

IBD in remissie Stoppen met anti-TNF?

Remi Mahmoud – AIOS MDL



UMC Utrecht

Voorstellen

- 2018-2022 PhD over stoppen medicatie bij IBD (UMC Utrecht)
 - Promotor dr. Oldenburg (UMC Utrecht)
 - Copromotor dr. Jharap (Meander Medisch Centrum)
- 2022- nu Opleiding tot MDL-arts (nu St. Antonius ZKH)

Stoppen met anti-TNF medicatie

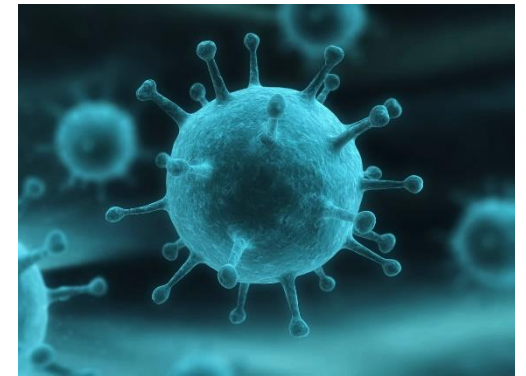
- Introductie: waarom eventueel stoppen?
- Onderzoek:
 - Wat gebeurt er na stoppen van anti-TNF?
 - Wat zijn de patiëntervaring na stoppen van anti-TNF?
 - Wie kan er eventueel stoppen met anti-TNF?

Anti-TNF medicatie – revolutie in de behandeling

- Sinds circa 2000
- Infliximab, adalimumab
- Monoklonale antistoffen (iv/sc)
- Effectiever en meer opties



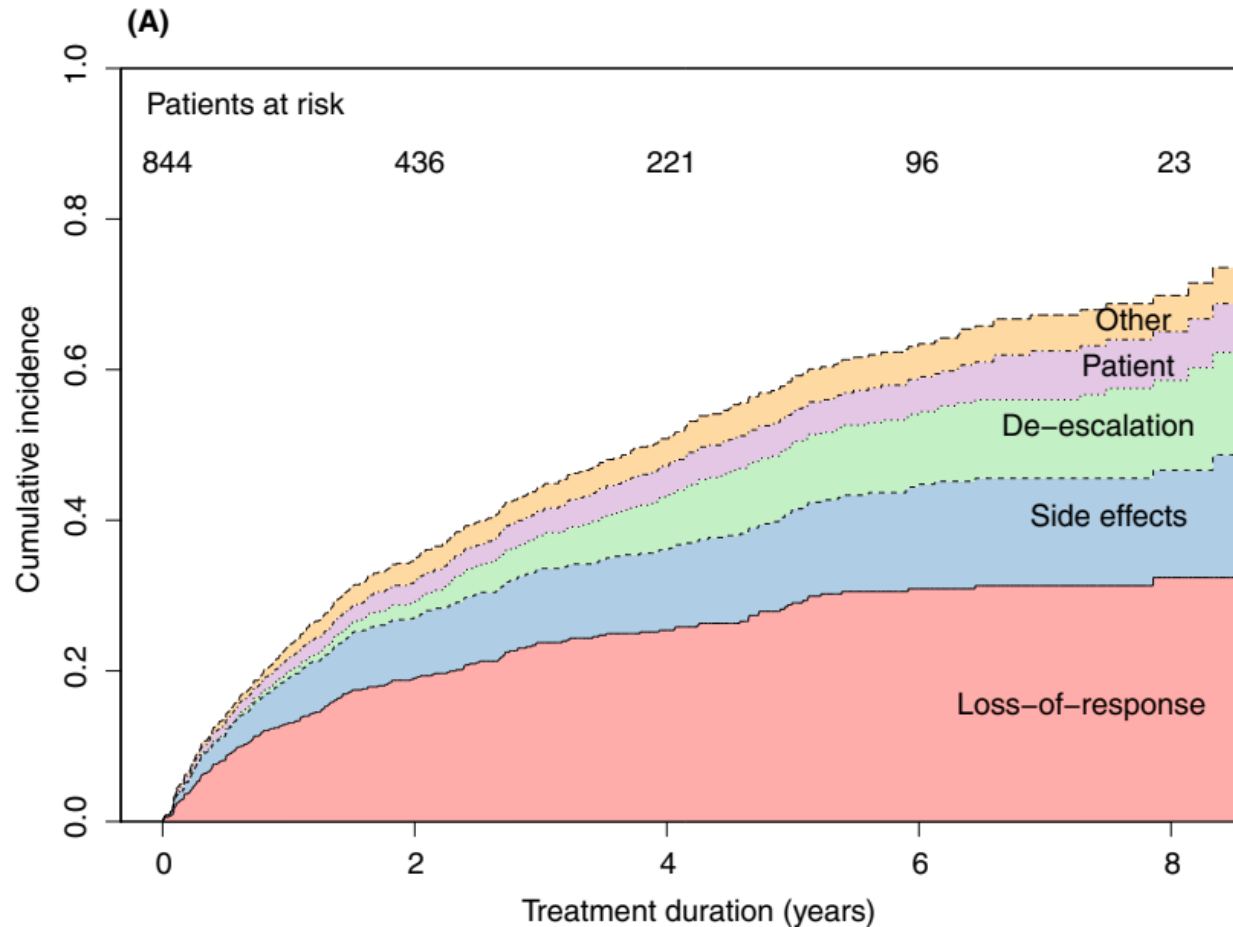
IFX 70 milj/jaar (2020, rang 7)
ADA 65 milj/jaar (2020, rang 9)¹



