CDEIS, som indikerer en påbegynnende inflammatorisk prosess. Beskyttende faktorer var kontinuerlig bruk av immunsuppresjon, noe som også ble identifisert i Pauwels et al. (2022), i Ten Bokkel Huinink et al. (2022) og i STOP-IT-studien (10;13;16;18). SPARE-studien fant ut at tilstrekkelige nivåer av azathioprin (6-TGN >300 pmol per 8×10^8 røde blodcelle) ved studiestart var en negativ prediktor for å få tilbakefall (10).

I HAYABUSA-studien er det funnet risikofaktorer for tilbakefall hos pasienter med ulcerøs kolitt. De fant ut at høy CRP og en Nancy-indeks >2 var signifikant assosiert med økt risiko for tilbakefall. En Nancy-indeks som er lavere enn 2 indikerer fravær av akutte inflammatoriske forandringer, som nøytrofil infiltrasjon i lamina propria eller i epitelet. Faktorer som ikke var signifikant assosiert med å ikke få tilbakefall var samtidig bruk av

tiopuriner, lavere bunnkonsentrasjoner av infliximab og endoskopisk remisjon (MES 0). Dette kan tyde på at histologisk gradering er mer presis enn endoskopi i å predikere tilbakefall av ulcerøs kolitt hos pasienter i klinisk remisjon (9). Zhang et al. (2020) hadde ikke funnet konkrete risikofaktorer for å predikere tilbakefall hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom. Samtidig fant de en korrelasjon mellom behov for høyere doser av anti-TNF for opprettholdelse av remisjon og høyere risiko for tilbakefall, sannsynligvis grunnet mer alvorlig sykdom. Beskyttende faktorer var kombinert klinisk og endoskopisk remisjon, men dette var ikke prediktivt for å beholde remisjon (19).

Pierre et al. (2020) er en proteomikk-basert studie, som brukte dataene fra STORI-kohorten til å identifisere nye biomarkører for å predikere tilbakefall etter anti-TNF seponering. Studien identifiserte 72 potensielle biomarkørkandidater, ved å bruke fekalt kalprotektin og CRP som referanser, gitt deres anerkjennelse som biomarkører for tilbakefall. Biomarkører som er identifisert i artikkelen deles inn i to deler: Kortsiktig (<6 måneder) og langsiktig (>6 måneder) tilbakefallsrisiko (17).

Pasienter som fikk tilbakefall etter kort tid var karakterisert av medfødt immunrespons fra leveren og komplementsystemet, indikert ved økte sirkulerende nivåer av visse proteiner. Fra leveren var dette akutfasereaktanter, som for eksempel haptoglobin-relatert protein, og fra komplementsystemet var det blant annet komplementfaktorer og mannose-bindende protein C. I tillegg var forhøyede CRP-nivåer knyttet til økt kortsiktig tilbakefallsrisiko. Derimot ble langsiktig tilbakefallsrisiko ikke spådd av CRP, men var assosiert med reduserte nivåer av spesifikke proteiner. Noen markører var knyttet til angiogenese, mens andre indikerte leukocytaktivering. I tillegg stammet noen markører fra immunceller, hvor reduserte nivåer av JCHAIN og IGHA1 indikerte langsiktig tilbakefallsrisiko. Disse markørene reflekterer en partiell svakhet i immunforsvaret, noe som fremhever deres rolle i sykdomsdynamikken av Crohns sykdom (17).

I likhet med de andre studiene fant Pierre et al. (2020) at fekal kalprotektin var assosiert med økt risiko for tilbakefall av Crohns sykdom. I tillegg beskriver studien at fekal kalprotektin predikerer både en korttids- og langtidsrisiko for tilbakefall. Høye nivåer av fekal kalprotektin (>193 ug/g) indikerte korttidsrisiko, mens lavere nivåer (<56 ug/g) indikerte langtidsrisiko for tilbakefall. Dette reflekterer den patofysiologiske prosessen som fører til tilbakefall, da nøytrofil infiltrasjon henger nøye sammen med utviklingen av lesjoner i Crohns sykdom og er en tidlig indikator for sykdommen (17).

