Svensk Gastroenterologisk Förening
Swedish Society of Gastroenterology

Nationell riktlinje

2022

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Behandlingsstrategier vid inflammatorisk tarmsjukdom – med inriktning på biologisk terapi

Datum för fastställande: 2022-03-09

Arbetsgruppens ordförande:

Michael Eberhardson, Universitetssjukhuset i Linköping
michael.ebehardson@liu.se

Arbetsgruppens medlemmar:

Marie Carlson, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Henrik Hjortswang, Universitetssjukhuset i Linköping
Jan Marsal, Skånes Universitetssjukhus, Lund/Malmö
Daniel Sjöberg, Falu Lasarett

Granskat av:

Britt-Marie Eriksson, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Jonas Halfvarson, Universitetssjukhuset i Örebro
Erik Hertervig, Skånes Universitetssjukhus, Lund/Malmö
Per Karlén, Danderyds sjukhus, Stockholm
Ulrik Lindforss, Karolinska Universitetssjukhuset
Pär Myrelid, Universitetssjukhuset i Linköping
Hans Strid, Södra Älvsborgs Sjukhus

Innehåll

1. Sammanfattning kapitel 4-14 3

2. Inledning 11

3. Allmänna strategier vid biologisk behandling 12

Val av avancerad behandling vid terapisvikt på konventionell behandling 12

Prognostiskt ogynnsam sjukdom 14

Intestinala komplikationer 14

Definition av sjukdomsaktivitet 15

Riskfaktorer för skov och tarmskada 15

Reaktivt eller proaktivt förhållningssätt 16

Behandlingsstrategi – Rapid Step Up respektive kontrollerad Top Down 16

Indikation för att byta behandlingsstrategi 17

4. Behandling med biologiska läkemedel 17

Mekanismer 17

Insättning av behandling 18

5. Kombinationsbehandling med tiopuriner/metotrexat vid biologisk behandling 20

Infliximab 20

Adalimumab 21

Certolizumab och golimumab 21

Vedolizumab 22

Ustekinumab 22

6. Läkemedelsmonitorering vid biologisk behandling (TDM, Therapeutic Drug Monitoring) 24

Bakgrund 24

Vad är läkemedelsmonitorering? *25*

Evidensläget för reaktiv och proaktiv TDM *25*

Referenser för dalvärden vid infliximab- och adalimumabbehandling för IBD *26*

Vedolizumab *28*

Ustekinumab *29*

7. Biverkningar/komplikationer vid biologisk behandling 30

Graviditet/Amning *30*

Anti-TNF-behandling *30*

Vedolizumab *34*

Ustekinumab *34*

8. Kirurgi och biologisk behandling 35

Ileocekal resektion och postoperativ biologisk behandling *35*

9. Anti-TNF-behandling vid akut kolit 36

10. Perianal Crohns sjukdom och anti-TNF-terapi 37

11. Inflammation i bäckenreservoar/pouchit och biologisk behandling 38

12. Äldre och biologisk behandling 40

Anti-TNF *40*

Vedolizumab *40*

Ustekinumab *41*

Kirurgi *41*

13. Biosimilarer 42

14. Utsättning av biologisk behandling 43

15. Referenser 44

1. Sammanfattning kapitel 4-14

4. Behandling med biologiska läkemedel

- ***Screening bör ske avseende tuberkulos, hepatit B/C, EBV, varicella.***
- ***Kontraindikationer för anti-TNF är pågående obehandlad infektion, hjärtsvikt NYHA III/IV, perifera demyeliniserande sjukdomar (t ex multipel skleros, MS) samt etablerad SLE.***
- ***Relativa kontraindikationer för anti-TNF är tidigare/pågående malignitet. Diskussion med onkolog inför eventuell behandling.***

5. Kombinationsbehandling med tiopuriner/metotrexat vid biologisk behandling

- ***Kombinationsbehandling infliximab och tiopuriner är överlägset monoterapi hos tiopurin-naiva patienter.***
- ***Vid kombinationsterapi och uppnådd remission kan reducerad tiopurindos övervägas för att behålla effekten mot ADAB (anti-drug Antibodies) och samtidigt minimera komplikationsrisken. Rationalen är att terapeutisk dosering inte är nödvändigt för att motverka antikroppsbildning mot det biologiska läkemedlet. Man kan även överväga utsättning av immunmodulerare vid långvarig remission.***
- ***Kombinationsbehandling avseende adalimumab rekommenderas vid byte från annat anti-TNF till adalimumab samt vid risk för utveckling av ADAB under pågående adalimumab-behandling. Detta är särskilt viktigt om man misstänker att ADAB är orsaken till bristande behandlingssvar på det tidigare anti-TNF-preparatet. Man bör överväga utsättning av immunmodulerare efter sex månaders stabil remission, tidigare hos sköra/äldre patienter med risk för biverkningar vid kombinerad immunsuppression.***
- ***Pågående tiopurin/metotrexatbehandling bör ej seponeras vid insättning av vedolizumab till dess att man kan utvärdera svaret på vedolizumab, oftast efter minst tre månader.***
- ***Vid nystart av vedolizumab hos tiopurin-naiva CD-patienter kan man överväga kombinationsbehandling, särskilt vid tidigare svår sjukdom och bristande effekt på tidigare terapi.***
- ***Pågående tiopurin/metotrexatbehandling bör ej seponeras vid insättning av ustekinumab till dess att man kan utvärdera svaret på ustekinumab, oftast efter 16 veckor.***
- ***Särskild försiktighet bör iakttagas hos yngre män (tiopuriner medför risk för hepatosplenärt lymfom, dock få fall beskrivna i litteraturen), fertila kvinnor som behandlas med MTX, samt hos äldre.***

6. Läkemedelsmonitorering vid anti-TNF-terapi (TDM)

- ***Episodisk behandling med långa intervaller mellan administration av biologiska läkemedel där läkemedelsnivåerna tillåts gå ner under detektionsnivå innebär en teoretisk risk för antikroppsbildning.***
- ***Tillägg av immunmodulerare (tiopuriner eller MTX) minskar risken för immunogenicitet vid anti-TNF-behandling.***

- ***Läkemedelskoncentrationen mäts vid dalvärde, dvs hur mycket av läkemedlet som finns kvar strax innan nästa administrering. Därför rekommenderas att provet tas strax innan infusion vid IV administrering. Vid subkutana beredningar är rekommendationen att mäta dalkoncentrationen åtminstone under andra halvan av injektionsintervallet.***
- ***Att endast korrelera dalvärden till kliniska symptom bör undvikas vid ställningstagande till eventuell dosjustering/terapibyte. Det väsentliga vid all form av TDM är att relatera dalvärdena till aktuell inflammatorisk aktivitet genom att alltid kombinera TDM med biomarkörer som kalprotektin/CRP och/eller endoskopi.***
- ***Terapeutiska Intervallen är relaterade till patienter i remission under underhållsbehandling. Vid aktiv sjukdom kan högre dalvärden vara av värde, se TDM-algoritm.***

  - Infliximab: 3-7 µg/mL

  - Adalimumab: 5-12 µg/mL

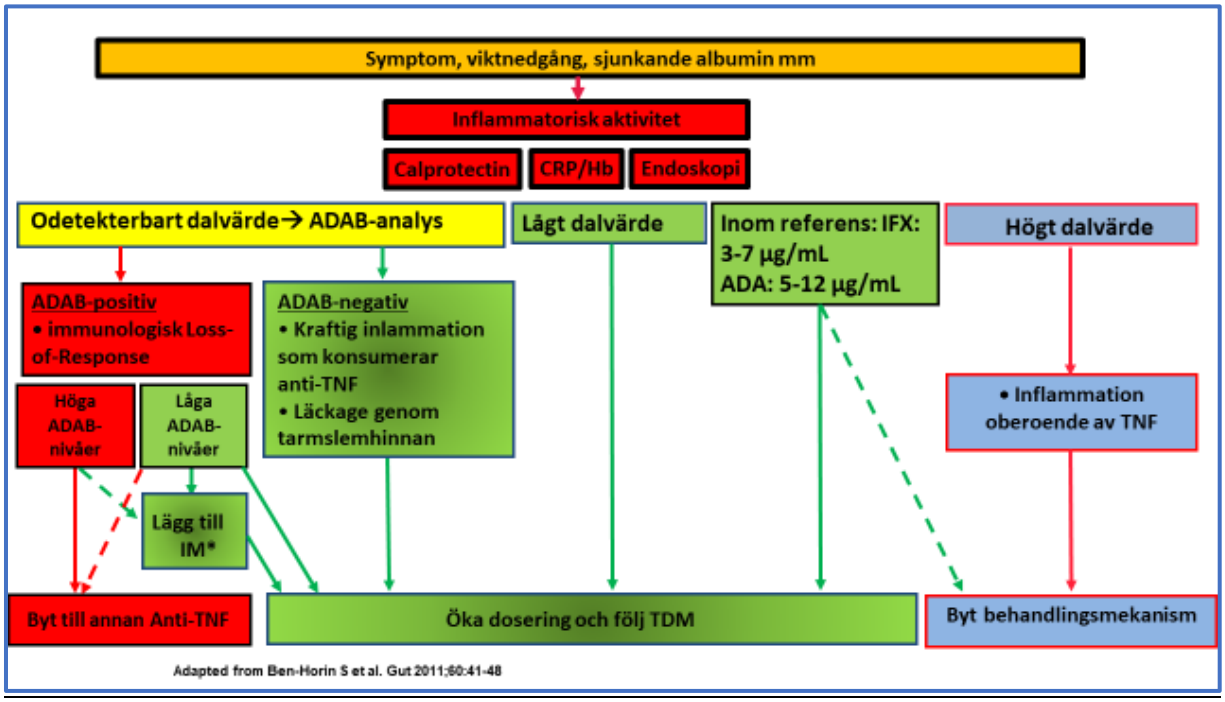
- ***Vid proaktiv TDM mäts dalvärden regelbundet, vilket bör ske tillsammans med biomarkörer för inflammation (t ex kalprotektin och CRP). Dosjustering bör göras vid behov utifrån inflammatoriska biomarkörer i kombination med läkemedelskoncentration och ADAB-utveckling innan eventuell inflammation har givit kliniska symptom. Dalvärdesanalys rekommenderas i slutet av induktionen samt åtminstone en gång om året vid underhållsbehandling.***
- ***Vid IV vedolizumab observerades ett dalvärde runt 12-13 µg/mL vid underhållsbehandling. Vid SC vedolizumab ligger dalvärde strax över 30 µg/mL. Dock saknas studier för att kunna fastslå att dessa läkemedelsnivåer bidrar till ökad möjlighet att nå remission.***
- ***Studier har visat att infusionsintervallet vid IV vedolizumabbehandling kan tätas och därmed förbättra behandlingsresultaten hos vissa patienter med otillräcklig effekt. Vid SC vedolizumab är evidensläget ännu oklart avseende doseskalering.***
- ***Vid SC ustekinumabbehandling föreslås ett måldalvärde mellan 1 och 3 µg/mL.***
- ***Enstaka studier har visat att injektionsintervallet vid ustekinumabbehandling kan tätas och därmed förbättra behandlingsresultaten hos vissa patienter med otillräcklig effekt.***
- ***Vid vedolizumab och ustekinumabbehandling tillhandahålls i nuläget inte ADAB-analys vid de svenska universitetssjukhusen pga lägre förekomst av ADAB för dessa biologiska läkemedel.***
- ***Det prediktiva värdet av dalvärdesanalys under induktion avseende respons/remission har undersökts i observationella studier. Evidensen är begränsad men i väntan på ytterligare studier kan följande ungefärliga riktvärden för serumnivåer vid induktion vara av prediktivt värde för behandlingssvar:***

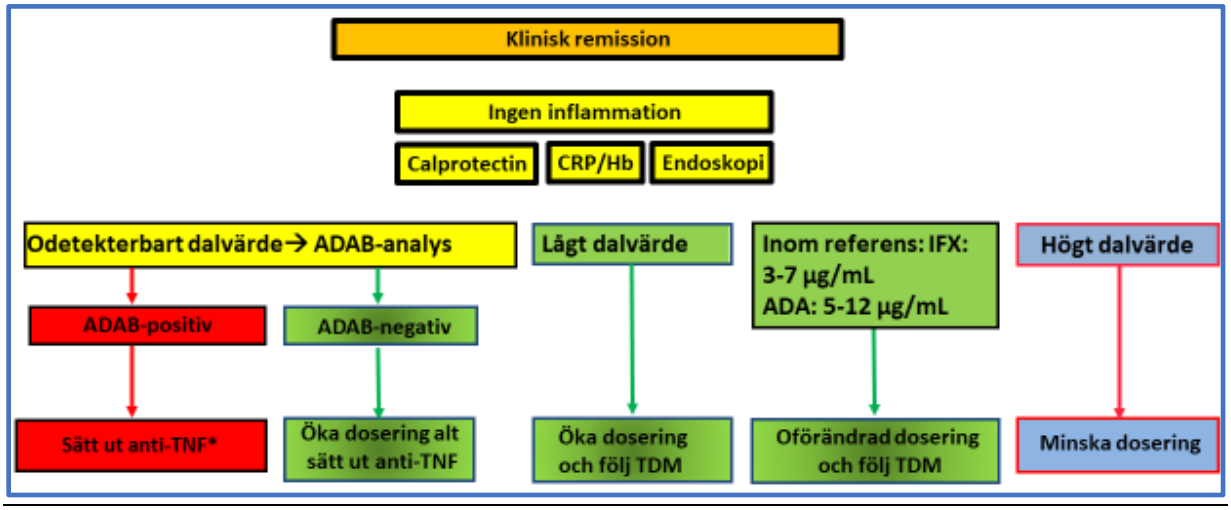
  Riktvärden: ***Infliximab <u>vecka 14</u>: ≥7 µg/mL***

  Adalimumab <u>vecka 14</u>: ≥12 µg/mL

  Vedolizumab <u>vecka 6</u>: ≥20 µg/mL

- ***Behandlingsalgoritmer baserade på dalvärde av infliximab eller adalimumab utgående från klinisk situation (aktiv sjukdom eller remission):***





7. Biverkningar/komplikationer vid biologisk behandling

- ***Systemiskt verkande kortikosteroider bidrar till den största riskökningen för infektion vid kombinationsbehandling med biologisk behandling.***
- ***HBV-screening:***

  Om såväl HBsAg, anti- HBc som anti-HBs är negativa bör HBV-vaccin övervägas.