Vragen aan de zaal, handen omhoog

- Wie gebruikt er anti-TNF medicatie (infliximab, adalimumab?)
- Wie is er ooit gestopt met anti-TNF medicatie?
 - Bijwerkingen?
 - Onvoldoende effect?
 - Stoppoging omdat het goed ging?

Redenen om anti-TNF te stoppen



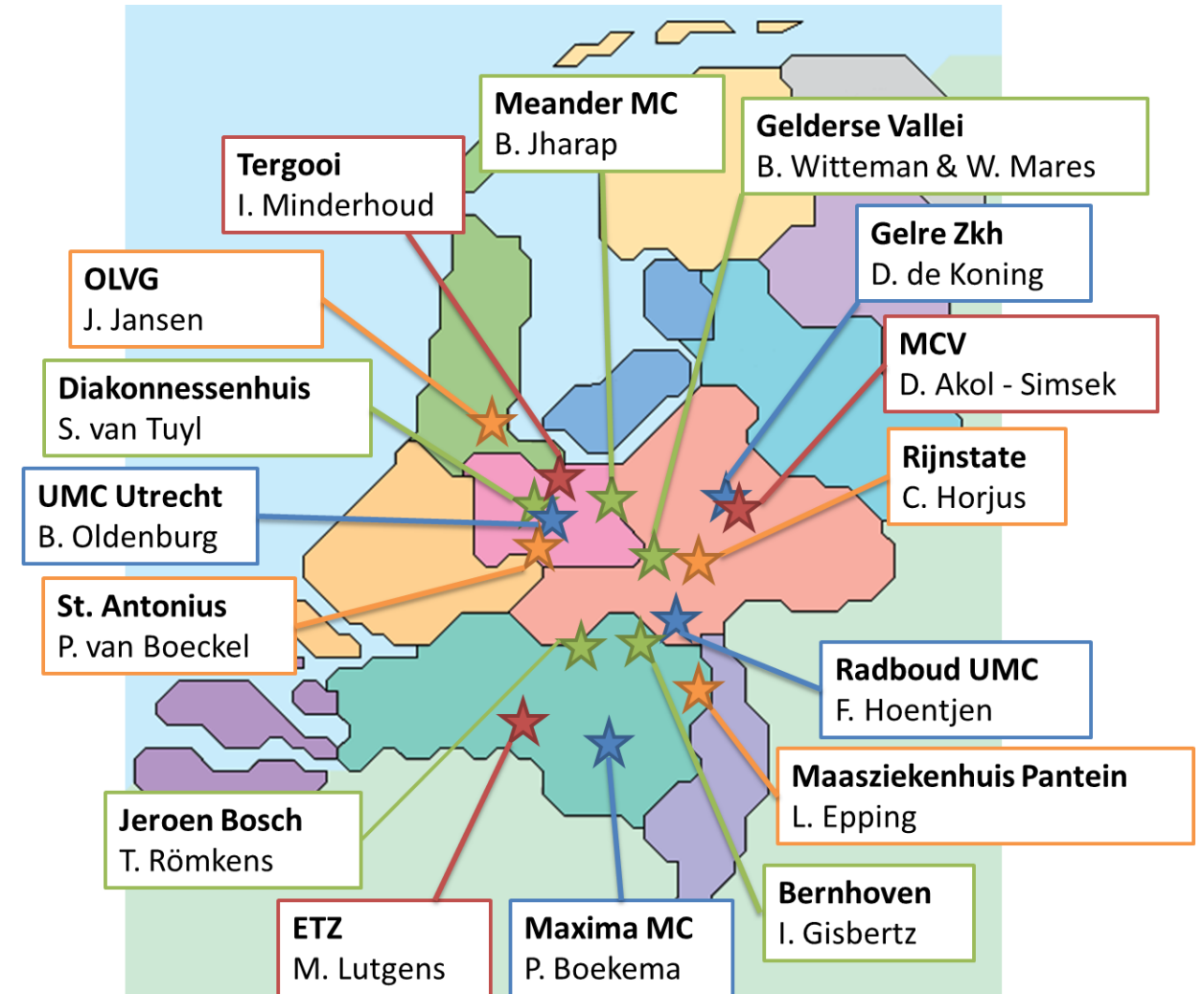
- 50% gestopt na 4 jaar
- Met name vanwege onvoldoende effect (rood) en bijwerkingen (blauw)
- Bij langere behandeling stoppen bij rustige ziekte meer belangrijk

Onderzoek naar stoppen van anti-TNF

- AWARE studie
 - Stoppen anti-TNF in NL bij Crohn en colitis ulcerosa
- SPARE studie
 - Stoppen infliximab bij Crohn
- LADI studie
 - Verlengen dosisinterval adalimumab bij Crohn

AWARE studie: stoppen met anti-TNF medicatie

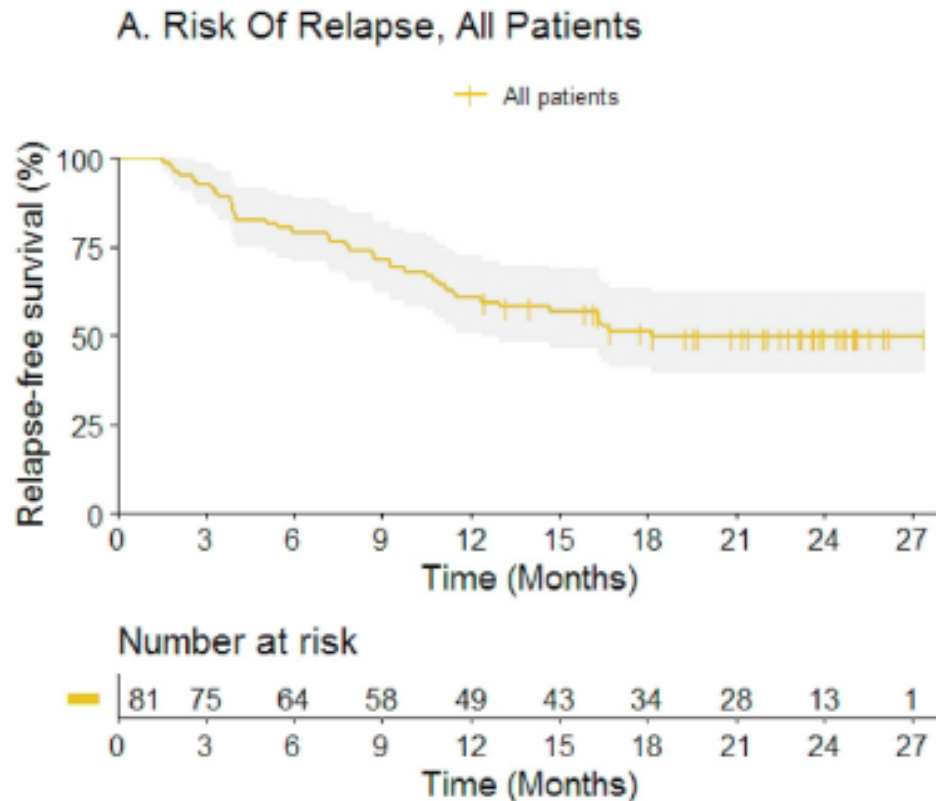
- Prospectieve cohort studie
- 13 ziekenhuizen in NL (2018-2020)
- IBD in endoscopische remissie
 - >6 maanden; geen prednison
- Opvlamming <2 jaar
- Voorspellen opvlamming
 - Medicatie (mesalazine, thiopurine)
 - Minimale endoscopische ontsteking



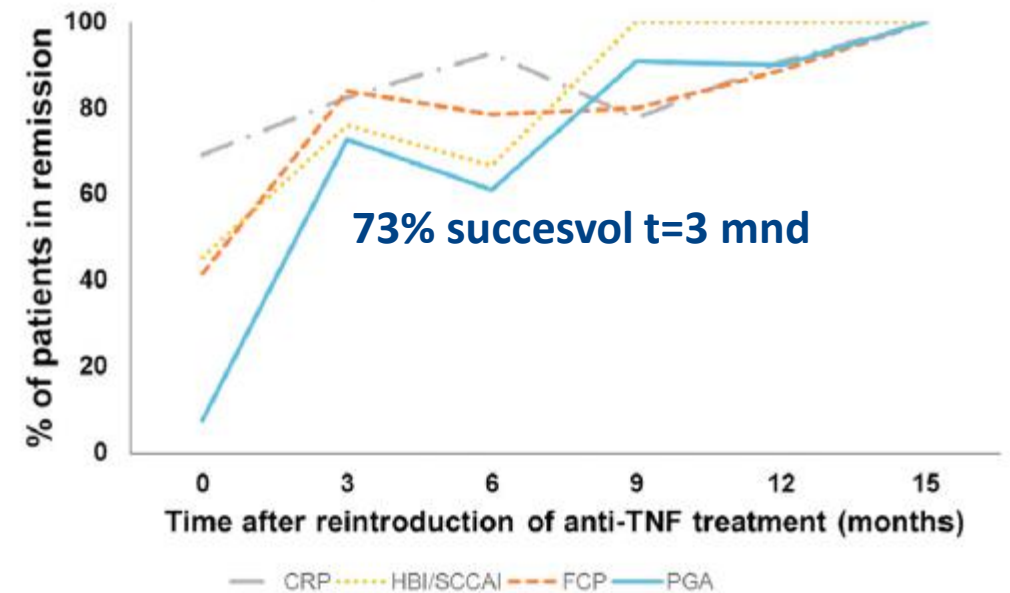
AWARE studie: wie deden mee?

- 81 patiënten
 - 39 colitis ulcerosa
 - 1 IBD-U
 - 41 ziekte van Crohn
 - 73% alleen ontsteking, maar 8 met perianale ziekte
- Gemiddeld 40 jaar oud
- Gemiddeld 9 jaar IBD en 4,2 jaar anti-TNF therapie
- Bij endoscopie: geen ontsteking (87.7%), minimale ontsteking (12.3%)

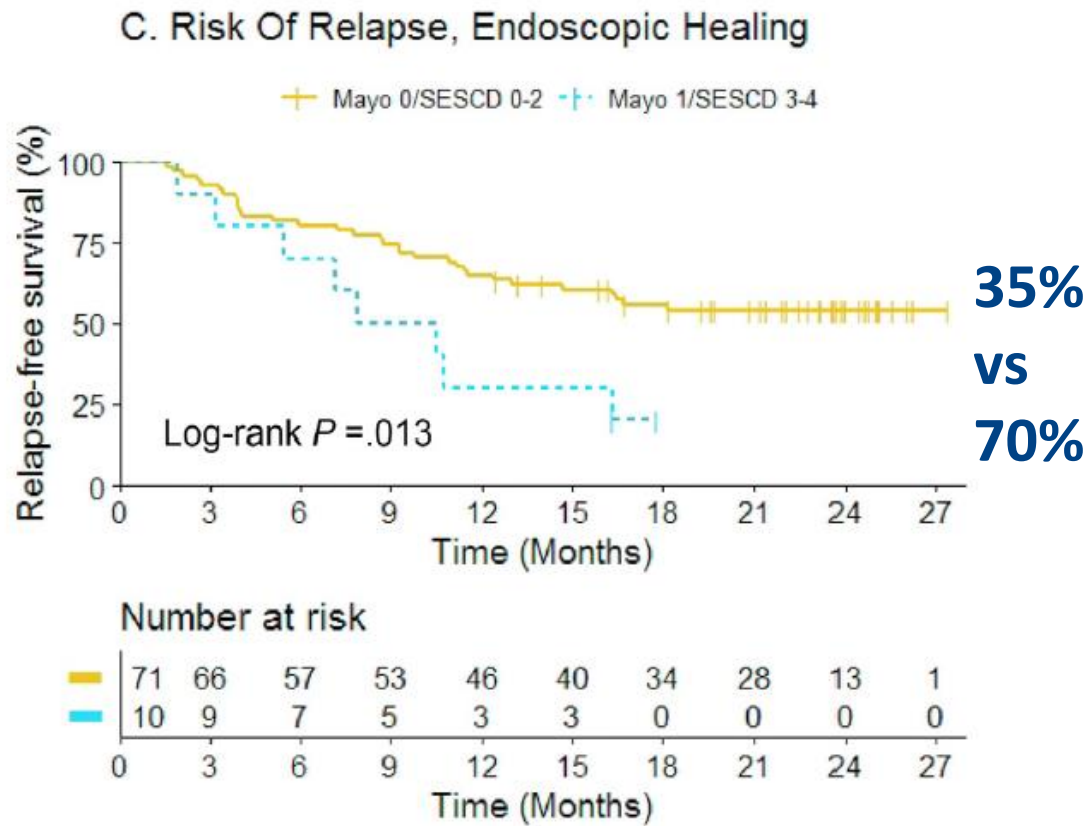
40% opvlamming na 1 jaar. Goed effect bij herstart



A Remission after reintroduction of anti-TNF (N=29)



Coloscopie voorspelt risico op relapse



- Mesalazine beschermt bij colitis ulcerosa



Patiëntervaringen

	allen	Geen flare	Wel flare	
12-Month follow-up ^a	N = 74	N = 44	N = 30	
In the past year, I did not experience any IBD-related symptoms.	7 (3–9)	9 (7–10)	3 (2–5)	<.00 ^b
In the past year, I experienced fewer IBD-related symptoms than the year before.	5 (2–9)	7 (4–10)	3 (1–5)	.001 ^b
Stopping anti-TNF treatment was a good decision.	10 (5–10)	10 (10–10)	5 (2–7)	<.001 ^b

- Algeheel welbevinden (1-10):
 - 9 bij stoppen
 - 6 bij flare
 - 8 na herstart anti-TNF (3 maanden)

Conclusies AWARE studie

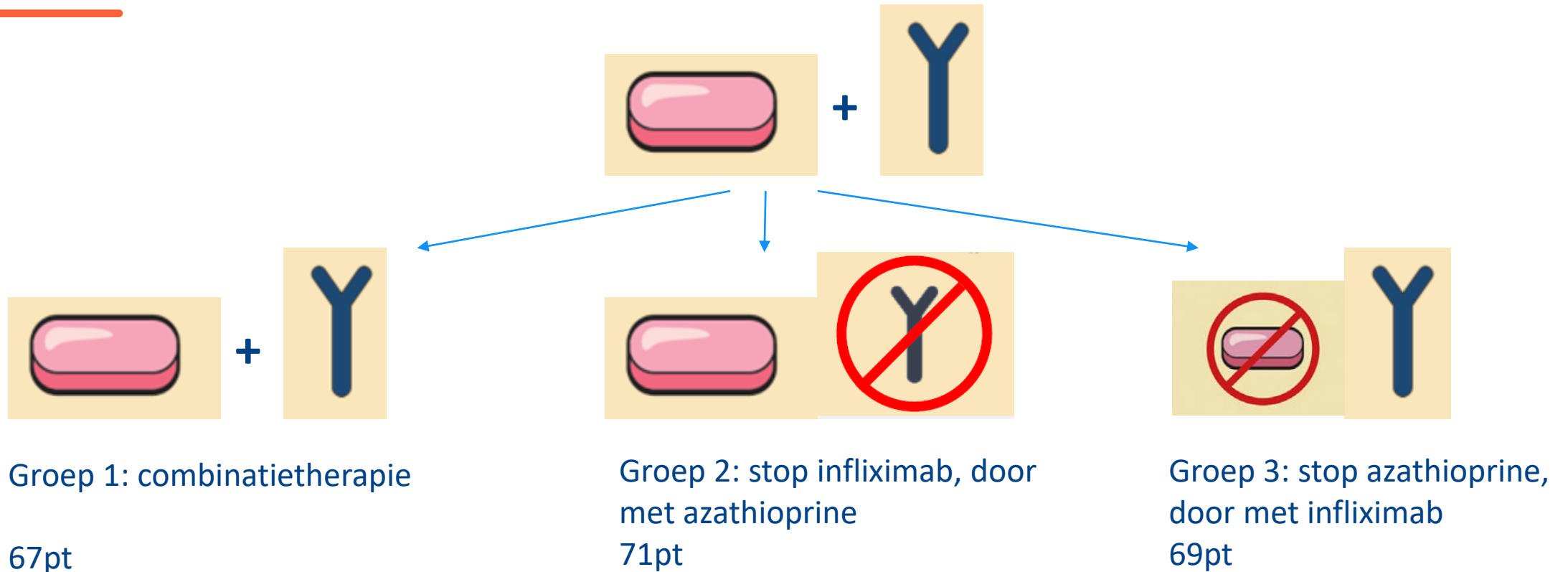


- 40% opvlammingen na stop anti-TNF medicatie
- 60% dus 1 jaar klachtenvrij zonder medicatie
- Goed effect van herstarten van medicatie
- Coloscopie helpt om te voorspellen wie een opvlamming krijgt

SPARE studie

Ziekte van Crohn, 6 maanden remissie
met infliximab en azathioprine

64 ziekenhuizen in
Europa en Australië



- 2 jaar follow-up
- Risico op opvlamming
- Totale tijd in remissie

SPARE studie - Risico op opvlamming

- Bij combinatietherapie 8/67 (12%)
- Bij stoppen infliximab 25/71 (35%) patiënten opvlamming
- Bij stoppen azathioprine 6/69 (9%)
- 22/23 (96%) patiënten remissie na herstart infliximab

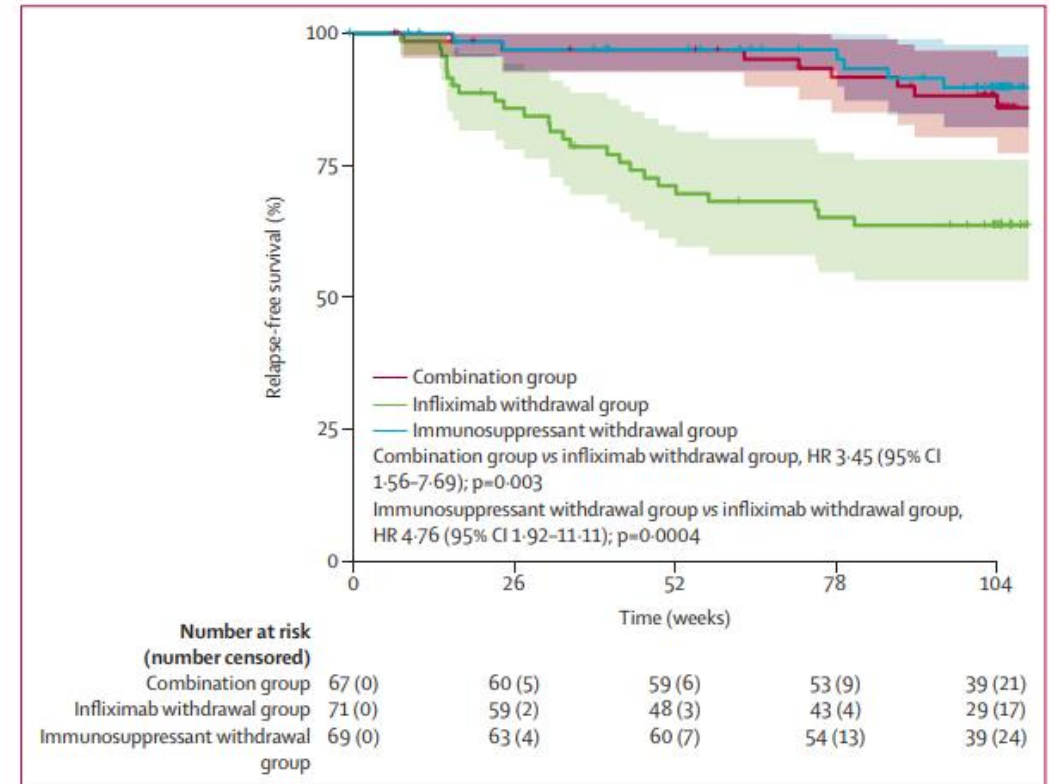


Figure 3: Relapse-free survival

Relapse-free survival was estimated by Kaplan-Meier estimators with their 95% CIs in the three groups, over 104 weeks.

Conclusies SPARE studie

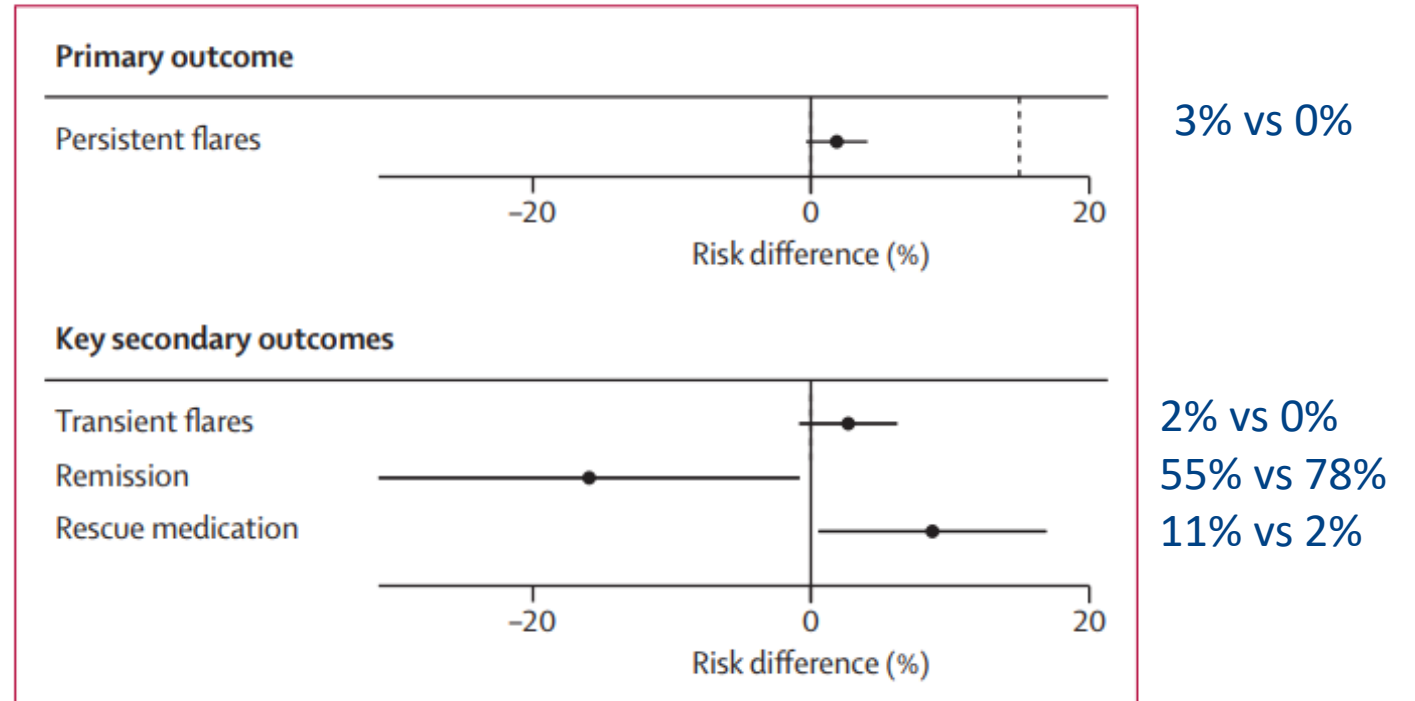
- Verhoogd risico op opvlamming na stoppen van infliximab
- Goed effect van herstarten infliximab
- Geen verhoogd risico na stoppen van azathioprine naast de anti-TNF >6 maanden bij patiënten in remissie

LADI studie: Adalimumab afbouwen ipv stoppen?

- 20 ziekenhuizen in Nederland
- Ziekte van Crohn
 - 9 maanden remissie zonder prednison
 - Vooraf controle bloed en ontlasting, geen scopie
 - Adalimumab 1x/2 weken
- Loten voor:
 - A: 1x/2 weken → 1x/4 weken (109 patiënten)
 - B: 1x/2 weken (60 patiënten)
- 1 jaar
- Opvlammingen met meer dan 8 weken klachten

LADI studie - resultaten

- 65% 1x/4 weken
- 17% 1x/3 weken

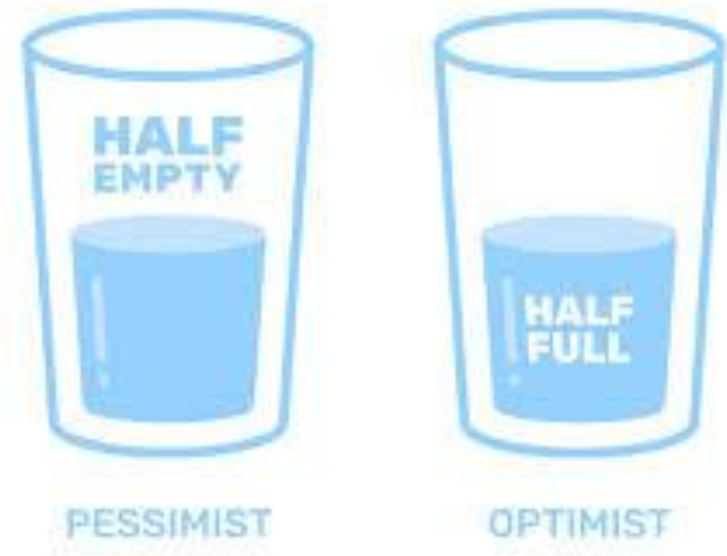


LADI studie – Na afbouwen Adalimumab...

- Geen groot verschil in blijvende opvlammingen
- Wel meer medicatie (o.a. prednison)
- Na 1 jaar 55% volledig in remissie (78% in controlegroep).

Conclusies

- Verhoogd risico op opvlammingen na stoppen anti-TNF
- Circa 50% patiënten na 1 jaar in remissie zonder anti-TNF
- Coloscopie helpt risico op opvlamming te voorspellen
- Samen beslissen!



Referenties

- *Louis 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Published online January 2023
- *Mahmoud et al.* Continuation of anti-TNF in patients with ulcerative colitis in remission is not cost-effective compared with treatment withdrawal: a Markov model. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021 May 4;15(5):709-718.
- NZA. Monitor medisch specialistische zorg 2022. Available at: https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_715091_22/
- *Linschoten et al.* Increased versus conventional adalimumab dose interval for patients with Crohn's disease in stable remission (LADI): a pragmatic, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet gastro hep* 2023;8(4):P343-355.
- *Schultheiss et al.* Loss of response to anti-TNF α agents depends on treatment duration in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Nov;54(10):1298-1308.