Diskusjon

Å predikere risiko for tilbakefall ved å avslutte anti-TNF behandling hos IBD-pasienter er et viktig tema å diskutere. Det er flere behandlingsrelaterte komplikasjoner ved å bruke anti-TNF over tid. Det øker risiko for infeksjoner (eks. tuberkulose) og maligne sykdommer som for eksempel lymfoproliferative tilstander (9;10;14). Samtidig er det risiko for å få tilbakefall ved å seponere anti-TNF. Tilbakefallsraten ved å seponere anti-TNF etter å ha vært i full remisjon er estimert til å ligge på mellom 30-50%. Dette betyr at det er noen som kan ha fordel av å avslutte og noen som bør fortsette behandling. Å kunne skille disse to gruppene fra hverandre og finne ut av hvem som kan avslutte behandling er derfor svært viktig. I tillegg er det spørsmål om det er mulighet for å avslutte annen immunsuppresjon istedenfor anti-TNF. Ved denne litteraturstudien har jeg framlagt resultater fra gjeldende forskning på området, inklusive identifiserte faktorer assosiert med tilbakefall etter anti-TNF seponering.

De ulike studiene som er blitt inkludert i oppgaven viser til dels ulike resultater. Dette kan forklares ut ifra forskjellig definisjon på remisjon. Ved flere av studiene er kortikosteroid-fri remisjon på over 6 måneder blitt brukt som utgangspunkt for å inkludere pasientene. Andre studier har brukt en kombinasjon av biokjemisk, endoskopisk og klinisk remisjon som utgangspunkt. Ved å ha strengere definisjon på remisjon, kan det være med på å gi sikrere resultater, men kan også gi vanskeligheter for å finne en korrelasjon mellom risiko for tilbakefall og sykdomsaktivitet (13). I tillegg kan ulik vurdering av tilbakefall gi bakgrunn for ulike resultater. I enkelte studier ble tilbakefall vurdert av den behandelende gastroenterolog, noe som er en mer subjektiv tilnærming. Dette kan risikere at de som egentlig var i remisjon blir vurdert som et tilbakefall (18). Andre studier har brukt mer objektive tilnærminger, som biomarkører eller histologisk vurdering for å bekrefte inflammasjon.

Andre faktorer som kan gi forskjellige resultater er bruken av immunmodulatorer. I SPARE-studien og i STORI-kohorten fortsatte pasientene å gå på immunmodulatorer når de avsluttet infliximab (10;15). Dette gir en lavere risiko for å få tilbakefall, noe som ble observert i STOP-IT studien, Pauwels et al. (2022) og i Ten Bokkel Huinik et al. (2022) (13;16;18). De pasientene som fikk immunsuppresjon hadde en lavere tilbakefallsrate sammenlignet med de som ikke gikk på immunsuppresjon (13). Samtidig ble det i HAYABYSA-studien ikke observert signifikant assosiasjon mellom remisjonsraten og bruken av immunsuppresjon (9). Dette kan ha betydning for vurdering om det er behov for immunmodulatorer i kombinasjonsterapi med anti-TNF.

Ifølge Pauwels et al. (2022) er det å ha en «drug-holiday» assosiert med økt risiko for å få antistoffer mot anti-TNF. Dette kan potensielt føre til tap av behandlingseffekt etter reintroduksjon (16). I studiene ble det derimot funnet gode resultater etter å gjenoppta behandling med samme anti-TNF medikament. I SPARE og i STORI var det funnet lite antistoff mot infliximab hos de som gjenopptok behandling med infliximab. Det som kan være grunnen til at det var lavere risiko for immunogenesitet etter seponering av anti-TNF er bruken av immunmodulatorer (10;15). I tillegg fikk pasientene i STORI-studien preinfusjon av hydrokortison som profylakse før reintroduksjon (15). SPARE-studien begrunner det også med at pasientene som var inkludert i studien hadde en langtidsremisjon før seponering av anti-TNF, som er assosiert med lavere risiko for immunogenesitet (10).

Andre faktorer som bidrar til immunogenesitet er monoterapi med anti-TNF. I tillegg vil det å avslutte kombinasjonsterapi med en immunmodulatorer gi økt risiko for tap av farmakokinetisk respons av anti-TNF. I Katibian et al. (2023) fikk pasientene som fortsatte med monoterapi med infliximab ikke bare utvikling av antistoffer mot infliximab, men også lavere konsentrasjoner av infliximab, sammenlignet med de som fortsatte kombinasjonsterapi. Det ble derimot ikke observert endrede nivåer av adalimumab eller utvikling av antistoffer etter avslutning av immunmodulerende i DIAMOND2-studien (14). Dette kan ha sammenheng med at adalimumab er et humant antistoff, mens infliximab er et kimerisk antistoff (3). Det kan være en ulempe om antistoffet ikke kommer fra mennesket, fordi immunforsvaret kan se på dette som fremmed (48). Samtidig er det beskrevet i Ten Bokkel Huinink et al. (2022) og i Pauwels et al. (2022) at adalimumab var assosiert med høyere risiko for tilbakefall, sammenlignet med infliximab (16;18).

Selv om det er økt risiko for immunogenesitet og tap av farmakokinetisk respons ved seponering av immunmodulatorer, er det også diskusjon om det kan være bedre å gå på anti-TNF monoterapi. Faktorer som støtter opp under dette er at det ikke var en signifikant forskjell i tilbakefall mellom kombinasjonsterapi og anti-TNF-monoterapi. Det er også lurt med tanke på risiko for malignitet og infeksjoner ved langvarig bruk av kombinasjonsterapi (10;14). I Katibian et al. (2023) er det også funnet en korrelasjon mellom immunogenesitet og enkelte genvarianter, hvor immunogenesitet er mer prevalent hos HLA-DQA1*05 varianter. Dette kan være et hjelpemiddel sammen med evaluering av demografi, sykdomskarakteristika og andre farmakogenetiske faktorer i å predikere utviklingen av immunogenesitet. For eksempel hos de som ikke bærer HLA-DQA1*05, vil det være lettere å støtte TNF-antagonist monoterapi. Imidlertid er det viktig å gå forsiktig frem og passe på å jevnlig måle anti-TNF

konsentrasjonen, da immunmodulator-seponering kan negativ påvirke farmakokinetikken til anti-TNF (14).

I STORI-kohorten var det ikke signifikant assosiasjon mellom høyere infliximab-bunnivåer ved seponering (influximab bunnivå ≥ 2 mg/l) og risiko for tilbakefall (15). Dette var også tilfellet i HAYABUSA-studien (9). Dette ble derimot rapportert hos Ben-Horin et al. (2015), som beskriver at høyere infliximab-bunnivåer ved seponering indikerer at den aktive betennelsen ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom kontrolleres og holdes i remisjon på grunn av tilstrekkelige legemiddelkonsentrasjoner. I motsetning til dette har lavere anti-TNF-legemiddelnivåer hos pasienter med langvarig full remisjon, vært assosiert med en større sannsynlighet for å være i remisjon 12 måneder etter seponering av anti-TNF-behandling (25). I en annen studie ble det identifisert mukosal TNF som en mulig biomarkør, hvor normalt nivå av mukosal TNF var assosiert med langtidsremisjon hos pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Hvis mukosal TNF var for høy var det behov for høyere eller lengre dose med anti-TNF, sammenlignet med de som hadde lav mukosal TNF (49). Zhang et al. (2020) beskrev også at hvis man trengte høyere doser av anti-TNF for å bevare remisjon, var det på grunn av mer alvorlig sykdom (19). Nivåer av mukosal TNF kan derfor være med å predikere risiko for tilbakefall hos IBD-pasienter som seponerer anti-TNF (49).

Kliniske markører, som slimhinneheling vurdert av CDEIS og MES-score har blitt vurdert som en gunstig prognostisk faktor. Etter å ha stoppet infliximab, indikerer en CDEIS score på over 0 økt risiko i Crohns-pasienter og MES-score over 1 økt risiko i ulcerøse kolitt-pasienter (9;17). Økt endoskopisk score ble signifikant assosiert som en risikofaktor i SPARE-studien (10). Samtidig har slimhinnehelingsparametere lavere prognostisk verdi enn biomarkører (CRP og FC) for å forutsi tilbakefall. Ifølge Pierre et al. (2020) fikk 30 prosent av pasientene med mukosal tilheling (CDEIS = 0) tilbakefall i løpet av 2 år etter avslutning av behandling (17). Det ble også rapportert i Pauwels et al. (2022) at endoskopisk remisjon ikke kunne bli brukt prediktivt, fordi nesten alle pasientene inkludert i studien var i endoskopisk remisjon (16). Det var også observert i STORI-kohorten og i HAYABUSA at CDEIS >0 og MES >1 ikke var signifikant assosiert med tilbakefall (9;15). Zhang et al. (2020) mente også at kombinert klinisk og endoskopisk remisjon ikke var prediktivt, men heller sett på som en beskyttende faktor (19).

Biomarkører som er mer objektive kan ha høyere prognostisk verdi. I HAYABUSA-studien var histologisk vurdering med Nancy-indeks og biomarkører som CRP vurdert som mer prediktivt, da disse markørene vitner om en påbegynnende inflammatorisk prosess. Samtidig

viser noen studier at kronisk inflammatoriske endringer kan observeres hos de aller fleste kliniske hvilende pasienter med ulcerøs kolitt, og at de forsvinner bare hos en svært liten andel av pasientene, til og med hos de som er endoskopisk normaliserte (9). I STORI-kohorten, i Ten Bokkel Huinink et al. (2022) og i Pauwels et al. (2022) var biomarkører som leukocyttdifferensialtelling, fekal kalprotektin og CRP sammen med demografi og sykdomskarakteristika assosiert som risikofaktorer for tilbakefall (15;16;18). Pierre et al. (2020) har i tillegg foreslått nye biomarkører for å predikere tilbakefall hos Crohns-pasienter. I studien ble lave nivåer av JCHAIN og IGHA1 assosiert med langsiktig tilbakefallsrisiko. JCHAIN er et protein som er viktig for kjertel- og slimhinne-plasmacellers produksjon av IgA-dimerer og IgM-pentamerer, hvor IgA utgjør et viktig førstelinjeforsvar for tarmepitelet mot patogener. JCHAIN har en viktig rolle i å regulere sekresjon av IgM og IgA fra epitelceller, og begrenser dermed den inflammatoriske prosessen (17).

Resultater fra Pierre et al. (2020) viser at JCHAIN-inkorporering i IgA er redusert i slimhinnen hos pasienter med Crohns sykdom. Således kan redusert sirkulasjonsnivå av JCHAIN og IGHA1 vitne om en spesifikk defekt av tarmslimhinnen og et svakere immunsystem, og kan forutse tidlig patologisk prosess og predikere et langsiktig tilbakefall. I tillegg antyder resultatene fra Pierre et al. (2020) at økning av markører for leukocytaktivering var assosiert med langsiktig tilbakefall. Disse markørene inkluderer fekal kalprotektin, serum DEFA1 (nøytrofil defensin) og SELL (L-selektin). Det er også rapportert i Pierre et al. (2020) at lavere nivåer av proteiner involvert i angiogenese (HRG, SERPINF1 og PLG) er assosiert med langsiktig tilbakefallsrisiko. SERPINF1 (serpin family F member 1) og PLG (plasminogen) er kjent som potente inhibitorer av angiogenese, mens HRG (histidine-rich glycoprotein) har kompleks proangiogenetisk og antiangiogenetiske egenskaper. Disse resultatene viser at angiogenese spiller en rolle i patofysiologien til Crohns sykdom (17).

Selv om det er økt risiko for tilbakefall ved avslutning av anti-TNF, er det også pasienter som får langvarig remisjon. I HAYABUSA-studien var over 50% av pasientene med ulcerøs kolitt i remisjon etter 1 år (9). I SPARE, STOP-IT, STORI og i Ten Bokkel Huinink et al. (2022) var det mellom 40 til 50% av pasientene med Crohns sykdom som fikk bevart remisjon etter 1–3 år (10;13;15;18). Dette er lovende tall og det betyr at det å seponere anti-TNF bør vurderes i pasienter med full remisjon. Samtidig bør man analysere for biomarkører, sykdomskarakteristika og demografi for å finne ut hvem som har økt risiko for tilbakefall. Dette kan være til hjelp for å gjøre behandlingen hos IBD-pasienter mer individualisert.