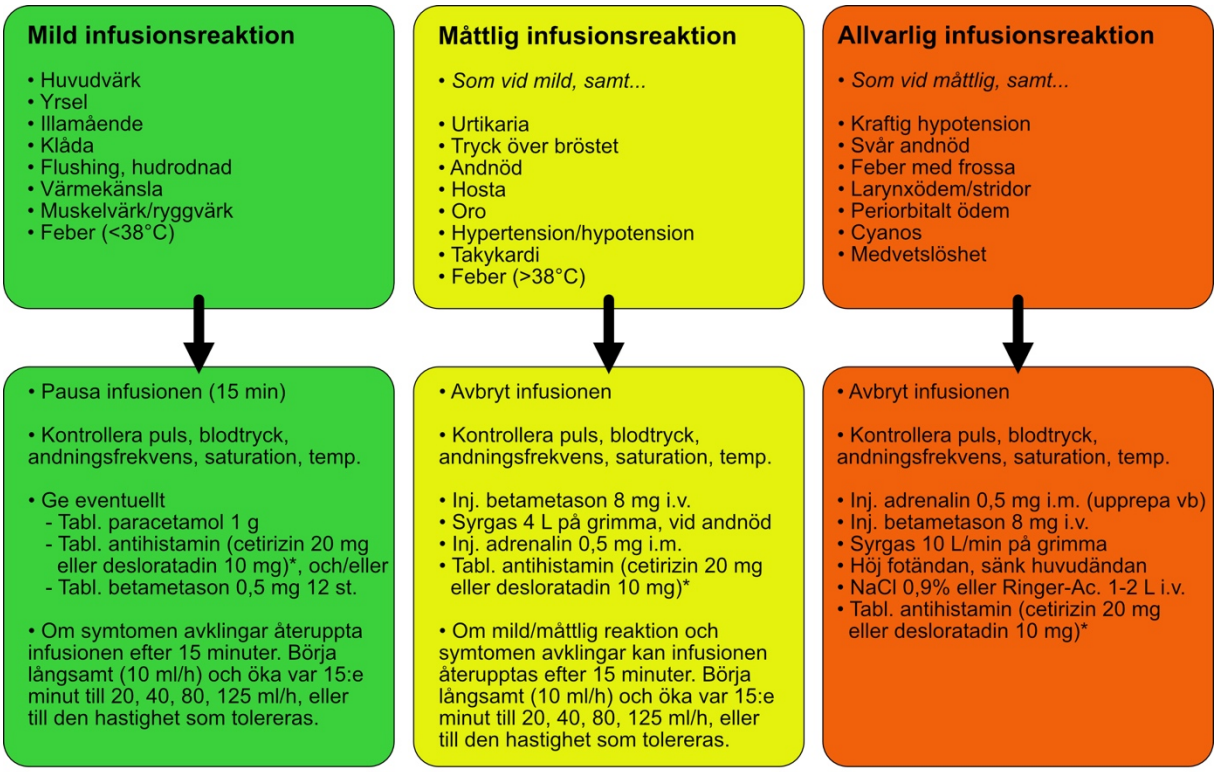
  Om HBsAg och/eller anti-HBc utfaller positivt bör man gå vidare och analysera HBV DNA.

  Vid HBsAg+ och/eller HBV DNA+ ges antiviral profylax.

  Om anti-HBc+ och HBsAg/HBV DNA är negativa rekommenderas monitorering av HBV DNA/HBsAg en månad efter start samt därefter var tredje månad.

- ***Vid aktiv tuberkulos genomförs behandling innan start av anti-TNF. Vid latent tuberkulos ges behandling inför anti-TNF och initieras fyra veckor före start (INH - Tibinid® + vitamin B6 - Pyridoxin® under 6-9 månader – sköts av infektionsklinik).***
- ***Biologisk behandling bör pausas under pågående infektion med feber och man kan vara liberal med anti-virala läkemedel och/eller antibiotika till dessa patienter.***
- ***EBV-IgG-negativa patienter bör ej behandlas med tiopuriner pga ökad risk för hemofagocyterande lymfocytos (HLH) och lymfom vid primärinfektion.***
- ***Pneumocystis jirovecii-profylax (trimsulfa 400/80 mg 1x1; och vid eventuell överkänslighet rekommenderas inhalation pentamidin 300 mg var 4:e vecka) vid fler än två immunsupprimerande läkemedel där ett är kortikosteroid (motsvarande prednisolon ≥20 mg/dag ≥4 veckor).***
- ***Hudreaktioner i samband med anti-TNF-behandling, inklusive psoriasis eller psoriasiforma utslag, kan oftast hanteras med lokalbehandling samtidigt som anti-TNF-behandlingen i regel kan fortgå.***
- ***Infusionsreaktioner, se nästa sida***

- ***Vid infusionsreaktioner:***



* Icke-sederande antihistamin preparat rekommenderas och dosen är dubbel jämfört med normaldos. Tavegyl (klemastin) rekommenderas ej längre pga sederande och blodtryckssänkande effekt. Det saknas vetenskaplig evidens för användning av antihistamin vid akuta allergiska reaktioner men rekommenderas i officiella riktlinjer på basen av klinisk erfarenhet.

Eventuell profylaktisk behandling:
Vid tidigare infusionsreaktion kan behandlingen eventuellt fortsätta efter behandlande läkares bedömning, och då kan man vid nästa infusion börja med långsam infusionstakt och successivt öka takten enligt ovan till den infusionstakt som patienten tolererar.
Man kan (men behöver inte om det varit en mild reaktion) ge profylax med Tabl. betametason 0,5 mg 8 st, Tabl. antihistamin (cetirizin 20 mg eller desloratadin 10 mg)*, och Tabl. paracetamol 1 g kvällen innan *och* igen på morgonen före behandlingen.

Fördröjd infusionsreaktion:
Inträffar från 1 timme efter infusionen och upp till 3 veckor efter infusionen (sker hos 1-3% vad gäller infliximab). Symtomen är ledvärk (käke, nacke, rygg, stora leder), muskelvärk, feber, hudrodnad/flush, kliande utslag, feber, illamående, halsont, ansikts/läpp svullnad, svullnad av händer. Reaktionen beror på immunkomplex som fastnar i blodkärl, hud och leder med komplementaktivering som resultat. Detta är en typ av serumsjuka och även om patienterna kan må väldigt dåligt är reaktionen i regel självbegränsande och symtomen avklingar normalt inom dagar till veckor. Man kan dock ge en kortisonkur med Tabl. prednisolon 40 mg/dag under 1 vecka (kan avslutas tvärt om <2 veckors användning).

8. Kirurgi och biologisk behandling

- ***Sammantaget bedöms inte behandling med anti-TNF-preparat öka risken för postoperativa komplikationer. Med respekt för motstridiga data lämnas följande rekommendationer för elektiv tarmkirurgi:***

  För subkutant administrerade preparat rekommenderas seponering omkring 4 veckor innan operation.

  För intravenösa preparat rekommenderas att operationen görs strax innan nästkommande planerade dos.

Första dosen efter kirurgi kan ges 2 veckor postoperativt vid normalt läkningsförlopp.

- ***Vedolizumab behöver inte sättas ut inför tarmkirurgi.***
- ***Vid ustekinumabbehandling saknas evidens men gruppens rekommendation är att förlägga operationen minst 2 veckor före nästkommande injektion (vid 8-12 veckors doseringsintervall). Nästa injektion kan tas 2 veckor postoperativt vid normalt läkningsförlopp.***
- ***Efter ileocekalresektion vid Crohns sjukdom rekommenderas endoskopisk kontroll efter 6-9 månader för ställningstagande till behandling med biologiska läkemedel eller tiopuriner.***

9. Anti-TNF-behandling vid akut kolit

- ***Ställningstagande till rescue-behandling med IV infliximab vid akut kolit bör ske efter tre dagar med IV steroider med otillräckligt behandlingssvar. Beslut avseende rescue-behandling bör fattas av medicinsk gastroenterolog och kolorektalkirurg baserat på multidisciplinär bedömning.***
- ***Enligt beprövad erfarenhet finns möjlighet att vid partiell respons efter första dosen infliximab optimera behandlingen genom tätare intervall eller högre dosering. Gruppens rekommendation är att intensifierad dosering vid akut kolit bör ske under strikt kontrollerade former, med monitorering av läkemedelskoncentrationer (om möjligt) samt följa övriga etablerade biomarkörer (tex CRP, albumin, Hb), bukstatus och antal avföringar (framför allt med blod) samt att snabb utvärdering bör ske för att undvika fördröjning till kirurgi. Utvärdering av rescue-behandling bör ske i samarbete med kolorektalkirurg.***
- ***Efter behandlingssvar efter insättning av anti-TNF vid akut kolit (rescue-behandling) är fortsatt infliximabbehandling efter induktion överlägset endast en dos avseende långsiktigt resultat.***

10. Perianal Crohns sjukdom och biologisk behandling

- ***Anti-TNF-terapi är förstahandsval bland biologiska läkemedel vid perianal Crohns sjukdom. Infliximab har indikationen i FASS och därmed högst vetenskaplig evidens. Kombinations-behandling bör ske med tiopuriner om möjligt.***
- ***Det föreligger tydlig korrelation mellan slemhinneläkning och fistelläkning, vilket motiverar användning även av övriga biologiska läkemedel efter att anti-TNF prövats vid perianal CD.***
- ***Vid recidiverande fistelsjukdom, hög symptombörda eller komplicerat fistelsystem (med proktit) bör anti-TNF-behandling övervägas tidigt.***
- ***Före biologisk behandling är det viktigt att uppnå adekvat dränage av fistlar och eventuella abscesser.***
- ***Kombinationen seton och infliximab är överlägsen seton eller infliximab som monoterapi och seton bör anläggas 2 veckor före anti-TNF-behandling initieras.***
- ***Uppföljning och utvärdering bör göras cirka två månader efter påbörjad medicinsk behandling.***
- ***Tumregel är att seton kan dras vid endoskopisk läkning och låg fistelaktivitet (oberoende av vald behandling).***

- ***Om reparativ kirurgi planeras bör setonen ligga kvar för säkerställt dränage fram till operation.***
- ***Om man fortsätter med infliximab kan man välja att dra setonen inför tredje induktionsdosen. Detta under förutsättning att patienten uppnått endoskopisk läkning i aktuellt område i kombination med lokalt kliniskt svar avseende fistelaktivitet.***
- ***Associationen mellan högre dalvärden och fistelläkning motiverar tät monitorering av dalvärdena vid anti-TNF-behandling för perianal CD.***

11. Inflammation i bäckenreservoar/pouchit och biologisk behandling

- ***Anti-TNF, vedolizumab och ustekinumab kan användas vid antibiotika-refraktär pouchit, såväl vid induktion som vid underhållsbehandling.***
- ***Biologiska läkemedel kan även användas som underhållsbehandling vid antibiotika-inducerad remission vid antibiotika-beroende pouchiter för att undvika långtidsbehandling med antibiotika.***
- ***Vedolizumab är det enda biologiska läkemedlet med genomförd randomiserad placebo-kontrollerad studie som visat effekt vid pouchit och har indikationen antibiotikarefraktär pouchit i FASS.***
- ***Crohn-inflammation i bäckenreservoaren verkar svara bättre på anti-TNF än ”rena” pouchiter.***
- ***Ett biologiskt läkemedel kan användas även om patienten behandlats med aktuellt preparat före kolektomi. Dock svarar upprepat behandlade patienter sämre än de som är naiva för läkemedlet och vid misstanke eller konstaterade ADAB mot läkemedlet bör annat preparat användas.***

12. Äldre och biologisk behandling

- ***Äldre med IBD definieras som > 65 år.***
- ***Vissa studier har visat sämre behandlingssvar på anti-TNF hos äldre IBD-patienter.***
- ***Högre risk föreligger för infektioner, malignitet och mortalitet vid anti-TNF-behandling hos äldre IBD-patienter. Dock har ännu högre risk påvisats efter långvarig kortisonbehandling.***
- ***Vedolizumab används med fördel hos äldre IBD-patienter eftersom integrin-hämmare inte ger systemisk immunsuppression.***
- ***Ustekinumab kan ha fördelaktigare biverkningsprofil än anti-TNF och därmed vara lämpligt hos äldre IBD-patienter, men evidensen är än så länge mycket begränsad.***

13. Biosimilarer

- ***Nyinsättning av biosimilar eller byte från originalpreparat till biosimilar är säkert och effektivt.***
- ***Biosimilarer för t ex IFX bör inte ses som alternativ till originalpreparatet IFX eller annan IFX-biosimilar vid otillräcklig klinisk effekt eller allergisk reaktion. Detsamma gäller***

adalimumab och dess biosimilarer. Dock kan man byta mellan IFX/IFX-biosimilar och ADA/ADA-biosimilar.

- ***Evidens saknas avseende risk och effekt vid multipla byten mellan biosimilarer. Multipla byten mellan olika biosimilarer bör ske under noggrann övervakning och helst inom ramen för en studie.***
- ***Originalläkemedel och biosimilar ska inte vara utbytbara på apoteksnivå***

14. Utsättning av biologisk behandling

- ***Andelen IBD-patienter som drabbas av skov inom 2 år efter utsättning av biologisk behandling är i storleksordning 40-50%***
- ***Vissa faktorer har dock associerats till ökad risk för sjukdomsskov efter utsättning:***

  1) Tecken på aktiv sjukdom (lågt Hb, stegrade leukocyter, endoskopisk aktivitet, stegrat F-kalprotektin, väggförtjockning av tunntarmen påvisad vid MR).

  2) Kort behandlingstid med anti-TNF-preparat.

  3) Lång sjukdomsduration innan anti-TNF-behandling startades.

  4) Tidigare svårbehandlad/terapirefraktär sjukdom, inklusive tidigare behov av doseskalering.

  5) Tidigare kirurgi.

  6) Tidigare terapisvikt på immunmodulerare.

- ***Faktorer som är associerade med sämre prognos, bör vägas in vid utsättning: rökning, tidigare perianal sjukdom, utbredd sjukdom, djupa/stora sår samt ung ålder vid diagnos.***
- ***Om man sätter ut biologisk behandling rekommenderas tät monitorering av sjukdomsaktiviteten (förslagsvis med symtomscore och/eller F-kalprotektin varannan eller var tredje månad).***

2. Inledning

Syftet med dessa riktlinjer är att ge en praktisk vägledning avseende användning av biologiska läkemedel vid IBD baserat på aktuell vetenskap och svenska förhållanden. Riktlinjerna är därför begränsade till biologisk terapi och övriga behandlingsalternativ tas enbart upp ur detta perspektiv.

Målet vid IBD är symptomfrihet och inflammationskontroll för att uppnå en så god hälsa som möjligt samt undvika framtida komplikationer. Vid ulcerös kolit (UC) är 5-ASA-läkemedel effektiva både för att uppnå och bibehålla remission (1). Vid Crohns sjukdom (CD) har 5-ASA däremot inte visat övertygande effekt (2, 3). Kortison är ett mycket effektivt läkemedel för induktion av remission både vid UC och CD och ca 80% kan kortsiktigt förväntas nå klinisk remission. Behandling med kortison begränsas dock av den ogynnsamma biverkningsprofilen, särskilt vid längre tids behandling, att en betydande andel utvecklar steroidberoende. Steroider bör undvikas som underhållsbehandling. Steroidrefraktäritet ses hos ca 20% (utebliven respons på prednisolon i dosering 0,75-1 mg/kg kroppsvikt, eller motsvarande, oralt inom 4 veckor eller intravenöst inom 7 dagar) och 30% kan förväntas utveckla steroidberoende (uppnår remission på hög dos kortison, men får recidiv under nedtrappning eller inom 3 månader efter utsättning) (4-7). Tiopuriner (azatioprin och puri-nethol) används i hög grad i Sverige i enlighet med de europeiska riktlinjerna (ECCO) (8, 9). Dock har dess användning som monoterapi minskat i många delar av Europa till fördel för biologisk behandling, framför allt efter introduktionen av biosimilarer, även i Sverige (10). Dock kan fortfarande patienter med mild till måttlig sjukdom vara lämpliga för monoterapi med tiopuriner.

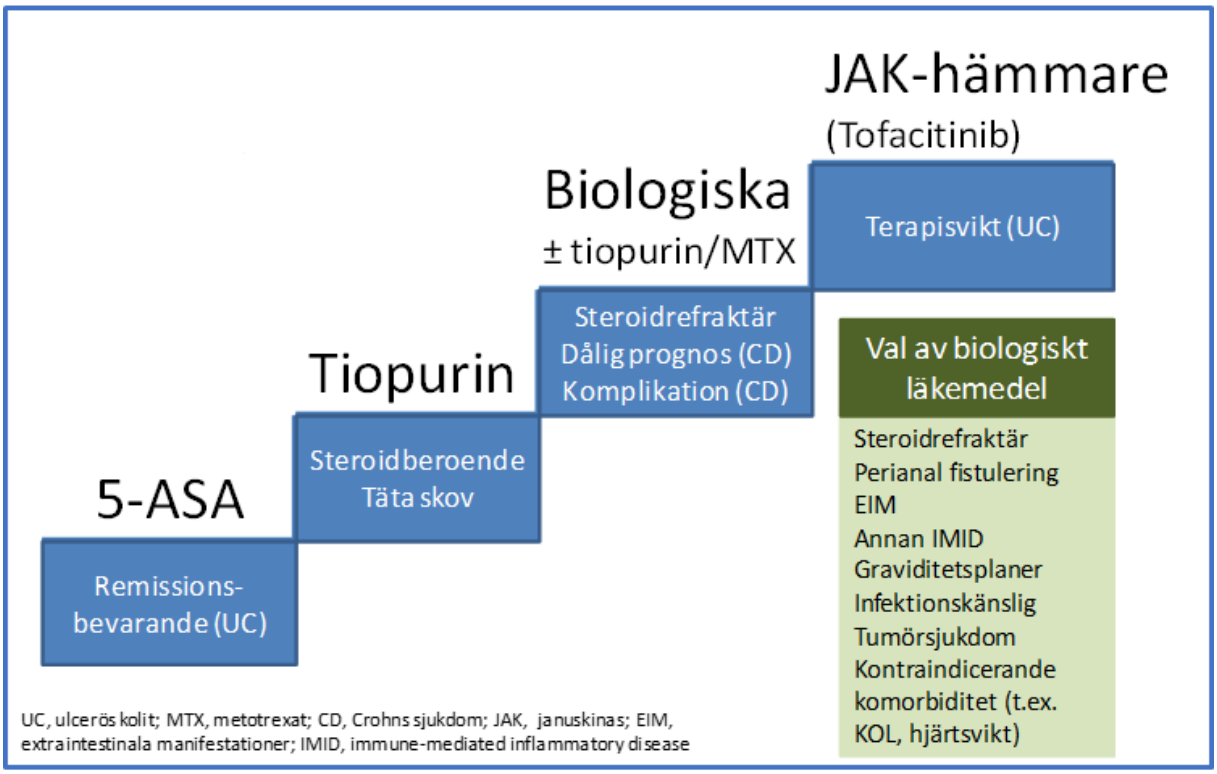
Metotrexat används framför allt för Crohns sjukdom (9). De europeiska riktlinjerna anger även steroid-beroende ulcerös kolit som en indikation, men ECCO fastställer att metotrexat inte är lämpligt som underhållsbehandling för UC och används inte i Sverige som monoterapi vid UC (8). Däremot kan metotrexat i undantagsfall ha en plats i kombination med biologisk behandling för att undvika antikroppsbildning vid UC.

Inledningsvis ges i nästa kapitel en allmän bakgrund över läkemedelsbehandling med exempel på verktyg och strategier för att nå behandlingsmålen vid IBD. Därefter följer mer detaljerade riktlinjer där kapitlen är indelade enligt olika medicinska situationer och frågeställningar. De viktigaste budskapen från kapitel 4-12 är samlade i sammanfattningen som inleder detta dokument.

3. Allmänna strategier vid biologisk behandling

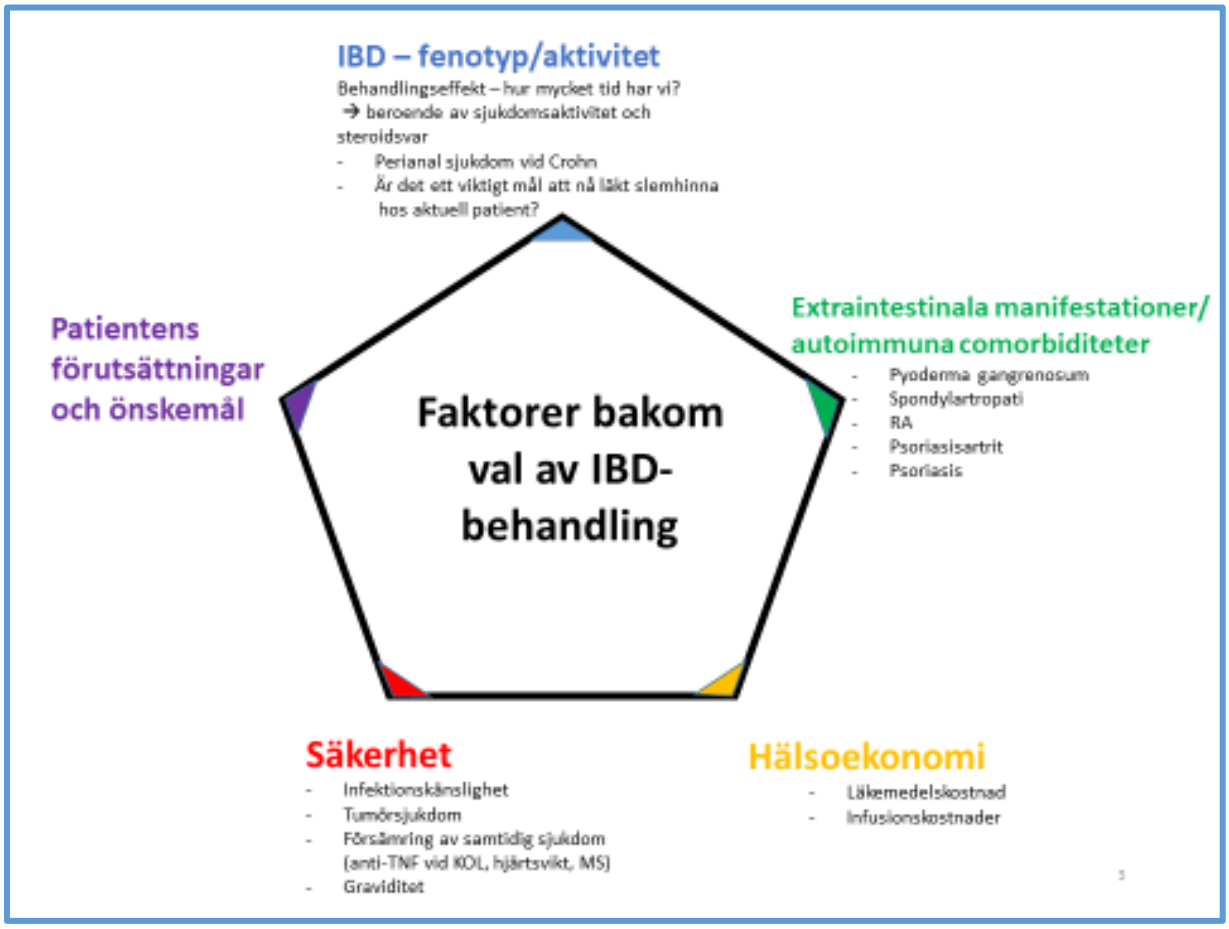
Val av avancerad behandling vid terapisvikt på konventionell behandling

Vid både UC och CD har möjligheten att uppnå långsiktig symptom- och inflammationskontroll vid terapisvikt på steroidbehandling förbättrats väsentligt med hjälp av immunmodulerande och biologiska läkemedel. De immunmodulerande läkemedel som används vid IBD är tiopuriner (azatioprin, merkaptopurin och tioguanin), metotrexat, kalcineurinhämmare (cyclosporin och tacrolimus) och JAK-hämmare. Tillgängliga biologiska läkemedel vid IBD utgörs av antikroppar riktade mot TNF (infliximab [IFX], adalimumab [ADA] och golimumab [GOL]), antikroppar mot integrinreceptor α4β7 (vedolizumab [VDZ]), samt antikroppar mot IL-12 och IL-23 (ustekinumab [UST]) (8, 9). Färre än hälften av dem som får ett av dessa läkemedel uppnår långsiktig effekt. Dessutom kan tid till full effekt av varje läkemedel vara lång (2-6 månader), vilket kan innebära en utdragen tidsperiod om patienten måste prova flera av dessa läkemedel. Beroende på graden av sjukdomsaktivitet kan perioden då man försöker finna en fungerande terapi överbryggas med läkemedel som tillfälligt kan hålla symptombördan nere, vanligtvis kortison i lägsta möjliga dos (8, 9). Budesonid har gynnsammare biverkningsprofil än prednisolon (11). Vid CD kan enteral nutrition vara ett alternativ för att vinna tid och uppnå bra nutritionsstatus (9). Möjligheten är begränsad att prediktera vilket av de tillgängliga läkemedlen som kommer att ha bäst effekt och minst biverkningar för enskild patient. Man får i detta sammanhang inte heller glömma att kirurgi i vissa fall kan vara det bästa alternativet.



Figur 1. *Klassiska behandlingstrappan med olika aspekter avseende val av biologisk behandling.*

Traditionellt har valet av medicinsk behandling presenterats i en behandlingstrappa, även om det kan bli en alltför grov förenkling eftersom valet av behandling behöver individanpassas. Ett förslag till behandlingstrappa för läkemedel vid IBD redovisas i Figur 1. Ett annat sätt att betrakta beslutsunderlaget för mer avancerad behandling framgår av Figur 2. De fem hörnpelarna för behandlingsval består av klinisk karaktär/sjukdomsaktivitet, extraintestinala komplikationer/ autoimmuna komorbiditeter, säkerhet/risker samt kostnad. Centralt är givetvis patientens förutsättningar och önskemål (Figur 2).



Figur 2. Hörnstenar vid val av avancerad IBD-behandling

Vid aktiv luminal inflammation går det inte att förutse vilket av de biologiska läkemedlen som är mest effektivt för viss individ. Valet avgörs därför av flera aspekter; hur lång tid man kan vänta på att uppnå remission (dvs grad av aktuell symptombörda med hänsyn till eventuell steroidrefraktäritet/ beroende), komorbiditet, annan pågående behandling, perianala komplikationer, extraintestinala manifestationer, ålder och läkemedelskostnader (Figur 1). Vid mild sjukdomsaktivitet eller god effekt av låg dos kortison har man längre tid på sig att prova läkemedel. Vid hög sjukdomsaktivitet, steroidrefraktäritet eller steroidberoende på hög kortisondos krävs snabbare behandlingseffekt. Infliximab har ofta kort anslagstid och används därför vanligen när man snabbt vill uppnå sjukdomskontroll. Vedolizumab, övriga anti-TNF (adalimumab och golimumab) och ustekinumab ter sig uppvisa jämförbar tid till remission vid UC. Vedolizumab tenderar att ha en längre anslagstid vid CD. Metotrexat och tiopuriner uppvisar längre tid till remission (2-4, respektive 3-6 månader) och de lämpar sig inte för induktionsbehandling i monoterapi.

Anti-TNF, i första hand infliximab, uppvisar mer evidens vid perianal CD jämfört med övriga biologiska läkemedel (5). Vid penetrerande eller strikturerande CD är det viktigt att uppnå endoskopisk remission Infliximab och adalimumab har tydligast evidens för endoskopisk läkning vid CD bland de nu godkända biologiska läkemedlen (6, 7, 12-16).

Kombination av framför allt infliximab och tiopurin har visat sig vara överlägset monoterapi hos patienter som är naiva för båda läkemedlen (17-20). Detta beror dels på att minskad immunogenicitet, dvs antikroppsbildning mot anti-TNF, dels på en möjlig additiv anti-inflammatorisk effekt (19, 20). Motsvarande studier vid kombinationsbehandling med tiopuriner och vedolizumab eller ustekinumab har inte genomförts, men det är ändå tänkbart att kombinationsbehandling hos tiopurinnaiva kan förbättra behandlingssvaret, även om immunogenicitet är ett mindre problem vid dessa läkemedel. Även om de positiva effekterna av kombinationsbehandling vid anti-TNF-behandling i de flesta fall överväger så kan risken för biverkningar och komplikationer öka (21). Vid uppnådd stabil klinisk och endoskopisk remission (sk djup remission, dvs kombination av symptomfrihet och endoskopiskt läkt slemhinna) kan man överväga att sätta ut det ena läkemedlet följt av tät monitorering med F-kalprotektin och eventuell proaktiv läkemedelsmonitorering.

Behandlingsstrategi vid samsjuklighet innefattar att: a) försöka behandla flera immunmedierade inflammatoriska sjukdomar med samma läkemedelsstrategi, b) inte försämra samtidiga sjukdomstillstånd och c) ta hänsyn till risken för komplikationer som kan öka vid vissa samtidiga sjukdomstillstånd och parallell läkemedelsbehandling för dessa.

Prognostiskt ogynnsam sjukdom

För vissa är UC och CD progressivt tarmskadande sjukdomar och det är därför viktigt att bedöma risken för ogynnsamt sjukdomsförlopp (22-25). Det har visat sig att biologisk behandling är mer framgångsrik om den introduceras tidigt (26). Man brukar därför tala om ”window of opportunity” i samband med diagnos av sjukdomen, där det är viktigt att identifiera de patienter som löper hög risk för ett komplicerat sjukdomsförlopp (22). Viktiga aspekter att väga in vid CD är om sjukdomen involverar delar av tarmen där man inte vill riskera komplikationer eller omfattande resektion (övre GI, tunntarm och rektum). Ytterligare kliniska aspekter som utbredning (framför allt i tunntarmen) och sjukdomsaktivitet kan prediktera dålig prognos där djupa sår av erfarenhet står ut som en riskmarkör för aggressiv sjukdom (22). I slutänden vill man undvika extensiv tarmresektion med korttarm-syndrom eller behov av proktektomi med permanent stomi.

Intestinala komplikationer

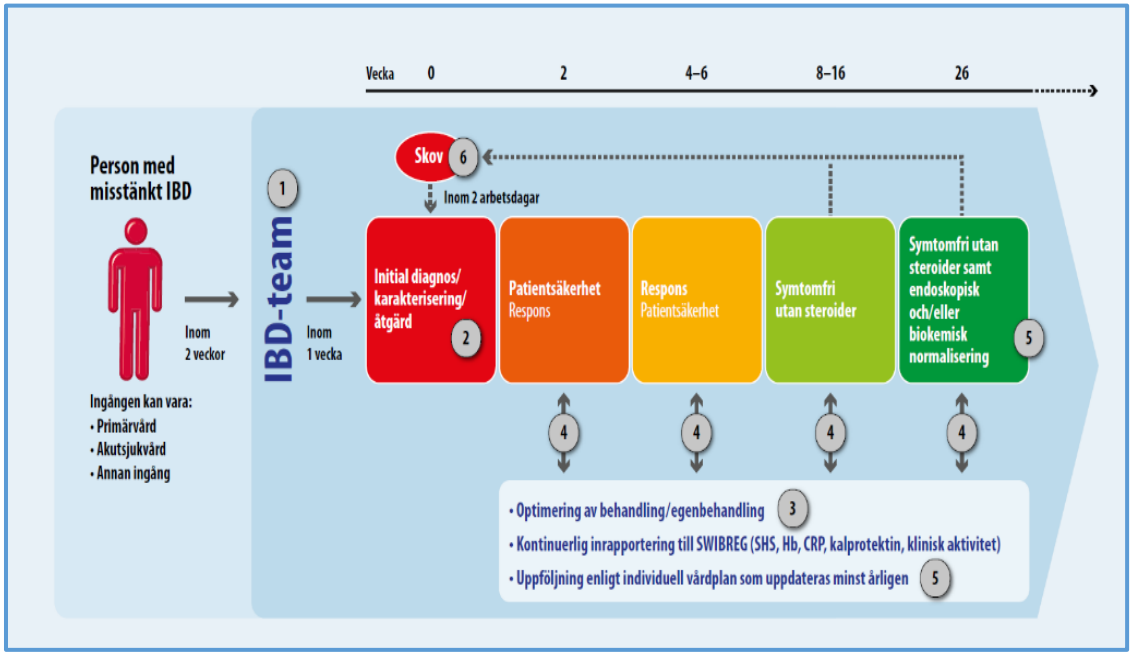
Kombinationsbehandling med anti-TNF och tiopurin har relativt stark evidens hos Crohnpatienter med perianala fistlar (9). Vid strikturerande sjukdom avgör lokalisation, utbredning och recidivbenägenhet hur prognostiskt ogynnsam sjukdomen är. Många med ileumsjukdom har fibrotisk strikturering redan vid diagnos med behov av kirurgi inom några år. Efter ileocekal resektion är strukturerad uppföljning en viktig strategi där graden av endoskopiskt recidiv får avgöra lämplig behandling (27, 28).

Definition av sjukdomsaktivitet

Sjukdomsaktivitet bedöms dels utifrån tarmsymptomens svårighet, dels utifrån tarminflammationens aktivitet (29). Det finns inga exakta definitioner av sjukdomsaktivitet (30). Remission är det grundläggande begreppet för att definiera en sjukdom i lugnt skede. Det kan definieras på olika sätt: a) klinisk remission innebär att patienten är symptomfri, b) klinisk steroidfri remission innebär att kortison kunnat avslutas med bibehållen klinisk remission, c) endoskopisk remission innebär att slemhinnan vid endoskopi uppvisar inga eller endast lätta tecken på aktiv inflammation, d) biokemisk remission är ett surrogatmått för tarminflammation mätt med biomarkörer, främst CRP och F-kalprotektin (31-33). Djup remission innebär såväl symptomfrihet som inflammationskontroll (34). Symptom som inte är relaterade till aktiv IBD-inflammation ska inte misstolkas som skov, utan utredas för att fastställa bakomliggande orsak, t.ex. strikturer, funktionella tarmsymptom, eller annan tarmsjukdom såsom celiaki (35).

Riskfaktorer för skov och tarmskada

Faktorer som påverkar risken för skov i närtid är ung ålder, om man nyligen haft skov, om man haft frekventa skov, eller om man har kvarvarande subklinisk tarminflammation (18). Det är därför värdefullt att använda principer som i internationell litteratur benämns ”treat to target” (sträva mot uppsatta behandlingsmål) och ”tight control” (tät monitorering vid förutbestämda tidpunkter) (25, 36). I Figur 3 visas ett förslag på hur dessa strategier kan användas vid IBD.



Figur 3. Centrala principer för behandling av IBD är ”Treat-to-target” (sträva mot uppsatta behandlingsmål), ”Tight control” (tät monitorering vid förutbestämda tidpunkter) och ”Rapid step-up” (optimering av behandlingen inom rimlig tid om målen inte nås). IBD 2020-gruppen har tagit fram denna bild för att illustrera hur dessa principer kan tillämpas i praktisk sjukvård. Målet är att snabbt ställa diagnos och karakterisera sjukdomen vid misstanke om IBD. Därefter lägga upp en vårdplan och genom tät uppföljning och eventuell upptrappning av medicinering säkerställa att remission uppnås och bibehålls. Vid recidiv erbjuds snabb kontakt för bedömning och uppdatering av vårdplanen. Bild från *IBD2020-gruppen*. Bilden är framtagen av IBD2020-gruppen och bilden är tillgänglig som interaktiv version (https://www.swibreg.se/personal/framtidsvision/ibd-2020/)

Man bör beakta att det är tarminflammation som leder till tarmskada, inte symptom. I en av de senaste adalimumabstudierna (CALM) framkom att det är endoskopisk läkning som var starkast associerad med färre komplikationer (37). Vid för ensidigt fokus på klinisk remission riskerar man att överbehandla symptom som inte orsakas av inflammation och underbehandla subklinisk inflammation som kan leda till framtida skov och komplikationer (35). Det är därför viktigt att monitorera inflammationsaktivitet (med t.ex F-kalprotektin, CRP, endoskopi, MR) och att optimera läkemedelsnivåer.

Symptom- och inflammationskontroll (djup remission) innebär lägre risk för tarmskada (36, 38). Samtidigt uppnår endast färre än hälften av CD-patienter i klinisk remission även endoskopisk remission med dagens biologiska läkemedel (6, 7, 12-16). CALM-studien visar t.ex. att en stor grupp inte når inflammationskontroll trots optimering med tiopurin och anti-TNF-behandling (39). Det är därför av betydelse att sätta upp individuella mål för inflammatorisk kontroll utifrån de riskfaktorer som patienten uppvisar. Detta innefattar sjukdomsutbredning och lokalisation samt aktuella eller tidigare intestinala komplikationer och ibland måste man acceptera låggradig subklinisk inflammation - behandlingsmålen bör helt enkelt vara realistiska.

Reaktivt eller proaktivt förhållningssätt

Traditionellt sett har IBD-vården varit reaktiv och fokuserat framför allt på symptom, vilket kan riskera att man ”ligger ett steg efter” (36, 38). Ett proaktivt förhållningssätt innebär riskvärdering för att identifiera patienter med ökad risk för tarmskada, återkommande skov eller annan sjukdomsassocierad komplikation (anemi, dysplasi m.m.). Exempel på detta är att tidigt sätta in immunmodulerande och/eller biologiska läkemedel till riskpatienter och monitorera behandlingen med hjälp av F-kalprotektin, CRP och läkemedelsnivåer.

Behandlingsstrategi – Rapid Step Up respektive kontrollerad Top Down

Generellt gäller att trappa upp behandlingen när utvärdering vid förutbestämda tidpunkter visar att terapimålen inte uppnåtts (rapid step up). När behandlingen kontinuerligt utvärderas ökar möjligheten att undvika överbehandling, biverkningar samt i längden minska kostnaderna (40, 41).

Hos patienter med svår eller prognostiskt ogynnsam sjukdom har man sedan över ett decennium betraktat ”top-down”-strategin som fördelaktig för att snabbt få kontroll. ”Top-down” innebär initial kombinationsbehandling med immunmodulerare och anti-TNF. Numera finns tillräcklig beprövad erfarenhet för att rekommendera att man sätter in kombinationsbehandling anti-TNF + tiopurin hos alla tiopurin-naiva med aktiv sjukdom där anti-TNF är lämpligt (19, 42) . Eventuellt kan man i ett senare skede trappa ner behandlingen till monoterapi under tät uppföljning (36, 38, 43, 44).

Vid nedtrappning bör man fråga sig vilken av de pågående läkemedelsbehandlingarna som bidragit mest till sjukdomskontroll och dossänka/seponera övriga mediciner först. Att vid trippelbehandling med biologiskt läkemedel, immunmodulerare och 5-ASA bibehålla standarddos 5-ASA kan motiveras av eventuell effekt mot dysplasi vid utbredd kolit. En låg dos immunmodulerare kan motiveras av minskad immunogenicitet mot anti-TNF. Risken för återfall vid de-eskalering av läkemedel är relativt hög (45). Tät uppföljning av inflammatorisk aktivitet efter de-eskalering rekommenderas, t.ex. med F-kalprotektin varannan till var tredje månad under första året. Detta möjliggör återinsättande av behandling innan skov eller komplikationer uppkommit och de flesta patienter kan då återfå god effekt (43, 44).

Indikation för att byta behandlingsstrategi

Loss of Response med skov under pågående läkemedelsbehandling är inte ovanligt. Indikation för att byta underhållsbehandling vid skov bör vara densamma som vid insättning, d.v.s. 1) steroidrefraktäritet, 2) steroidberoende, eller 3) täta skov trots adekvata serumnivåer av biologiskt läkemedel eller tiopuriner. Det faktum att en patient får ett skov under pågående underhållsbehandling är alltså i sig inte indikation för byte av terapi. Först bör man ha kontrollerat dalvärde och eventuella antikroppar mot det biologiska läkemedlet. Om möjligt bör dosoptimering baserat på TDM ske och eventuellt kan en steroidkur ges i symptomlindrande syfte i väntan på effekt av dosoptimering (33). Prognos för ogynnsamt sjukdomsförlopp och eventuell progress vid tät uppföljning får avgöra om man vid subklinisk aktivitet väljer att gå vidare till annan behandling. Risken vid för snabba byten är att man förbrukar tillgängliga läkemedel.

4. Behandling med biologiska läkemedel

Mekanismer

TNF-hämmare är antikroppar riktade mot det proinflammatoriska cytokinet TNF och för behandling av IBD finns idag registrerat infliximab, adalimumab och golimumab inklusive biosimilarer. Den viktigaste mekanismen är att antikropparna neutraliserar lösligt TNF-α och därigenom minskar den inflammatoriska aktiviteten (46, 47)'. Antikropparna kan även binda till membranbundet TNF-α på T-lymfocyter, vilket leder till att makrofager, dendritiska celler och NK-celler via så kallad cellmedierad cytotoxicitet avdödar T-cellerna. Även komplementsystemet aktiveras när antikropparna binder till T-cellerna vilket leder till lysering (cellmembranet spricker). Därtill aktiveras signalvägar som inducerar apoptos (celldöd) och hämmar cytokinfrisättning från T-lymfocyterna med bland andra TNF-α, IL-1β, IL-10 och IL-12 (46, 47). Infliximab ges intravenöst (IV). En subkutan beredning är utvecklad men ännu ej tillgänglig i Sverige. Adalimumab och golimumab ges subkutant.

Integrinhämmare som används vid behandling av IBD är vedolizumab som är en selektiv hämmare av α4β7-integrinet, vilket är en receptor på T-lymfocyter som cellerna använder för "homing" till mag-tarmkanalen. Genom att blockera interaktionen mellan α4β7 och adhesionsmolekylen MAdCAM-1 som uttryckts i kärlendotel förhindras migration av T-lymfocyter till tarmen varvid den immunologiskt medierade inflammationen vid IBD dämpas (48). Vedolizumab finns både tillgängligt som IV och SC injektioner. Båda doseringarna är fasta, 300mg IV och 108mg SC. Induktion sker alltid med åtminstone två IV infusioner innan man har möjlighet att gå över till SC administrering. Båda administreringarna är jämförbara avseende effekt och säkerhet (49, 50).

Ustekinumab är antikroppar som binder specifikt till p40-subenheten hos IL-12 samt IL-23 och därigenom hämmas vidare signalering genom IL12/IL23 som är av central betydelse vid IBD. Ustekinumab kan inte binda till IL-12 eller IL-23 som redan bundit till IL-12R β1-receptorer på cellytan, vilket gör det mindre sannolikt att antikropparna bidrar till komplement eller antikroppsmedierad cytotoxicitet av celler. Cytokinerna IL-12 och IL-23 produceras av antigenpresenterade celler såsom makrofager och dendritiska celler. Den immunologiska funktionen påverkas genom att IL-12 stimulerar NK-celler och driver differentieringen av CD4-positiva T-celler mot fenotypen Th1 (T-hjälpar celler 1) medan IL-23 inducerar Th17-reaktionsvägen (51). Induktion sker alltid med 6mg/kg IV följt av 90mg SC var 12e till var 8e vecka.

Insättning av behandling

Screening inför biologisk behandling är baserad på de riskfaktorer som föreligger vid TNF-blockad. Man har dock vid övriga biologiska läkemedel valt att rekommendera samma förfarande för att en enhetlig utredning ska föregå all biologisk terapi. Det kan vara av värde att kontrollera vaccinations- och infektionsstatus redan vid sjukdomsdebut. Det är också av värde att vaccinera vid en tidpunkt när kortisonbehandling är utsatt eller i låg dos om möjligt.

Screeningen innefattar följande rekommendationer:

• Ev kontraindikationer:

– Pågående infektion inklusive opportunistisk agens, abscess, tuberkulos. Vid anti-TNF föreligger kontraindikation vid måttligsvår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV), perifera demyeliniserande sjukdomar (tex multipel skleros, MS) och etablerad SLE. Relativ kontraindikation för anti-TNF är pågående/tidigare malignitet. Diskussion med ansvarig läkare avseende tumörsjukdom bör föregå eventuell behandling med biologiska läkemedel.

• Anamnes avseende infektioner, vaccinering och behov av ev infektionsprofylax:

- *Yrke (för smittoexponering)?*
- *Tuberkulosexposition (var är patienten född, släktingar, på arbetet, utlandsresor)?*
- *Är patienten vaccinerad mot tuberkulos?*
- *Har patienten haft varicella samt genomgått barnvaccinationerna enligt svenska riktlinjer?*
- *Övrig vaccinationsstatus, framför allt hepatit B, pneumokocker och Covid-19?*
- *Har patienten för avsikt i framtiden att åka till områden där Gula febern finns (Centralafrika, Syd-, eller Mellanamerika)?*

• Provtagning:

- Blodprovstagning: CRP, blodstatus, kreatinin, leverstatus, albumin, fekalt kalprotektin
- Virushepatitprover (anti-HAV, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV)
- EBV-immunitet (risk för lymfom vid primärinfektion under immunsuppression, framför allt tiopuriner)
- Varicella-serologi ***vid oklarhet*** om tidigare infektion/vaccination. Gäller framför allt vid tiopurinbehandling.
- Tuberkulosscreening:
  - Quantiferontest® (IGRA-test)
  - TB-spot (vid icke-bedömbart Quantiferontest)
  - Lungröntgen

• Ställningstagande till vaccinering:

-Pneumock-, influensa-, Covid-19-vaccinering,
- Hepatit B-vaccinering kan övervägas.
- MPR och varicella- vaccinering är levande och bör vid stark indikation ges före insatt immunsuppression. Dessa levande vaccin ska således ej ges under pågående immunsuppression.

Se även avsnitt 7. *Biverkningar/komplikationer vid biologisk behandling*.

Tabell 1

Behandling med biologiska läkemedel

Läkemedel	Särskild målgrupp	Administration	Halveringstid*	Immunogenicitet med klinisk relevans
TNF-hämmare				
Infliximab	1) Snabb symptomprogress, och uttalad inflammation 2) Perianal sjukdom	Iv, induktion v0, 2 och 6, därefter var 8v	8-14 dagar	20-30%
Adalimumab	Perianal sjukdom	Sc, Induktionsdos v0 och v2, därefter underhållsdos var 2v	14 dagar	10-15%
Golimumab		Sc, Induktionsdos v0 och v2, därefter underhållsdos var 4v	14 dagar	Okänt
Integrinhämmare				
Vedolizumab	Högre risk t ex äldre, tidigare cancer, tidigare opportunistiska infektioner	Iv, induktion v0, 2 och 6, därefter var 8v. Eller iv induktion v0 och 2, där efter sc v6, därefter var 2v.	26 dagar	4-10%
Övriga				
Ustekinumab		Iv induktion, Sc var 8-12v	21 dagar	2%

*Wash-out är approximativt 5x halveringstid. Referenser (52-60). Halveringstiden är associerad till inflammatorisk aktivitet och tarmpermeabilitet och uppvisar därmed stor variation beroende på patientens sjukdomsaktivitet.

5. Kombinationsbehandling med tiopuriner/metotrexat vid biologisk behandling

Det finns huvudsakligen två anledningar till kombinationsbehandling med immunmodulerande (tiopuriner/metotrexat) och biologisk behandling; en additiv anti-inflammatorisk effekt av tiopurinbehandling samt minskad immunogenicitet mot biologiska läkemedel.

Man kan initialt ha haft remission på singelbehandling med tiopurin, men därefter upprepade steroidkrävande skov. Då är det ofta naturligt att behålla tiopurinen och addera ett biologiskt läkemedel till dess att man ser att den nyinsatta terapin är effektiv. Samtidigt vill man undvika kombinationsbehandling med tanke på ökad risk för infektioner och lymfom, särskilt hos äldre patienter (61, 62). Frågan uppstår då när man ska sätta ut immunmodulerande behandling och behålla det biologiska läkemedlet. Särskild försiktighet avseende kombinationsbehandling bör iakttagas hos yngre män (tiopuriner innebär risk för hepatosplenärt lymfom – dock få rapporterade fall), fertila kvinnor som behandlas med MTX, samt hos äldre. Vid utsättning bör man följa upp med biomarkörer för att tidigt se om det uppkommer ökad inflammation samt om dalvärdena för biologiska läkemedlet sjunker. Detta kan indicera återinsättning av kombinationsbehandling.

Man kan även tänka sig att använda immunmodulerande behandling för att minska utvecklingen av ADAB (anti-drug antibodies) och på så sätt förlänga tidperioden en patient är i remission utan att behöva byta preparat. Detta är tydligast i fallet med infliximab som har högre grad av immunogenicitet än övriga anti-TNF-preparat (63).

Infliximab

SONIC-studien visade att steroidfri remission vid CD efter 26 veckor var 57% vid kombinationsbehandling med infliximab och azatioprin och 44% vid infliximab monoterapi (19). Motsvarande data i UC-SUCCESS för UC visade steroidfri remission efter 16 veckor på 40% för kombinationsbehandling och 22% för infliximab monoterapi (20). Metotrexat i kombination med infliximab har inte visats ha någon tilläggseffekt vid CD (64), även om det finns metodologiska invändningar mot denna studie (65).

Samtidigt har man i en metaanalys inte kunnat visa övertygande effekt av kombinationsbehandling över monoterapi med utfallsmåttet slemhinneläkning för vare sig CD eller UC (6). I en annan metaanalys kunde man inte påvisa någon fördel för patienter med bristande effekt på azatioprin att fortsätta med detta efter introduktion av anti-TNF (66). Utsättning av azatioprin vid långvarig remission (förslagsvis 12 månader) på kombinationsbehandling tycks inte heller öka risken för skov. Däremot ökade risken för komplikationer vid fortsatt kombinationsbehandling (67). I dessa studier har dock troligen de flesta inte svarat adekvat på tiopuriner innan start av biologiskt läkemedel. I SONIC- och UC-SUCCESS-studierna var patienterna tiopurin-naiva vid start av kombinationsbehandling, vilket kan förklara bättre effekt i denna situation jämfört med monoterapi (19, 20).

Kombinationsbehandling leder till signifikant högre dalvärden för infliximab och minskad utveckling av ADAB jämfört med infliximab i monoterapi (19, 68-72). En halvering av azatioprindosen efter introduktion av infliximab påverkar däremot inte dalvärdena. Dock orsakar utsättning av azatiopurin en signifikant sänkning (70).

Rekommendationen blir därför att vid kombinationsterapi och uppnådd remission överväga reduktion av dosen immunmodulerare för att behålla effekten mot ADAB. Man kan överväga utsättning av immunmodulerare vid långvarig djup remission, förslagsvis efter 12 månader (även om exakt tidsgräns inte går att sätta utifrån nuvarande evidensläge).

Nyinsättning av immunmodulerare kan övervägas vid nystart av infliximab samt vid byte från annan anti-TNF. Även här bör sedan hänsyn tas till uppnådd långvarig remission och övergång till monoterapi med infliximab.

Adalimumab

I DIAMOND-studien kunde man inte påvisa några skillnader i steroidfri remission hos patienter med CD som behandlades med adalimumab och azatioprin jämfört adalimumab monoterapi (73). Man såg en icke signifikant trend med högre nivå adalimumab och lägre andel ADAB. Efter sex månaders stabil remission sågs ingen skillnad mellan utsättning av azatioprin eller fortsatt kombinationsbehandling (74). Tolkningen av DIAMOND-studien försvåras dock av att det förelåg stor variation i tiopurinmetabolitnivåer av tioguanin (TGN) bland patienterna, vilket poängterar vikten av att dosera tiopuriner med hjälp av tiopurinmetaboliter för att optimera effekten och minimera biverkningar även vid kombinationsbehandling med biologiska läkemedel. En metaanalys kunde inte heller se någon skillnad i klinisk remission mellan kombinationsbehandling och monoterapi, även om färre utvecklade ADAB (75). I en brittisk kohort fann man lägre andel ADAB vid kombinationsbehandling, men ingen skillnad i remission vid vecka 54 (76). Det finns i dagsläget inga randomiserade studier för UC.

I en observationell studie fann man att patienter med adalimumab som förlorat effekt (LOR) och bildat ADAB kunde återfå respons med tillägg av immunmodulerare i 48% av fallen (77). I en annan studie randomiserade man patienterna vid byte till andra linjens anti-TNF (adalimumab eller infliximab) med eller utan tillägg av azatioprin (78). 78% behöll remission efter 24 månader i kombinationsgruppen jämfört med 23% i monoterapigruppen. Studien innefattade både CD och UC. Dock bör noteras att effekten av insatt immunmodulerare dröjer cirka tre månader.

Rekommendationen är därför endast användning av kombinationsbehandling vid byte från annat anti-TNF till adalimumab (indikationen för kombobehandling stärks om patienten utvecklat ADAB mot tidigare anti-TNF) samt vid utveckling av ADAB under pågående adalimumab-behandling. Man bör överväga utsättning av AZA efter sex månaders stabil endoskopisk remission, tidigare hos riskgrupper.

Certolizumab och golimumab

I nuläget finns otillräcklig evidens kring kombinationsbehandling med azatioprin och certolizumab respektive golimumab.

Vedolizumab

I GEMINI-studierna kunde man inte se någon tilläggseffekt av immunmodulerare vid behandling med vedolizumab, men studiedesignen var inte avsedd att besvara den frågeställningen (79, 80). Dock bör även här betonas att de flesta på kombinationsterapi i dessa studier hade redan immunmoduerare utan adekvat behandlingsrespons. Det har inte genomförts någon större randomiserad studie avseende insättning av både tiopuriner och vedolizumab samtidigt hos tiopurin-naiva patienter i linje med SONIC- och UC-SUCCESS-studierna. En svensk registerstudie kunde inte visa någon positiv effekt av immunmodulerare när det gällde fortsatt behandling med vedolizumab (81). Minskad immunogenicitet sågs vid kombinationsbehandling både för UC och CD, men inga signifikanta skillnader i effekt sågs jämfört med monobehandling vedolizumab (79, 80).

Hos CD-patienter med initialt svar på vedolizumab efter 14 veckor sågs däremot en ökad andel med klinisk remission efter ett år hos dem som startade immunmodulerare under behandlingstiden, vilket eventuellt kan tyda på additiv effekt av tiopurinbehandling vid nyinsättning tillsammans med vedolizumab (82). Studier talar för att kombinationsbehandling leder till minskad immunogenicitet, men det finns ingen tydlig evidens för att detta även leder till ökad effekt, vilket till viss del kan bero på studiernas design (83).

Kunskapsläget är således oklart kring kombinationsbehandling med immunmodulerare och vedolizumab. Vid nystart av vedolizumab hos azatioprin-naiva CD-patienter kan man överväga kombinationsbehandling, särskilt vid tidigare svår sjukdom och bristande effekt på tidigare terapi. Hos de patienter som redan står på tiopuriner och ska börja med vedolizumab rekommenderas att behålla kombinationsbehandling till dess att man kan utvärdera svaret på vedolizumab, oftast efter minst tre månader. Det förutsätter att immunmodulerare varit dosoptimerad vid insättning av vedolizumab.

Ustekinumab

Det finns i dagsläget otillräcklig evidens för azatioprin i kombination med ustekinumab. Immunmodulerare verkar inte påverka immunogeniciteten (84). Dock blir även här rekommendationen att behålla kombinationsbehandlingen till dess att man kan utvärdera effekten av ustekinumab under redan pågående tiopurin/metotrexat-behandling vid insättning av ustekinumab.

Tabell 2

Biologisk behandling	Kombinationsterapi med immunmodulerar (IM)
Infliximab	Överväg: • Vid insättning infliximab • Reducerad dos vid endoskopisk remission • Utsättning vid långvarig endoskopisk remission
Adalimumab	Överväg: • Vid byte från annan anti-TNF • Vid effektförlust/ADAB
Golimumab	Otillräcklig evidens
Certolizumab	Otillräcklig evidens
Vedolizumab	Överväg: • Behåll kombinationsbehandling åtminstone fram till endoskopisk remission när vedolizumab sätts in under redan pågående IM-behandling, där optimerad IM bedöms ha partiell effekt
Ustekinumab	Överväg: • Behåll kombinationsbehandling åtminstone fram tills endoskopisk remission när ustekinumab sätts in under redan pågående IM-behandling, där optimerad IM bedöms ha partiell effekt

6. Läkemedelsmonitorering vid biologisk behandling (TDM, Therapeutic Drug Monitoring)

Bakgrund

Anti-TNF-läkemedel är effektiva vid IBD, men vissa patienter uppnår inte terapisvar (Primary Non-Response [PNR]) inom 3 månader efter initiering av behandling. Andra svarar på induktionsbehandling och uppnår steroidfri remission, men uppvisar en försämrad behandlingseffekt över tid, så kallad loss of response (LOR) (85). Andelen i remission ett år efter lyckad induktionsbehandling i de stora randomiserade studierna är 30-40 % vid CD, d.v.s. en stor del av de patienter som i början uppvisar god sjukdomslindring får symptomgenombrott inom 12 månader (86-88). Bristande behandlingssvar kan bero på för låg läkemedelsnivå (farmakokinetik) eller att andra cytokiner än TNF driver inflammationen (farmakodynamik) (89, 90). Anti-TNF består av monoklonala antikroppar mot TNF, vilket innebär relativt stora proteiner (upp till 140 kD) med komplicerad nedbrytning i kroppen. Antikroppar elimineras inte genom njurar eller lever, utan bryts ned av kroppens immunsystem (91). Elimineringen ökar vid inflammation vilket kan förklara det motsatta förhållandet mellan dalvärde och inflammatorisk aktivitet, dvs ju kraftigare inflammation desto lägre dalvärden pga konsumtionen av anti-TNF.

En rad orsaker kan ligga bakom låga nivåer av det biologiska läkemedlet:

- För låg dosering i förhållande till graden av inflammation. Antikroppar bundna till TNF fagocyteras (”äts upp”) bland annat av immuncellerna i själva inflammationen och ökad inflammation leder därmed till ökad elimineringshastighet av anti-TNF (92).

- En del av antikropparna försvinner även i faeces pga skadad tarmbarriär med läckage av framför allt albuminbundna TNF-antikroppar (93).

- Monoklonala antikroppar kan även inducera endogen antikroppsbildning, dvs en immunreaktion mot det givna läkemedlet (som är ett kroppsfrämmande protein och därmed kan inducera antikroppsproduktion). Vid biologisk behandling är denna immunreaktion ofördelaktig och benämns immunogenicitet. Dessa endogent bildade antikroppar kallas anti-drug antibodies (ADAB) med förmågan att neutralisera läkemedlet och därmed förhindra den anti-inflammatoriska effekten vilket kan leda till förlorat behandlingssvar. Höga antikroppstitrar mot biologiska läkemedel är även associerat med läkemedelsreaktioner, både akuta och fördröjda. Upp till 61% av Crohnpatienterna med infliximab och upp till 35% av adalimumabbehandlade har rapporterats bilda mätbara antikroppar. Motsvarande siffror vid ulcerös kolit är upp till 35% (infliximab) respektive 5% (adalimumab) (89). Således verkar Crohnspatienter uppvisa högre benägenhet till antikroppsbildning jämfört med ulcerös kolit. Dessutom har studier identifierat att en viss genetisk variant av HLA-DQA1*05 innebär ökad risk för antikroppsbildning. Den högsta frekvensen av antikroppsbildning, 92%, observerades hos HLA-DQA1*05-positiva med monoterapi IFX efter ett år. Den lägsta benägenheten till immunogenicitet, 10% efter ett år, sågs hos HLA-DQA1*05-negativa IBD-patienter med kombinationsbehandling adalimumab + tiopuriner. Dock finns ännu ej tillräcklig evidens för att använda detta som en prediktor för immunogenicitet (94, 95). Även episodisk behandling med långa intervaller mellan administration av biologiska läkemedel där läkemedelsnivåerna tillåts gå ner under detektionsnivå innebär risk för antikroppsbildning (96). Kombination med immunmodulerare (tiopuriner eller MTX) och biologiskt läkemedel minskar risken för immunogenicitet med högst evidens för anti-TNF (se avsnittet om kombinationsbehandling) (96, 97). Utveckling av kliniskt signifikanta ADAB skulle teoretiskt även kunna motverkas genom att dalvärden hålls i den övre delen av det terapeutiska intervallet (98).

Vad är läkemedelsmonitorering?

Mätning av läkemedelskoncentration och ADAB kallas i litteraturen Therapeutic Drug Monitoring (TDM) (99). Det finns två olika principer vid monitorering av biologisk behandling. Den enklaste, innebär att ADAB endast kan detekteras om det inte finns något kvar av läkemedlet i patientens serum, dvs om infliximab/adalimumab/golimumab är under detektionsgränsen vid mättillfället. ADAB svaras ut automatiskt vid odetekterbart anti-TNF. En mer avancerad analysteknik kan mäta läkemedelsnivåer och ADAB oberoende av varandra (90, 100). Sistnämnda metod används för närvarande inte på de svenska sjukhuslaboratorierna men finns tillgängliga hos vissa kommersiella laboratorier.

Koncentrationen av såväl läkemedel som ADAB mäts i µg/mL eller mg/L, vilket ger samma värde (101). I klinisk rutin är en fullständig kinetikkurva inte möjlig att följa. Därför nöjer man sig med dalvärde, dvs hur mycket av läkemedlet som finns kvar strax innan nästa administrering. Detta gäller framför allt intravenösa infusioner. Avseende adalimumab verkar inte dalvärde skilja sig väsentligt från den genomsnittliga läkemedelsnivån mellan två injektioner (102). Dock finns en kinetikstudie som rapporterar stabil koncentration de första nio dygnen efter injektion, för att därefter sjunka de sista fem dagarna före nästa injektion (103). Därför är rekommendationen att mäta koncentrationen åtminstone under andra veckan vid injektionsintervallet var 14e dag.

Evidensläget för reaktiv och proaktiv TDM

Det föreligger en positiv association mellan läkemedelskoncentrationen i blodet och kliniskt svar, CRP och albumin samt slemhinneläkning och det har publicerats en rad observationsstudier som pekar på en klinisk nytta med läkemedelsmonitorering (76, 89, 90, 104-111). Det finns två strategier för TDM, reaktiv och proaktiv. Vid reaktiv monitorering mäts dalvärde och ev ADAB vid sjukdomsskov. Föreslaget flödesschema för reaktiv TDM ses i figur 4A.

Vid proaktiv TDM mäts dalvärden regelbundet, vilket bör ske tillsammans med biomarkörer för inflammation (t ex kalprotektin och/eller CRP). Dosjustering bör göras vid behov utifrån läkemedelskoncentration och ADAB-utveckling innan eventuell inflammation har givit kliniska symptom. Det finns två RCT-studier (TAXIT och TAILORIX) som utvärderat proaktiv TDM under pågående underhållsbehandling med infliximab (88, 112). Den ena studien kunde påvisa signifikant lägre antal skov i den TDM-styrda gruppen under ett års underhållsbehandling. Dessutom sågs en potentiell besparingsmöjlighet vid höga dalvärden och klinisk remission, där utrymme för dossänkning finns. Dock möttes inte studiens primära effektmått. Den andra studien rapporterade inga statistiska skillnader mellan TDM och kliniskt styrd grupp. Det bör nämnas att dessa två RCT-studier har kritiserats gällande brister i metodologin, vilket kan förklara de negativa resultaten (113). Ytterligare en randomiserad icke-blindad studie inkluderade 78 barn med CD som erhöll adalimumab. Studiens primära effektmått (steroidfri klinisk remission vid alla besök mellan vecka 8 och 72) uppnåddes av 82% av barnen i den proaktiva TDM-gruppen jämfört med 48% av barnen i den reaktiva armen (114). Under 2021 har även en randomiserad studie publicerats där man inkluderat flera diagnoser (reumatisk artrit, spondylartrit, psoriasisartrit, psoriasis och IBD) där infliximabbehandling initierats och där klinisk remission utvärderades efter 30 veckor. Ingen skillnad observerades mellan proaktiv och reaktiv monitorering (115).

Under 2020 har tre studier avseende proaktiv TDM presenterats som kongressbidrag. Två studier jämför en studiearm med TDM-driven dosering av adalimumab vid Crohns sjd samt ulcerös kolit med en

studiearm doserad utifrån klinisk bedömning. Studien på Crohnpatienter påvisar liknande kliniska resultat i de två armarna, medan ulcerös kolit-studien inte presenterar statistiska beräkningar pga för få inkluderade patienter. Man konstaterar dock att 83% av patienterna i den TDM-drivna armen någon gång ökar dosen till 40mg varje vecka (116, 117). Den tredje studien jämför proaktiv och reaktiv infliximab-monitorering hos IBD-patienter utan att visa några signifikanta kliniska skillnader efter ett år (118). Ett flertal observationsstudier har visat stöd för proaktiv TDM (114, 119-126). Trots begränsad evidens föreligger ett antal argument för proaktiv monitorering, vilket baseras på rationell planering av det kliniska omhändertagandet av IBD-patienter med biologisk behandling. Proaktiv monitorering innebär en möjlighet att förbättra kostnadseffektiviteten genom att sänka dosen för de patienter som uppvisar för höga dalvärden (127, 128). En plötslig nedgång i dalvärdena kan även möjliggöra tidig upptäckt av subklinisk aktivitet, eftersom ökad inflammation innebär högre konsumtion av läkemedlet. Tidigt identifierade ADAB kan även möjliggöra insättning av immunmodulerare eller byte av behandling innan patienten tappar klinisk effekt (129). Eftersom anti-TNF-behandlingen är billigare än övriga biologiska alternativ innebär bibehållen klinisk effekt en hälsoekonomisk vinst jämfört med att behöva gå vidare till integrinhämmare eller IL-23-inhibitor.

Det bör betonas att varken ECCOs eller AGAs (American Gastroenterological Association) publicerade riktlinjer anser att det föreligger tillräcklig evidens för att förespråka rutinmässig proaktiv monitorering på alla IBD-patienter med anti-TNF och man efterlyser större och randomiserade prospektiva studier för att stärka evidensen (130-133). Dock har under 2021 en expertkonsensus-artikel publicerats där man rekommenderar proaktiv TDM åtminstone efter induktion och ytterligare minst en gång under underhållsbehandling (134).

Vid proaktiv monitorering kan man förslagsvis analysera dalvärdet vecka 6 och 14 under induktion med infliximab, adalimumab eller vedolizumab samt vecka 8 och 16 vid ustekinumabinduktion. Därefter var tredje månad första behandlingsåret och därefter var fjärde månad. I den stora engelska studien PANTS där 955 IBD-patienter med infliximab och 655 med adalimumab inkluderades monitorerade man dalvärdena för att undersöka det prediktiva värdet av TDM. I en multivariatanalys utföll ett lågt dalvärde vecka 14 som den enda associerade parametern för primär non-respons. Det optimala dalvärdet vecka 14 förenat med remission vecka 14 och 54 var 7 µg/mL infliximab och 12 µg/mL adalimumab. Studien kunde också konstatera att fortsatt ordinarie dosering utan optimering vid primär non-respons endast resulterade i 12,4% remissionsfrekvens efter ett år (76).

Vid LOR kan även information om tidigare dalvärden vara av värde inför beslut om terapijusteringar, dvs att man har patientens referensdalvärden under remission att jämföra med. Figur 4B föreslår åtgärder baserade på TDM vid sjukdomsremission (proaktiv TDM).

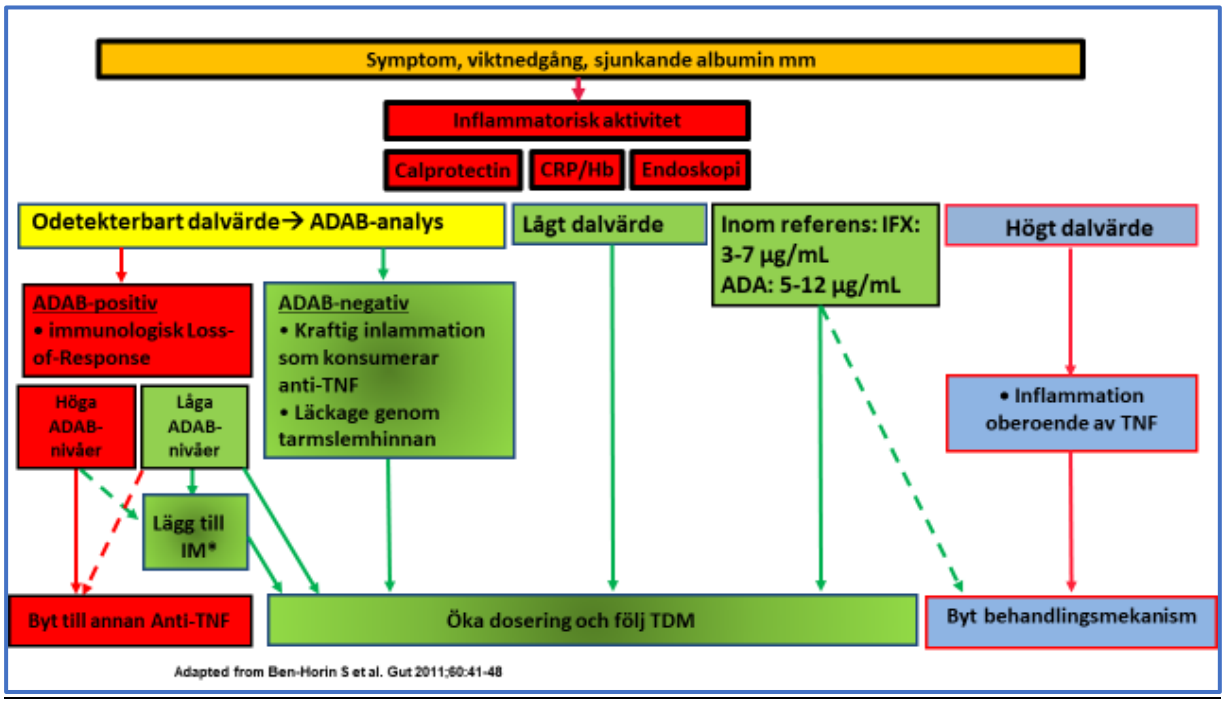
Att endast korrelera dalvärden till kliniska symptom bör undvikas vid ställningstagande till eventuell dosjustering/terapibyte. Det väsentliga vid all form av TDM är att relatera dalvärdena till aktuell inflammatorisk aktivitet genom att alltid kombinera TDM med biomarkörer som kalprotektin/CRP och/eller endoskopi, vilket framgår av figur 4A.

Referenser för dalvärden vid infliximab- och adalimumabbehandling för IBD

Infliximab: 3-7 µg/mL

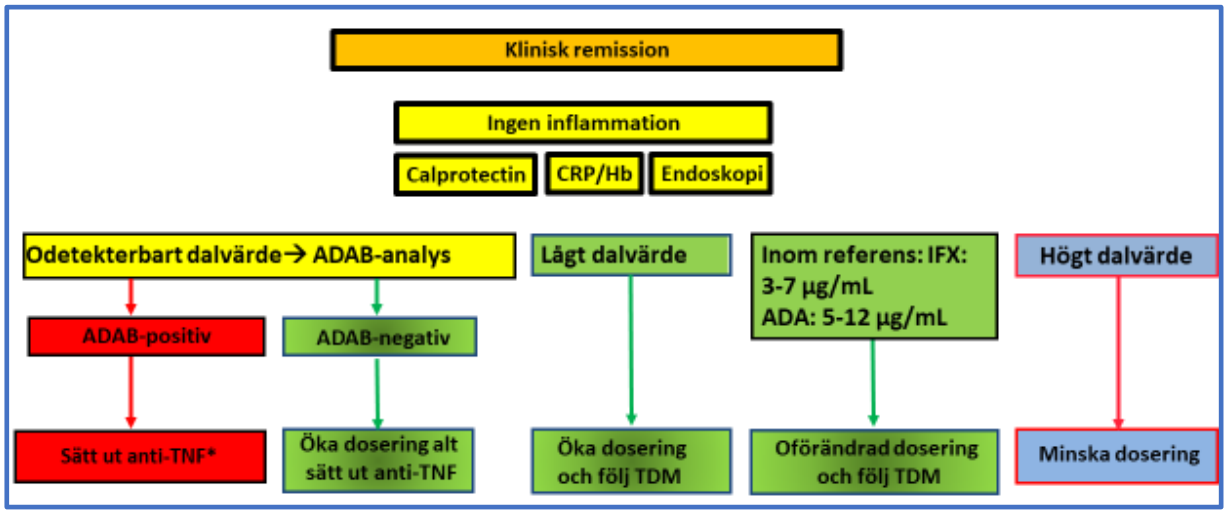
Adalimumab: 5-12 µg/mL

Referensintervallen är relaterade till patienter i remission under underhållsbehandling. Vid sjukdomsaktivitet kan således högre koncentrationer krävas för att kompensera för den ökade aktiviteten och därmed ökad elimineringshastighet av anti-TNF.



Figur 4A: ***Reaktiv läkemedelsmonitorering***.

**= Effekten av immunmodulerare (IM) ses först efter ca 3 månader.*



Figur 4B: ***Proaktiv läkemedelsmonitorering***.

**= Ev utsättning av anti-TNF följs upp var 3e månad med inflammationsmarkörer, t ex kalprotektin.*

Vedolizumab

Det föreligger begränsad evidens avseende TDM för vedolizumab. Det är viktigt att särskilja mellan IV och SC administrering. I de två fas III studierna GEMINI I (UC) och GEMINI II (CD) med IV dosering ses en mediankoncentration runt 27 µg/mL vecka 6 och 12-13 µg/mL under underhållsbehandling var 8e vecka. Vid doshöjning till var 4e vecka ses en mediankoncentration runt 36 µg/mL (58). Vidare visar GEMINI I en svag association mellan dalvärde och klinisk effekt under induktion vid UC med stigande responstrend vid högre dalvärden när man delade in studiekohorten i fyra dalvärdeskvartiler. En sådan korrelation kan ej påvisas i publicerade data från CD-patienter (135, 136).

Studier har visat att infusionsintervallet vid vedolizumabbehandling kan tätas och därmed förbättra behandlingsresultaten hos vissa patienter med otillräcklig effekt. I de icke-blindade förlängningsstudierna till GEMINI I (UC) och II (CD) samt i en mindre observationsstudie (47 patienter) rapporterades klinisk respons vid tätare infusionsintervall från var 8e vecka ner till var fjärde vecka (137-139). Mekanismen bakom bättre effekt vid dosintensifiering är dock ej helt klarlagd eftersom redan vid infusion var 8e vecka är ca 95% av integrinreceptorerna (α4β7) inhiberade på cirkulerande immunceller vilket inte ändras vid tätare intervall (58, 140, 141). Ökad effekt vid tätat intervall är i linje med den association som sågs mellan dalvärde och effekt vid UC (135, 136).

Dalvärde vecka 6 under induktionsfasen (inför tredje infusionen) är den datapunkt som faller ut som mest relevant i hittills publicerade studier för både UC och CD. Ett approximativt dalvärde runt 20 µg/mL vecka 6 är i flera observationsstudier associerat med klinisk effekt inom första behandlingsåret hos framför allt UC-patienter (139, 142-145). Vidare kan ett dalvärde runt 12 µg/mL vara associerat till klinisk effekt hos UC-patienter vid underhållsbehandling (145). Genomgående är associationen mellan dalvärde och kliniskt resultat svagare hos CD-patienter än UC-patienter. ADAB kan identifieras under första behandlingsåret hos 4,1% av patienterna i Gemini-studierna och upp till 3,0% i en metaanalys i de första vedolizumab-studierna med intravenös underhållsbehandling (58, 145). Detta är troligen en underskattad frekvens. T ex i VISIBLE-studierna med SC vedolizumab erhöll samtliga studiedeltagare två IV-doser open label. Därefter randomiserades patienter till aktiv eller placebo. Den grupp som erhöll placebo och därmed avbröt vedolizumab-behandlingen uppvisade en ADAB-positiv andel på 24%, jämfört med 2,5% i den aktiva armen hos CD-patienter. Vid UC uppvisade 30% ADAB av de som endast fått två infusioner vedolizumab, jämfört med 6% hos de som stod på underhållsbehandling med SC eller IV vedolizumab. En orsak till låga ADAB-nivåer hos patienter med pågående vedolizumab-behandling kan vara att närvaro av vedolizumab maskerar ADAB-analysen och därmed ger falska negativa värden (49, 50). Det bör betonas att den kliniska signifikansen av ADAB-frekvensen i placeboarmen i Visible-studierna är oklar.

Vid SC administrering låg dalvärdena högre än vid IV dosering, Median vedolizumab dalvärde var 30.2 µg/mL [min-max, 0.78–70.1 µg/ml] vid CD och ännu något högre nivåer observerades hos UC-patienter (49, 50). Orsaken till högre dalvärden vid SC administrering är den mer stabila serumkoncentrationen över tid som mer speglar den genomsnittliga serumnivån jämfört med mer varierande serumnivåer vid IV-dosering där ett ”äkta” dalvärde ses. Värdet av att täta doseringen vid SC administrering är ännu ej klarlagt.

Det finns för närvarande ingen tillgänglig analys av ADAB mot vedolizumab vid svenska universitetslaboratorier. Eventuellt kan sådan mätning erhållas via kommersiellt tillgängliga analyser men används idag inte i klinisk rutin i Sverige.

Ustekinumab

Det föreligger begränsad evidens för TDM vid ustekinumab-terapi och relativt få studier är hittills publicerade som fullständiga vetenskapliga artiklar i referee-granskade tidskrifter. I de stora fas III-studierna för CD och UC (UNITI och UNIFI) rapporterades ett mediandalvärde 8 veckor efter IV induktion runt 6.1 µg/mL. Vid underhållsdosering var 8:e vecka sågs mediandalvärden mellan 2,0 och 2.2 µg/mL samt vid intervall var 12e vecka mellan 0.6 och 0.8 µg/mL (84). En svag men tydlig trend mellan dalvärde och klinisk effekt ses både vid CD och UC (146). Högre dalvärden (när studie-kohorten delats in i fyra kvartiler avseende dalvärde av ustekinumab) är associerat med slemhinneläkning, lägre CRP och kalprotektin (84, 146, 147). Liksom vid anti-TNF verkar ustekinumab elimineras snabbare vid hög inflammationsbörda med ett reciprokt förhållande mellan dalvärden och CRP/kalprotektin (146).

Ustekinumab serumvärden vid induktion har studerats baserat på farmakokinetiska studier i fas III studierna UNITI-I, 2 (induktion) och UNITI-IM (underhållsbehandling). Dalvärden vecka 8 (vid första subkutana injektionen efter IV induktion) mellan 3,2 och 4 µg/mL har associerats med ökad frekvens klinisk remission samma vecka (148). Detta är dock endast publicerat som ett kongressbidrag. Hanzel et al har visat att 46% som nådde en ”peak” serumkoncentration >105 µg/mL 1h efter första IV infusionen ustekinumab uppvisade endoskopisk remission vecka 24 jämfört med 7% av CD-patienter med serumkoncentration <88 µg/mL. Dock krävs större randomiserade studier för att dra kliniska slutsatser kring ustekinumab och dalvärde vid induktion eftersom studien endast inkluderade 41 patienter (149). Sammanfattningsvis kan en förenklad summering av kunskapsläget baserat på de publicerade registreringsstudierna samt interimsanalys av STARDUST-studien (ustekinumab treat-to-target strategi vid CD) att ett dalvärde vid första SC injektionen efter IV induktion bör ligga mellan 3 och 7 µg/mL och därefter mellan 1 och 3 µg/mL vid underhållsbehandling (146).

Studier har visat en högre andel CD-patienter i klinisk remission vid dalvärden med cut-off 1,4 µg/mL vid underhållsbehandling (84, 146). Även ”Endoskopisk förbättring” har setts i högre utsträckning vid dalvärden med cut-off 1,4 µg/mL (84). Vid UC (UNIFI-studierna) har dalvärden ≥1,3 µg/mL varit associerade med klinisk remission vecka 44 (147). Dessa värden baserade på de stora registreringsstudierna skiljer sig från betydligt högre cut-off dalvärden på >4.5 mg/mL från vecka 26 associerat med endoskopisk och biomarkörrespons enligt Battat el al (150). Den sistnämnda studien är dock begränsad till 62 CD-patienter och med induktion med subkutan beredning istället för intravenös. Dessutom hade 75% av patienterna tätat dosen till 90mg SC var fjärde vecka, vilket inte gör studien representiv för ustekinumab-regimen som används i Sverige (84).

ADAB ses i lägre grad vid ustekinumab-behandling jämfört med anti-TNF enligt UNITI och UNIFI med en incidens på 1,9% vid kombinationsbehandling med immunmodulerare och 2,6% vid monoterapi analyserat med läkemedelstolerant teknik (84). Tillägg av immunmodulerare vid ustekinumabbehandling verkar vara av begränsad nytta avseende immunogenicitet (84).

Avseende nyttan med intensifierad behandling av ustekinumab (upp till var 4e vecka) vid LOR har preliminära data från två studier rapporterats som kongressbidrag. I den ena studien tillämpades re-induktion med en extra IV-dos vid otillräcklig effekt och i den andra studien var strategin att täta intervallet ner till var 4e veckan (Fumery et al ECCO-19 och Heron et al ECCO-19). Dock bör den slutgiltiga rapporten publiceras innan eventuella rekommendationer kan baseras på dessa data. Vidare har Hanzel et al publicerat en studie avseende dosintensifiering vid ustekinumabbehandling. Av 135 inkluderade CD-patienter uppvisade 44 otillräcklig respons och tätade intervallet från 8 till 4 veckor (90mg ustekinumab SC). Knappt 30% av dessa uppnådde endoskopisk remission (median efter 6,5 månader) och CRP-normalisering (median efter 1,5 månader). Drygt 50% uppvisade normaliserat

kalprotektin efter median 9 månader. En cut-off på 6 µg/mL vid endoskopitillfället var associerat med endoskopisk läkning (151).

7. Biverkningar/komplikationer vid biologisk behandling

I valet av behandling behöver man väga in läkemedlets terapeutiska effekt och olika aspekter av denna (till exempel hur snabbverkande preparatet är eller om det finns extraintestinal inflammation som kräver behandling) likväl som olika risker med behandlingen. Inflammatorisk tarmsjukdom medför i sig själv en ökad risk för infektioner, tromboembolism och vissa maligniteter. Biologisk behandling som minskar sjukdomsaktiviteten motverkar dessa risker, men tillför å andra sidan nya risker för infektioner, immunmedierade och hematologiska biverkningar, och vissa maligniteter (152, 153).

Infektioner kan delas in i benigna, allvarliga och opportunistiska (154). Benigna infektioner definieras som icke livshotande och kräver inte sjukhusinläggning men kan, om de upprepas, påverka livskvaliteten. Allvarliga infektioner kräver sjukhusinläggning eller intravenös antibiotika, kan vara livshotande och kan orsaka permanenta skador. Opportunistiska infektioner kan vara livshotande och drabbar selektivt individer med försvagat immunsystem eller rubbad normalflora. Faktorer som ökar risken för infektioner är ökad sjukdomsaktivitet, malnutrition, total parenteral nutrition, intrabdominell kirurgi, rökning, hög ålder, och samsjuklighet som till exempel diabetes, KOL eller alkoholberoende (155, 156).

Graviditet/Amning

För rekommendationer gällande biologiska läkemedel i samband med graviditet och amning, var god se separat riktlinjedokument (157).

Anti-TNF-behandling

Det finns ett stort antal studier som undersökt sambandet mellan anti-TNF behandling och infektioner, och dessa har visat motsägelsefulla resultat (61, 155, 158-165). En sammantagen tolkning av data är att anti-TNF behandling medför en viss, men inte stor (ungefär dubbel risk jämfört med normalpopulationen) riskökning för de flesta typer av infektioner. Dessa inkluderar ÖLI, UVI, sinuit, svampinfektioner, bakteriella, virala, opportunistiska och allvarliga infektioner, inklusive tuberkulos och reaktivering av hepatit B (154, 166). Litteraturen ger stöd för att anti-TNF-behandling ökar risken för opportunistiska infektioner (till exempel tuberkulos, listeria, histoplasmos och koccidioidomykos) mer än för övriga infektioner inklusive kategorin allvarliga infektioner (167).(167). Risken för tuberkulos är beroende av hur vanlig infektionen är där patienten befinner sig. I en stor nordamerikansk studie fann man två fall av tuberkulos bland 6273 patienter med anti-TNF-behandling som följts under 13 år (168). Detta innebär en incidens på 0,01/100 patientår vilket kan jämföras med en motsvarande koreansk studie som visade en risk på 2,8/100 patientår (169), det vill säga en nästan 280 gånger högre risk. Vidare ökar risken för infektion mer vid kombinationsbehandling tillsammans med immunmodulerare än vid monobehandling (61, 163, 164). Den behandling som verkar utgöra den största risken för infektion är systemiskt verkande kortikosteroider (164, 170, 171). Vid samtidig behandling med tre eller fler immundämpande preparat bör profylax mot opportunistisk infektion med

pneumocystis jirovecii övervägas (172-174). I första hand gäller detta patienter med prednisolon ≥20 mg/dag sedan ≥4 veckor som ett av de tre preparaten och/eller andra riskfaktorer som hög ålder och komorbiditet. Observera att trimsulfa kan ha allvarliga biverkningar i form av benmärgssuppression och Steven-Johnson syndrom.

Det finns separata riktlinjer för infektioner inför eller under pågående immunmodulering inklusive anti-TNF på SGF:s hemsida (https://svenskgastroenterologi.se/wp-content/uploads/2017/06/nationella-riktlinjer_infektionsproblem_immunmodulerande_ibd.pdf). Kortfattat kan följande sammanfattas:

1. HBV-screening:

   Om såväl HBsAg, anti- HBc som anti-HBs är negativa ges HBV-vaccin.

   Om HBsAg och/eller anti-HBc utfaller positivt bör man gå vidare och analysera HBV DNA.

   Vid HBsAg+ och/eller HBV DNA+ ges antiviral profylax.

   Om anti-HBc+ och HBsAg/HBV DNA är negativa rekommenderas monitorering av HBV DNA/HBsAg en månad efter start samt därefter var tredje månad.

2. Tuberkulosscreening.

   Vid aktiv tuberkulos genomförs behandling innan start av anti-TNF.

   Vid latent tuberkulos ges profylax inför anti-TNF och initieras fyra veckor före start (INH - Tibinid® + vitamin B6 - Pyridoxin® under 6-9 månader – sköts av infektionsklinik).

3. Biologisk behandling bör pausas under pågående infektion med feber och man kan vara liberal med anti-virala läkemedel och/eller antibiotika till dessa patienter.

4. EBV-IgG-negativa patienter bör ej behandlas med tiopuriner pga ökad risk för hemofagocyterande lymfocytos (HLH) och lymfom vid primärinfektion.

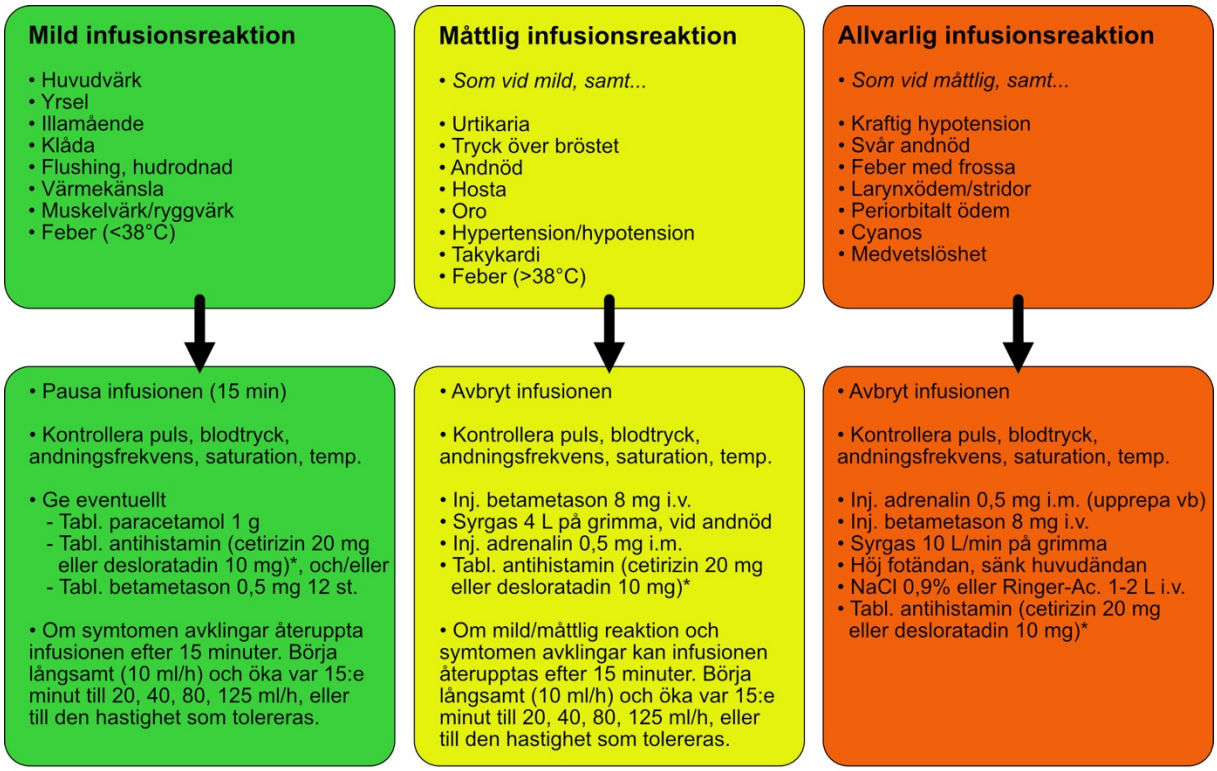
5. Pneumocystis jirovecii-profylax (trimsulfa 400/80 mg 1x1; och vid eventuell överkänslighet rekommenderas inhalation pentamidin 300 mg var 4:e vecka) vid fler än två immunsupprimerande läkemedel där ett är kortikosteroid (motsvarande prednisolon prednisolon ≥20 mg/dag ≥4 veckor).

Det finns flera studier där man visat att en dosökning av anti-TNF-preparat ger en ökad terapeutisk effekt med bibehållen säkerhetsprofil, och man har inte funnit något samband mellan läkemedelsnivåer i serum och biverkningsfrekvens (175-181). Det finns en retrospektiv studie där man fann en ökad frekvens av allvarliga infektioner bland Crohnpatienter med högre infliximab (IFX) dos (127). En nyligen publicerad men något svårvärderad studie visade inget samband mellan infliximab dalvärden och infektioner, men man fann ett samband mellan estimerad total IFX exponering och infektionsfrekvens, dock ej allvarliga infektioner (156). Sammantaget anses den terapeutiska vinsten av dosökning respektive ökade läkemedelsnivåer i serum överstiga de eventuella risker som har föreslagits av enstaka studier men inte observerats i övriga.

Maligniteter hos patienter med IBD kan delas in i sådana som har associerats till olika typer av immunsuppressiv behandling och sådana som har associerats till den inflammatoriska sjukdomsaktiviteten (182). Exempel på maligniteter i den första gruppen är lymfom, melanom, non-melanoma skin cancer (NMSC), cancer i urinvägarna och cervixcancer. Exempel på maligniteter i den andra gruppen är kolorektal cancer, adenocarcinom i tunntarmen, tarmlymfom, analcancer och kolangiocarcinom. En tredje situation där man diskuterar cancerrisk är de patienter som tidigare haft en cancer och som är aktuella för behandling mot IBD. Överlag har senare studier visat betydligt lägre siffror för maligniteter i alla tre grupperna, och riskerna jämfört med normalpopulationen har tonats ner, med vissa undantag.

Tidiga studier associerade anti-TNF-behandling med lymfomutveckling (183) men flera nya stora studier (168, 184, 185) har inte kunnat visa någon ökad risk för lymfom vid anti-TNF-behandling, samtidigt som en relativt nyligen publicerad studie visade att risken för lymfom vid anti-TNF monobehandling var drygt 2 gånger högre än för icke exponerade och drygt 6 gånger högre vid kombinationsbehandling med tiopuriner (62). Hepatospleniskt T-cells lymfom är en ovanlig form av non-Hodgkins lymfom som drabbar framförallt unga män. Initialt kopplades denna tumörform ihop med anti-TNF-behandling. Senare har det visat sig att det är tiopurinbehandling som ligger bakom denna riskökning, men kombinationsbehandling kan eventuellt ge en viss riskökning jämfört med tiopurin som monobehandling (186, 187).

En eventuell koppling mellan anti-TNF-behandling och malignt melanom har diskuterats länge (188, 189) men med tiden har stödet för en sådan koppling blivit svag (184, 190). Även om vissa studier har visat en viss riskökning för NMSC (191, 192) har dessa tumörer i första hand associerats till tiopurinbehandling (188).



Figur 5. Behandlingsalgoritm vid infusionsreaktioner.

Infliximab kan orsaka både akuta infusionsreaktioner med diffus led/muskelvärk och hudutslag, varav den stora majoriteten är milda och kan hanteras genom att sänka infusionshastigheten. Även fördröjda infusionsreaktioner förekommer. Tidiga data visade att infusionsreaktioner sker vid ungefär 5% av infusionerna och allvarliga reaktioner vid ungefär 1% (193). Senare data visar lägre siffror; 2-2,5% respektive 0,1% (194, 195). Detta kan bero på att tillverkaren har modifierat produkten samt att man slutat ge enstaka infusioner (så kallad episodisk behandling). Se figur 5 för algoritm vid infusionsreaktioner.

Adalimumab kan orsaka lokala injektionsreaktioner med rodnad, klåda och svullnad hos 10-20% av patienterna (196, 197) men en annan studie visade en incidens på 0,1 per 100 patientår (198). Dessa reaktioner brukar avklinga efter ett par dagar. Det förekommer även systemiska allergiska reaktioner på adalimumab, men detta är betydligt ovanligare. Anti-TNF-behandling har associerats till demyeliniserande sjukdom och är kontraindicerad hos patienter med MS. På liknande vis har anti-TNF

behandling associerats till SLE som därför utgör en kontraindikation. Anti-TNF-behandling anses inte utlösa hjärtsvikt, men kan förvärra redan existerande hjärtsvikt (NYH grad III och IV) varför detta är en kontraindikation (199). Omkring 20% av patienterna utvecklar olika typer av hudreaktioner i samband med anti-TNF-behandling, inklusive psoriasis eller psoriasiforma utslag, men oftast kan dessa hanteras med lokalbehandling samtidigt som anti-TNF-behandlingen kan fortgå (200).(200). Det finns data som visar att samtidig behandling med immunmodulerare halverar risken för hudkomplikationer (201). Är problemen mer uttalade brukar det vara effektivt att byta till ustekinumab som också har psoriasis som indikation (202). Neutropeni har i vissa studier observerats hos upp till var femte patient någon gång under deras anti-TNF-behandling (203), men andra studier visar en incidens på 0,2-0,7 per 100 patientår (168, 204). Mekanismen är oklar, men kan vara relaterad till att TNFα är inblandad i utmognaden av hematopoietiska progenitorceller. Mer ovanliga biverkningar är immunologiska fenomen som autoimmun hepatit, läkemedelsutlöst SLE, systemisk vaskulit, interstitiell lungsjukdom, autoimmun trombocytopeni, anti-fosfolipidsyndrom, sarkoidos, optikus neurit, uveit och demyeliniserande sjukdom (205). Dessa biverkningar har framförallt rapporterats inom det reumatologiska fältet, där patienternas autoimmuna benägenhet är större.

Vedolizumab

Vedolizumab har inte kunnat associeras till ökade risker för maligniteter, postoperativa komplikationer, eller infektioner (förutom möjligen Clostridioides difficile) (162, 206-208). Vissa studier visar att risken för infektioner till och med är lägre vid behandling med vedolizumab än med placebo (207). I de pivotala prövningarna förekom övre luftvägsinfektioner (ÖLI) något mer frekvent i den vedolizumab-behandlade gruppen vilket skulle kunna avspegla var MAdCAM-1 (alpha4beta7 liganden) uttrycks (79, 80), men i större uppföljande analyser ser man inte någon ökad risk för ÖLI jämfört med placebo (207). Dosökning av vedolizumab har inte visat ökade risker (209). Det finns rapporter om ökad aktivitet i vissa extraintestinala manifestationer såsom spondylartrit vid vedolizumab-behandling (210-213), men senare studier har visat att risken för detta snarare minskar på gruppnivå med vedolizumab terapi (214-216).

Ustekinumab

Data på ustekinumab har inte visat ökade risker för infektioner (217-220), maligniteter (219, 221) eller postoperativa komplikationer (222-225). Underlaget för ustekinumab ur säkerhetsperspektiv är dock fortfarande begränsat varför fortsatt vaksamhet/försiktighet förespråkas. Studier på dosökning av ustekinumab som än så länge bara presenterats i abstractform har inte visat ökade risker.

8. Kirurgi och biologisk behandling

Avseende kirurgi vid Crohns sjukdom hänvisas även till riktlinjerna för abdominell kirurgi på SGF:s hemsida. Frågan huruvida anti-TNF-behandling ökar risken för postoperativa komplikationer hos patienter med IBD som genomgått tarmkirurgi är omtvistad. Vi har funnit 52 publikationer som avhandlar frågan, varav 16 argumenterar för ökade risker (226-228), 12 förhåller sig neutralt (229-233) och 24 visar avsaknad av ökade risker (234-242). Nästan alla studier inom området är retrospektiva och risken att confounding-faktorer har påverkat resultaten är stor. The Postoperative Infection in Inflammatory Bowel Disease trial (PUCCINI) är en nyligen presenterad stor prospektiv studie (n=955) som sannolikt är den mest högkvalitativa undersökningen av frågan, och denna visade inga ökade risker med preoperativ anti-TNF-behandling och fann heller inte något samband mellan nivåer av anti-TNF i serum och postoperativa infektioner (243). Sammantaget bedöms inte behandling med anti-TNF-preparat öka risken för postoperativa komplikationer. Med respekt för motstridiga data lämnas följande rekommendationer för elektiv tarmkirurgi. För subkutant administrerade preparat rekommenderas seponering omkring 4 veckor innan operation och för intravenösa preparat rekommenderas att operationen görs strax innan nästkommande planerade dos. Återinsättning av behandlingen kan ske 2 veckor efter operationen om förloppet varit normalt.

Tidiga rapporter gjorde gällande att vedolizumab ökar riskerna för postoperativa komplikationer (244), men på liknande sätt som för studierna på anti-TNF förklarar bias sannolikt dessa resultat. Senare studier av högre kvalitet har visat att behandling med vedolizumab inte ökar risken för postoperativa komplikationer (223, 245-249). Vedolizumab behöver således inte sättas ut inför tarmkirurgi.

Data på ustekinumab har inte visat ökade risker för infektioner (217-220), maligniteter (219, 221) eller postoperativa komplikationer (222-225). Underlaget för ustekinumab ur säkerhetsperspektiv är dock fortfarande begränsat varför fortsatt vaksamhet/försiktighet förespråkas. Vår rekommendation är att förlägga operationen minst 2 veckor före nästkommande injektion (vid 8-12 veckors doseringsintervall). Nästa injektion kan tas 2 veckor postoperativt.

Ileocekal resektion och postoperativ biologisk behandling

Ett antal studier har visat att postoperativt anti-TNF kan motverka endoskopiskt återfall efter ileocekalresektion hos Crohnpatienter (250-252). PREVENT-studien kunde demonstrera en skyddande effekt av infliximab postoperativt avseende slemhinneinflammation men anti-TNF hade ingen signifikant effekt på kliniska symptom. Reoperationsfrekvensen minskade inte heller under drygt sex års observationstid (250). POCER-studien undersökte nyttan av tiopuriner och adalimumab postoperativt vid ileocekalresektion. Man kunde visa att adalimumab var signifikant bättre jämfört med tiopuriner som postoperativt profylax gällande endoskopiskt återfall inom 6 månader (251, 252). Förutom dessa två RCT-studier har man i en metaanalys av 8 observationsstudier med totalt drygt 300 Crohnpatienter visat att anti-TNF var effektivare än såväl immunmodulerare som mesalamin som postoperativt skydd (253). Det finns inga randomiserade studier som specifikt undersökt den kliniska nyttan av vedolizimab eller ustekinumab som postoperativt profylax, även om tidigare opererade patienter ingår i de stora randomiserade registreringsstudierna.

Gruppens rekommendation är att alla patienter bör följas upp 6-9 månader postoperativt. Efter ileocekalresektion vid Crohns sjukdom rekommenderas endoskopisk kontroll. Indikationen för profylaktisk behandling är särskilt stark vid återkomst av slemhinneinflammation postoperativt

(Rutgeerts Score ≥2). Om patienten är rökare ökar indikationen ytterligare (172). Det bör betonas att den postoperativa situationen är relativt knapphändigt beforskad och det är väsentligt med individuella bedömningar där både tidigare sjukhistoria, riskfaktorer och eventuellt inflammatoriskt återfall postoperativt får avgöra behandlingsstrategin.

9. Anti-TNF-behandling vid akut kolit

Akut kolit är ett kliniskt tillstånd som kräver multidisciplinärt omhändertagande med regelbunden gemensam monitorering/utvärdering både av medicinsk gastroenterolog och kolorektalkirurg. Eventuell rescue-behandling med infliximab bör vara förankrad hos kolorektalkirurg.

Såväl klinisk remission som slemhinneläkning kan uppnås med biologiska läkemedel, där anti-TNF-behandling uppvisar högst effektivitet enligt en publicerad metaanalys (254). Efter att anti-TNF introducerats har målsättningen skärpts från symptomatisk till endoskopisk läkning, vilket har stor betydelse vid akut kolit. Det finns en övertygande koppling mellan endoskopisk läkning hos IBD-patienter och infliximab/adalimumabdalvärden (111, 255-257). En studie har pekat på dalvärden mellan 6-10µg/mL inflixmab och 8-12µg/mL adalimumab för att 80% av patienterna ska uppnå slemhinneläkning i en population av blandade IBD-patienter (111).

Anti-TNF:s position som så kallad rescue-behandling vid akut kolit är sedan länge etablerat tack vare den sk Järnerot-studien, där 71% undvek kolektomi inom 3 månader efter en infusion av infliximab 5mg/kg jämfört med 29% i placebogruppen (endast behandlade med kortikosteroider) (258). Denna effekt kvarstod i upp till tre år (259). