

EVOLUCIÓN TRAS LA RETIRADA DE INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: ESTUDIO RET-INF-EII

Evolution after withdrawal of infliximab in patients with inflammatory bowel disease: RET-INF-EII study

Mata Perdigón FJ, Bernal Torres Á, Viejo Almanzor A

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR. CÁDIZ.

Resumen

La retirada de Infiximab en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal en remisión está asociada a altas tasas de recidiva. El objetivo del estudio es conocer nuestras tasas de recidiva, intentar identificar factores predictores para éstas y revisar la literatura disponible al respecto.

Analizamos de forma retrospectiva los pacientes que habían suspendido infliximab en el Hospital Universitario Puerta del Mar, definiendo la recidiva como toda situación clínica de aumento de actividad que precisó de intervención terapéutica.

Un total de diecisiete pacientes fueron incluidos (53% Enfermedad de Crohn, 47% Colitis Ulcerosa), con una mediana de seguimiento de 66 meses. Las incidencias acumuladas de recidiva fueron del 23% al año, 35% a los dos

años y 47% a los cinco años. Un 25% de los pacientes que recibieron tratamiento con antiTNF como rescate alcanzó la remisión, mientras que el 75% de los que recibieron fármacos biológicos no-antiTNF la alcanzó.

Nuestra probabilidad de recidiva es progresiva a lo largo del tiempo. No hemos conseguido identificar factores predictores con significación estadística. Los fármacos biológicos no anti-TNF pueden ser una alternativa terapéutica eficaz.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, Infiximab, retirada, recidiva.

Abstract

Withdrawal of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in remission is associated with high rates of recurrence. The objective of the study is to know our



Alejandro Viejo Almanzor
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
dr.a.viejo@gmail.com
@drViejoAle

recurrence rates, try to identify predictive factors for them and review the available literature in this regard.

We retrospectively analyzed the patients who had suspended infliximab at the Hospital Universitario Puerta del Mar, defining recurrence as any clinical situation of increased activity that required therapeutic intervention.

A total of 17 patients were included (53% Crohn's Disease, 47% Ulcerative Colitis), with a median follow-up of 66 months. The cumulative incidences of recurrence were 23% at 1 year, 35% at two years, and 47% at five years. 25% of the patients who received anti-TNF salvage treatment achieved remission, while 75% of those who received non-anti-TNF biologics achieved remission.

Our probability of recurrence is progressive over time. We have not been able to identify predictive factors with statistical significance. Non-anti-TNF biological drugs can be an effective therapeutic alternative.

Keywords: inflammatory bowel disease, Infliximab, withdrawal, recurrence.

Introducción

La Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU) son las dos formas más frecuentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Forman parte de las denominadas Enfermedades Inmunomediadas (IMID), pudiendo presentar, además de la afectación propiamente intestinal, manifestaciones dermatológicas, articulares, cutáneas, hepáticas y oculares, denominadas manifestaciones extraintestinales. La fisiopatología de la EII es compleja y no ha sido aún del todo bien definida, habiéndose identificado hasta el momento algunos factores genéticos y medioambientales que podrían contribuir a su desarrollo^{1,2}. Su prevalencia se sitúa según una revisión sistemática de 2018³ en torno al 0,3% en países de Europa, América del Norte y Oceanía. Presenta dos picos fundamentales de diagnóstico, uno entre la segunda-cuarta década de la vida y otro en torno a los 60-70 años⁴. No se ha identificado una mayor prevalencia en ninguno de los dos sexos, aunque algunas publicaciones sí que han reportado mayores cifras de EC en mujeres y de CU en hombres⁵.

Su diagnóstico se alcanza tras la suma de un conjunto hallazgos clínicos, endoscópicos, radiológicos y anatomopatológicos compatibles. En el arsenal

terapéutico disponible encontramos mesalazina; fármacos inmunomoduladores como azatioprina y metotrexate; fármacos biológicos como los antiTNF, las antiintegrinas y las anti-interleucinas; y nuevas moléculas como son los fármacos dirigidos frente a las Janus-Kinasas^{6,7}.

Los fármacos antiTNF, como infliximab y adalimumab, están claramente posicionados en el algoritmo terapéutico de la EII, para inducir la respuesta y mantener la remisión de los pacientes con EC⁶ y CU⁸. A grandes rasgos, los diferentes escenarios clínicos en los que se suelen utilizar estos fármacos son la corticorrefractariedad, la corticodependencia y el fracaso o contraindicación a fármacos inmunomoduladores. Con la evolución del conocimiento en la EII, los objetivos terapéuticos se han hecho cada vez más ambiciosos, dado que estudios sugieren que el bloqueo eficaz de la actividad inflamatoria en etapas precoces de la evolución de la enfermedad, es capaz de modificar el curso natural de la misma⁹. Es por ello, que se ha ampliado el uso de estos fármacos a otros escenarios, adelantándolos en el tiempo (CU grave, EC fistulizante, afectación perianal, etc.).

Son fármacos seguros¹⁰ y eficaces, pero no están exentos de posibles efectos secundarios (riesgo de infecciones, neoplasias, etc.) y además suponen un gasto importante al sistema sanitario. La llegada de fármacos biosimilares ha ayudado a disminuir estos costes, pero aun así suponen un elevado porcentaje del gasto en Farmacia de las Unidades de Aparato Digestivo.

Disponemos de nuevas herramientas para la monitorización de los tratamientos como son los niveles de fármacos, y las técnicas diagnósticas han sufrido una gran evolución en los últimos años (calidad de la óptica de los endoscopios, cromoendoscopia, entero-RMN, etc.), pero aun así quedan dudas por resolver.

Múltiples estudios han analizado su indicación, dosificación y pautas de administración en diferentes escenarios, pero, hasta el momento, la indicación de retirada de los fármacos anti-TNF no está bien definida¹¹⁻¹⁴.

Debemos tener en cuenta que la EII es una enfermedad crónica, que puede conllevar alta morbilidad, ser muy invalidante y en ocasiones mutilante. Además, la mayoría de nuestros pacientes con EII son jóvenes⁴, con lo que intentar modificar el curso natural de la enfermedad con tratamientos biológicos está hoy día entre las prioridades de los clínicos⁹. Sin embargo, desconocemos los efectos de estas terapias a largo plazo. Por otro lado, aunque representando un grupo

menor al anterior, se sitúan aquellos pacientes mayores que debutan con la enfermedad en su segundo pico de incidencia⁴ o que simplemente tienen una EII de larga evolución, en los cuales nos supone un reto el utilizar o mantener terapias biológicas dadas las comorbilidades propias de la edad avanzada y el mayor riesgo que ya tienen de por sí estos pacientes para padecer infecciones y/o tumores. Existe por tanto una laguna de conocimiento actual sobre la posibilidad o convenciencia de suspender el tratamiento con antiTNF en base a un balance de los beneficios que podría suponer su retirada en términos de seguridad, coste, etc. frente al riesgo de una posible reactivación de la enfermedad.

Se presenta un estudio retrospectivo, cuyo objetivo es analizar la evolución de los pacientes con EII, tanto EC como CU, que han dejado de recibir tratamiento biológico con Infliximab en el Hospital Universitario Puerta del Mar, e intentar así identificar factores predictores de recidiva a corto y largo plazo que ayude a médicos y pacientes a tomar una decisión respecto a continuar o suspender el tratamiento.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico donde se incluyen todos los pacientes de nuestro hospital que suspendieron infliximab estando en remisión clínica, por decisión facultativa diferente a cambio de anti-TNF o de diana terapéutica, con seguimiento superior a 24 meses.

Se analizan las características basales de la EII, los tratamientos previos, el tiempo de uso de infliximab, el motivo de retirada, el tratamiento inmediato tras la suspensión y el tiempo de seguimiento desde la misma. Además, se analiza la recaída, el tiempo hasta su aparición, el tratamiento utilizado y la respuesta al mismo.

Para las variables cuantitativas se calculará la media y la desviación estándar (SD) o la mediana y los rangos intercuartílicos (IQR) en función de la distribución de la muestra; para las categóricas, se calcularán las frecuencias y porcentajes con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se valora la normalidad de la distribución mediante el test de Shapiro-Wilk. Si las variables siguen una distribución normal, se realizan comparaciones de las variables categóricas mediante el test de Chi-cuadrado, y de las variables cuantitativas mediante el test T de Student. En caso contrario, se aplica el test no paramétrico correspondiente.

Resultados

Se incluyen un total de diecisiete pacientes diagnosticados de EII que han suspendido tratamiento con Infliximab, cumpliendo criterios de inclusión y de exclusión. Los parámetros principales analizados se recogen en la **Tabla 1**.

La mediana de seguimiento de todos los pacientes tras la suspensión del Infliximab fue de 66 meses (IQR 47-79), siendo ésta mayor en los pacientes con EC (mediana 76 meses, IQR 69,75-80,25) que en los pacientes con CU (mediana 55 meses, IQR 32-64).

La mediana de tiempo desde la retirada del infliximab hasta la aparición del brote fue de 16 meses (rango: 5-70) para todos los pacientes, siendo ésta mayor en los pacientes con EC (32,5 meses; rango: 5-51) que en los pacientes con CU (16 meses; rango 7-70), sin alcanzar significación estadística (p 0,39).

Nueve pacientes (52,9%) presentaron una recidiva o brote de su EII durante el seguimiento: 5 CU y 4 EC. Por distribución temporal, en los seis primeros meses de seguimiento se produjo una recidiva de CU y ninguna de EC, entre los 7-12 meses hubo un caso de CU y dos de EC, entre los 13-24 meses hubieron dos casos de CU y ninguno de EC. En cuanto a las recidivas tardías, más allá de los 24 meses de seguimiento, hubo un brote de CU a los 51 meses y dos de EC, uno a los 53 meses y otro a los 70 meses. Por tanto, la incidencia acumulada de recidiva a los seis meses fue del 5%, a los doce meses del 23%, a los 24 meses del 35%, y a los cinco años del 47%.

En la **Figura 1** se representa, mediante curva de Kaplan-Meier, la supervivencia libre de recidiva a lo largo del seguimiento.

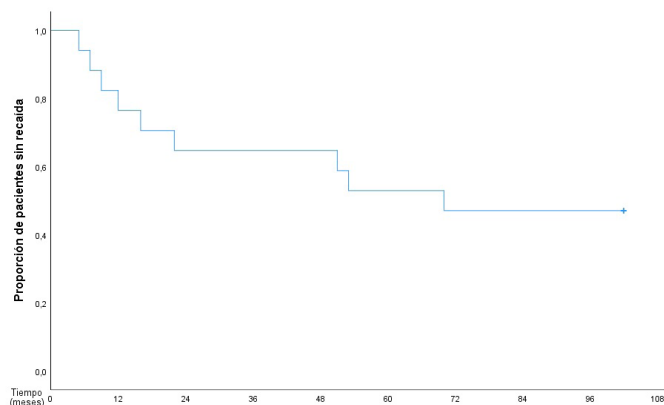
Analizamos si la edad al diagnóstico de la EII o el tiempo de uso de Infliximab antes de su retirada influían en la recidiva posterior de los pacientes, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en ninguno de los dos casos.

La estrategia terapéutica de rescate utilizada como primera línea en los pacientes con recidiva fue diversa: Mesalazina, inmunomoduladores (azatioprina, metotrexate) y fármacos biológicos.

TOTAL	17
Hombre	6 (35%)
Mujer	11 (65%)
EDAD MEDIA AL DIAGNÓSTICO (años)	26,5
TIPO EIIC	
PRODUCTITIS ULCEROSA	0
CU DISTAL	3
CU EXTENSA	6
EC ILEAL/ILEOCECAL	3
EC COLÓNICA	1
EC ILEO-COLÓNICA	4
EC EXTENSA (ID + COLON)	0
COLITIS ULCEROSA (%)	47%
ENFERMEDAD DE CROHN (%)	53%
ENFERMEDAD PENETRANTE (EC)	5/8
ENFERMEDAD PERIANAL (EC)	6/8
TRATAMIENTOS PREVIOS	
5-ASA	14 (82,3%)
AZATIOPRINA	11 (64,75%)
METOTREXATE	1 (5,8%)
TIEMPO DE USO IFX (mediana, meses)	66
MOTIVO DE RETIRADA	
DECISIÓN FACULTATIVA - REMISIÓN	11 (64,7%)
DECISIÓN FACULTATIVA - EFECTO ADVERSO	3 (17,6%)
DECISIÓN FACULTATIVA - TOP/DOWN	1 (5,8%)
DECISIÓN PACIENTE	2 (11,7%)
REMISIÓN ENDOSCÓPICA EN RETIRADA	7/9
TRATAMIENTO INMEDIATO TRAS RETIRADA	
AZA	5 (29,4%)
5-ASA	9 (52,9%)
SEGUIMIENTO TRAS LA RETIRADA (mediana, meses)	66
PACIENTE CON RECAIDA	9 (52,9%)
TIEMPO HASTA RECAIDA (mediana, meses)	16

Tabla 1

Principales variables analizadas.



Curva de supervivencia libre de recaída.

Figura 1

Cuatro de los nueve pacientes (44,4%) recibieron antiTNF como tratamiento de rescate, dos de ellos en primera línea y dos en segunda línea (50% infliximab, 50% adalimumab). Se consiguió respuesta y remisión en un caso tratado con adalimumab (25%) en primera línea, precisando el resto de pacientes cambiar la diana terapéutica.

Cuatro pacientes recibieron de primera (1) o segunda línea (3) tratamiento de rescate con fármacos biológicos no antiTNF (Vedolizumab/Ustekinumab), consiguiendo la remisión tres de ellos (75%).

Debido al pequeño tamaño muestral, no se consiguieron identificar factores predictores de recidiva con significación estadística.

Discusión

En este estudio retrospectivo analizamos la evolución en práctica clínica de los pacientes con EIIC que han dejado de recibir tratamiento con infliximab de forma reglada, bien haya sido a propuesta del facultativo responsable o a petición del paciente. Se trata de un estudio unicéntrico con una muestra pequeña de pacientes, lo que limita los resultados obtenidos a la hora de su interpretación. Además, el hecho de ser retrospectivo hace que algunas de las variables del estudio, o algunos pacientes, no se hayan podido recoger de forma adecuada, perdiéndose información valiosa como, por ejemplo, el hábito tabáquico de los pacientes.

La mayor parte de los grupos de pacientes analizados en los diferentes estudios que versan sobre la suspensión de fármacos antiTNF muestran un claro predominio de la EC frente a la CU^{22,23}, lo que puede justificarse dado que la primera aprobación en EII para el uso de biológicos fue para EC con infliximab. En nuestro caso, con diecisiete pacientes, no hemos identificado estas diferencias.

Respecto a los motivos que llevaron a suspender el tratamiento biológico, sólo analizamos el motivo último y final (remisión clínica prolongada, efecto adverso, decisión del paciente, estrategia *top-down*), pero no incluimos la evolución de las pacientes que suspendieron el tratamiento durante la gestación, dado que nuestro objetivo incluía valorar la recidiva a largo plazo. Tampoco recogimos la motivación subyacente a la decisión de suspender los tratamientos descrita en la literatura (posibilidad de aparición de infecciones, desarrollo de neoplasias, costes, etc.)¹¹⁻¹⁴, dado que dichas valoraciones no suelen aparecer recogidas en las historias clínicas y suelen quedar más en conversaciones con el paciente, con lo que de forma retrospectiva ha resultado imposible conseguir las. En cualquier caso, asumimos que los costes, entendidos como problemas de financiación de los fármacos por las aseguradoras, no fueron en ningún caso el motivo para suspender ningún fármaco dado que todos los pacientes fueron atendidos en el SNS.

Consideramos que nuestro seguimiento medio, mayor de cinco años, está en consonancia con los estudios analizados, lo que permite hacer una buena valoración de las recidivas tanto a corto como a largo plazo.

Comparando nuestras incidencias acumuladas de recidiva con las publicadas en el estudio de Casanova *et al.*²¹, vemos que a corto plazo tenemos mejores datos (5% frente a 15% a los seis meses) y que, con el paso del tiempo, estas diferencias se van acortando (23-35-47% frente a 24-38-54% a los 1-2-5 años). Probablemente las diferencias iniciales se deban al bajo número de pacientes con el que contamos en nuestra población, pero consideramos que la importancia de nuestros resultados radica en que queda demostrada la tendencia a la recidiva con el paso de los meses, con cifras en torno al 50% al cabo de cinco años, similar al estudio con mayor número de pacientes.

Intentamos identificar factores asociados a las recidivas. En la literatura revisada, uno de los factores de riesgo conocidos son la edad joven al diagnóstico^{15,17,19-22}.

En nuestro caso, la edad al diagnóstico en los pacientes que recidivaron y en los que no, fue similar (27,1 años frente a 26). Nos llamó la atención que el tiempo medio de exposición al infliximab antes de su retirada sí fue bastante diferente entre los que recidivaron y los que no (46 meses frente a 66). Sin embargo, no pudimos encontrar diferencias estadísticamente significativas, por lo que este hallazgo parece estar provocado por efectos del azar. Tampoco pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo hasta la recidiva en función del tipo de EII que presentase el paciente, a pesar de que en nuestro estudio los pacientes con CU presentaron una recidiva más precoz que los pacientes con EC (16 meses frente a 32,5).

Todos estos problemas de significancia estadística deben estar justificados por el pequeño tamaño muestral. Habría que conseguir aumentar la muestra para detectar si estas diferencias alcanzan significación.

Respecto a los tratamientos de rescate, la mayor parte de los estudios analizados demuestran que es segura la reintroducción de fármacos antiTNF con cifras superiores al 75-80% de respuesta^{13,15-18,20,21,24}, incluyendo el uso del mismo que se había retirado inicialmente^{18,20,21}.

En nuestro caso, un 44,4% de los pacientes recibieron tratamiento antiTNF en primera o segunda línea, respondiendo sólo el 25% de ellos (1 de 4). Sin embargo, cuando se utilizaron fármacos biológicos con otras dianas terapéuticas, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento, los resultados fueron mejores (respuesta: 75%). No conseguimos explicar la baja tasa de respuesta a la reintroducción de antiTNF. Dado que la mayoría de los estudios la avalan, probablemente se deba, una vez más, al tamaño muestral.

Dos limitaciones fundamentales a la hora de interpretar nuestros resultados son que, prácticamente, la mitad de los pacientes (47%) carecían de estudio endoscópico, y que no incluimos entre las variables del estudio ningún parámetro biológico tipo PCR, calprotectina fecal, hemoglobina, leucocitos o VSG. Ambos casos, tanto la remisión endoscópica como la remisión biológica, se han asociado en estudios publicados a una remisión más profunda, lo que puede influir en el mantenimiento de la remisión^{12,14,16,17,19,20,23}. Asimismo, tampoco disponíamos de niveles valle de fármaco para contemplar dicha variable en el estudio, ni de estudio radiológico en los pacientes con EC luminal ni perianal.

Consideramos que, a pesar de todas las limitaciones expuestas, los resultados de este estudio concuerdan en su mayor parte con los hasta ahora publicados, apreciando un incremento progresivo de la probabilidad de recidiva, que alcanza prácticamente al 50% de los pacientes tras cinco años de haber suspendido el tratamiento.

No hemos podido demostrar nuevos factores de riesgo que ayuden a estratificar a los pacientes a la hora de planificar una suspensión de infliximab. Ante los buenos resultados del uso de nuevas terapias biológicas, se podrían plantear estudios en esta línea para confirmar los resultados. Hasta ahora, los datos publicados no suelen incluir pacientes con estas terapias dada su reciente introducción en la práctica clínica habitual, por lo que podría constituir un campo de investigación que ayude a decidir qué tratamiento de rescate es el ideal para cada paciente en función de la probabilidad de respuesta y de los posibles efectos secundarios propios de cada fármaco.

Conclusión

El escenario clínico para la retirada de fármaco antiTNF sigue sin estar claramente definido. La justificación que subyace de forma general al planteamiento de la suspensión suele ser la posibilidad al desarrollo de efectos secundarios (infección, neoplasias), los costes, y el propio deseo del paciente a dejar de recibir medicación por largo plazo tras haber conseguido la remisión.

Nuestra probabilidad de recidiva es progresiva a lo largo del tiempo. No hemos conseguido identificar factores predictores con significación estadística. El uso de nuevas terapias biológicas con diferente diana terapéutica parece prometedor en el tratamiento de rescate.

Bibliografía

1. Burke KE, Boumitri C, Ananthakrishnan AN. Modifiable Environmental Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(5):21.
2. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491(7422):119-124.

3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018;390(10114):2769-2778.

4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1785-1794.

5. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study [published correction appears in *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug;101(8):1945]. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1559-1568.

6. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3-25.

7. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.*

8. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(7):769-784.

9. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):351-361.e5.

10. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2017;37(1):25-37.

11. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(1):17-31.

12. Papamichael K, Vermeire S. Withdrawal of anti-tumour necrosis factor α therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(16):4773-4778.

13. Torres J, Cravo M, Colombel JF. Anti-TNF Withdrawal in Inflammatory Bowel Disease. *GE Port J Gastroenterol.* 2016;23(3):153-161.

14. Ben-Horin S, Mao R, Qiu Y, Chen M. Discontinuation of Biological Treatments in Inflammatory Bowel Disease: A Concise Pragmatic Review. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(1):6-12.
15. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):391-405.
16. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5):632-647.
17. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(2):196-202.
18. Bots SJ, Kuin S, Ponsioen CY, 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):281-288.
19. Papamichael K, Vande Casteele N, Gils A, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who discontinued infliximab therapy upon clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(6):1103-1110.
20. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, 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):910-923.
21. Casanova MJ, Chaparro M, García-Sánchez V, 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):120-131.
22. Swann R, Boal A, Squires SI, et al. Optimising IBD patient selection for de-escalation of anti-TNF therapy to immunomodulator maintenance. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(1):16-21.
23. Helwig U, Lutter F, Koppka N, et al. Proposal for an anti-TNF-exit strategy based on trough serum level. *Biologics.* 2017;47:81-85.
24. Mak JWY, Tang W, Yip TCF, et al. Stopping anti-tumour necrosis factor therapy in patients with perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(11-12):1195-1203.