Konklusjon

Seponering av anti-TNF er assosiert med økt risiko for tilbakefall av IBD, sammenlignet med å fortsette monoterapi/kombinasjonsterapi. Opptil halvparten av pasientene får tilbakefall, mens den andre halvparten får langvarig remisjon. I denne litteraturstudien er det funnet flere risikofaktorer for å predikere hvem som får tilbakefall og hvem som ikke får det. Forhøyede biomarkører som er assosiert med tilbakefall er CRP, fekal kalprotektin, leukocytantall i blodet, inkludert proteiner involvert i leukocytaktivering og komplementsystemet og akuttfasereaktanter. Lave nivåer av biomarkører inkluderer hemoglobin, proteiner involvert i angiogenese og proteiner koblet til immunceller som JCHAIN og IGHA1. I tillegg er bruk av adalimumab istedenfor infliximab, langtidsbruk av kortikosteroider, høyere infliximabnivåer ved seponeringstidspunktet og lengre sykdomsperiode nevnt som risikofaktorer. Kliniske markører som CDEIS og MES-score er assosiert som mindre prediktivt, mens histologisk vurdering med Nancy-indeks blant ulcerøse kolitt-pasienter har høyere signifikant verdi. Demografiske faktorer som det mannlige kjønn og ung alder ved diagnosetidspunktet har også høyere risiko for å få tilbakefall.

Tidligere har det vært bekymringer rundt immunogenesitet når man avslutter anti-TNF og lite respons på å gjenoppta behandling. Resultatene i denne oppgaven rapporterer derimot en høy suksessrate når man gjenopptar behandling med anti-TNF og det er funnet lite antistoff mot infliximab/adalimumab. Ved hjelp av resultatene i denne oppgaven kan man sammen med lege og pasient diskutere fordeler og ulemper ved å avslutte anti-TNF behandling. Dette bidrar til å gjøre behandling av IBD-pasienter mer individualisert. Samtidig må det gjøres mer forskning for å identifisere bedre biomarkører for å vite hvilke pasienter som trygt kan avslutte anti-TNF.

Litteraturliste

1. Kumar V AA, Aster JC., red. Kumar V AA, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 10th utg.: Elsevier Inc.; 2021. 935 s.
2. UpToDate. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease. 2023. [oppdatert 6. Februar 2023; hentet 21. Januar 2024]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease?search=ibd%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
3. Souza RF, Caetano MAF, Magalhaes HIR, Castelucci P. Study of tumor necrosis factor receptor in the inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2023;29(18):2733-46. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i18.2733>
4. UpToDate. Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. 2022. [oppdatert 10. Februar 2022; hentet 21. Januar 2024]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/immune-and-microbial-mechanisms-in-the-pathogenesis-of-inflammatory-bowel-disease?search=ibd%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H8
5. UiO. Tarmbakteriene holder oss friske. 2019. Medisinbloggen: UiO; [oppdatert 27. Juni 2019; hentet 11. januar 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.med.uio.no/om/aktuelt/blogg/2019/tarmbakteriene-holder-oss-friske.html>
6. UpToDate. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults. 2023. [oppdatert 30. August 2023; hentet 21. Januar 2024]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=ibd%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
7. UpToDate. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. 2023. [oppdatert 17. oktober 2023; hentet 21. Januar 2024]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults?search=ibd%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10
8. Paine ER. Colonoscopic evaluation in ulcerative colitis. Gastroenterol Rep. 2014;2(3):161-8. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1093/gastro/gou028>
9. Kobayashi T, Motoya S, Nakamura S, Yamamoto T, Nagahori M, Tanaka S, et al. Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2021;6(6):429-37. Tilgjengelig fra: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00062-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00062-5)
10. Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, Satsangi J, Ding N, Siegmund B, et al. Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2023;8(3):215-27. Tilgjengelig fra: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(22\)00385-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(22)00385-5)
11. UpToDate. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects. 2024. [oppdatert 23. Januar 2024; hentet 21. Januar 2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-an-overview-of-adverse-effects?search=anti->

[TNF%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://doi.org/10.1056/nejmra1907607)

12. Baumgart DC, Le Berre C. Newer Biologic and Small-Molecule Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1302-15. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1056/nejmra1907607>
13. Buhl S, Steenholdt C, Brynskov J, Christensen KR, Dorn-Rasmussen M, Thomsen OØ, et al. Discontinuation of Infliximab Therapy in Patients with Crohn's Disease. *NEJM Evidence*. 2022;1(8):EVIDoa2200061. Tilgjengelig fra: <https://evidence.nejm.org/doi/abs/10.1056/EVIDoa2200061>
14. Katibian DJ, Solitano V, Polk DB, Nguyen T, Ma C, Syal G, et al. Withdrawal of Immunomodulators or TNF Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in Remission on Combination Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;15:15. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.08.039>
15. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012;142(1):63-70.e5; quiz e31. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.034>
16. Pauwels RWM, van der Woude CJ, Nieboer D, Steyerberg EW, Casanova MJ, Gisbert JP, et al. Prediction of Relapse After Anti-Tumor Necrosis Factor Cessation in Crohn's Disease: Individual Participant Data Meta-analysis of 1317 Patients From 14 Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(8):1671-86.e16. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.037>
17. Pierre N, Baiwir D, Huynh-Thu VA, Mazzucchelli G, Smargiasso N, De Pauw E, et al. Discovery of biomarker candidates associated with the risk of short-term and mid/long-term relapse after infliximab withdrawal in Crohn's patients: a proteomics-based study. *Gut*. 2020;26:26. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322100>
18. Ten Bokkel Huinink S, de Jong DC, Nieboer D, Thomassen D, Steyerberg EW, Dijkgraaf MGW, et al. Validation and update of a prediction model for risk of relapse after cessation of anti-TNF treatment in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(10):983-92. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000002403>
19. Zhang B, Gulati A, Alipour O, Shao L. Relapse From Deep Remission After Therapeutic De-escalation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2020;14(10):1413-23. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa087>
20. Chaparro M, García Donday M, Riestra S, Lucendo A, Benítez J, Navarro-Llavat M, et al. OP37 Is the withdrawal of anti-tumour necrosis factor in inflammatory bowel disease patients in remission feasible without increasing the risk of relapse? Results from the randomised clinical trial of GETECCU (EXIT). *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(Supplement_1):i50-i4. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac190.0037>
21. Hisamatsu T, Kato S, Kunisaki R, Matsuura M, Nagahori M, Motoya S, et al. Withdrawal of thiopurines in Crohn's disease treated with scheduled adalimumab maintenance: a prospective randomised clinical trial (DIAMOND2). *J Gastroenterol*. 2019;54(10):860-70. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01582-w>
22. Kierkuś J, Iwańczak B, Wegner A, Dadalski M, Grzybowska-Chlebowczyk U, Łazowska I, et al. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. *J*

- Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(5):580-5. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000684>
23. Roblin X, Boschetti G, Williet N, Nancey S, Marotte H, Berger A, et al. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):142-9. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1111/apt.14106>
 24. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1861-8. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.004>
 25. Ben-Horin S, Chowers Y, Ungar B, Kopylov U, Loebstein R, Weiss B, et al. Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(3):356-64. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1111/apt.13268>
 26. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(3):495-501. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000440984.86659.4f>
 27. Bots SJ, Kuin S, Ponsioen CY, Gecse KB, Duijvestein M, D'Haens GR, et al. Relapse rates and predictors for relapse in a real-life cohort of IBD patients after discontinuation of anti-TNF therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(3):281-8. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1582693>
 28. Brooks AJ, Sebastian S, Cross SS, Robinson K, Warren L, Wright A, et al. Outcome of elective withdrawal of anti-tumour necrosis factor- α therapy in patients with Crohn's disease in established remission. *J Crohns Colitis.* 2017;11(12):1456-62. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.09.007>
 29. Casanova MJ, Chaparro M, García-Sánchez V, Nantes O, Leo E, Rojas-Feria M, et al. Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):120-31. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.569>
 30. Chauvin A, Le Thuaut A, Belhassan M, Le Baleur Y, Mesli F, Bastuji-Garin S, et al. Infliximab as a bridge to remission maintained by antimetabolite therapy in Crohn's disease: A retrospective study. *Dig Liver Dis.* 2014;46(8):695-700. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.04.012>
 31. Farkas K, Lakatos PL, Szűcs M, Pallagi-Kunstár É, Bálint A, Nagy F, et al. Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year of biological therapy. *World J Gastroenterol.* 2014;20(11):2995-3001. Tilgjengelig fra: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i11.2995>
 32. García Ortíz J, Sáenz Gallo M, Trigo Salado C, De La Cruz Ramirez M, Marquez Galan J, Herrera Justiniano J, et al. P634 long term risk of relapse after anti-TNF discontinuation based on mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017;11(suppl_1):S404-S. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx002.758>
 33. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, Flanders L, Hendy P, Ding NS, et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(8):910-23. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1111/apt.13547>
 34. Lin WC, Chou JW, Yen HH, Hsu WH, Lin HH, Lin JK, et al. Outcomes of limited period of adalimumab treatment in moderate to severe Crohn's disease patients:

- Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease Study. *Intest Res.* 2017;15(4):487-94. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.4.487>
35. Lu C, Waugh A, Bailey RJ, Cherry R, Dieleman LA, Gramlich L, et al. Crohn's disease genotypes of patients in remission vs relapses after infliximab discontinuation. *World J Gastroenterol.* 2012;18(36):5058-64. Tilgjengelig fra: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i36.5058>
 36. Molnár T, Lakatos PL, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, et al. Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(2):225-33. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1111/apt.12160>
 37. Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA, Brynskov J, Østergaard Thomsen O, Seidelin JB. Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(5):518-27. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.660541>
 38. Bodini G, Savarino V, Dulbecco P, Baldissarro I, Savarino E. IBD recurrence after stopping anti-TNF-alpha therapy: a prospective randomized controlled study comparing mesalamine and azathioprine-preliminary results. *Dig Liver Dis.* 2015;47:e137-e8. Tilgjengelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01713167/full>
 39. Buda A, Facchin S, Lorenzon G, Barberio B, Zingone F, Savarino E, et al. OC.09.3 INFLIXIMAB DOSE-REDUCTION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD) PATIENTS IN PROLONGED DEEP REMISSION: POTENTIAL IMPLICATIONS ON DE-ESCALATION STRATEGIES IN A REAL LIFE CLINICAL SETTING WITHOUT A THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) APPROACH. *Dig Liver Dis.* 2019;51:e101. Tilgjengelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(19\)30185-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(19)30185-9)
 40. Dart RJ, Griffin N, Taylor K, Duncan J, Sastrillo M, Sanderson J, et al. Reassessment of Crohn's disease treated with at least 12 months of anti-TNF therapy: how likely is treatment withdrawal? *Frontline Gastroenterol.* 2014;5(3):176-82. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1136/flgastro-2013-100392>
 41. Echarri A, Ollero V, Rodriguez JA, Gallego JC, Castro J. P403 Predictors of relapse after discontinuing anti-TNF therapy in Crohn's disease patients on deep remission. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2013;7(Supplement_1):S171-S. Tilgjengelig fra: [https://doi.org/10.1016/S1873-9946\(13\)60424-9](https://doi.org/10.1016/S1873-9946(13)60424-9)
 42. Fiorino G, Cortes PN, Ellul P, Felice C, Karatzas P, Silva M, et al. Discontinuation of Infliximab in Patients With Ulcerative Colitis Is Associated With Increased Risk of Relapse: A Multinational Retrospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(10):1426-32.e1. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.044>
 43. Hlavaty T, Krajcovicova A, Letkovsky J, Sturdik I, Koller T, Toth J, et al. Relapse rates of inflammatory bowel disease patients in deep and clinical remission after discontinuing anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Bratisl Lek Listy.* 2016;117(4):205-11. Tilgjengelig fra: https://doi.org/10.4149/bll_2016_039
 44. Iborra M, Herreras J, Boscá-Watts MM, Cortés X, Trejo G, Cerrillo E, et al. Withdrawal of Azathioprine in Inflammatory Bowel Disease Patients Who Sustain Remission: New Risk Factors for Relapse. *Dig Dis Sci.* 2019;64(6):1612-21. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5429-1>
 45. Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, Salminen K, Kempainen H, Blomster T, et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF α -blocking

- agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? *J Crohns Colitis*. 2015;9(1):33-40. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.012>
46. Rismo R, Olsen T, Cui G, Paulssen EJ, Christiansen I, Johnsen K, et al. Normalization of mucosal cytokine gene expression levels predicts long-term remission after discontinuation of anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(3):311-9. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.758773>
 47. Soufleris K, Kafalis N, Fasoulas K, Lazaraki G, Pilpilidis I, Tzilves D, et al. P563 Stopping anti-TNF α monotherapy in Crohn's disease patients in deep remission and favourable disease characteristics is associated with a high rate of relapse. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(supplement_1):S391-S. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.690>
 48. Elsevier, red. Ritter JM FR, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang & dale's pharmacology. 8th utg.2016.
 49. Cui G, Florholmen J, Goll R. Could Mucosal TNF Transcript as a Biomarker Candidate Help Optimize Anti-TNF Biological Therapy in Patients With Ulcerative Colitis? *Front Immunol*. 2022;13:881112. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.881112>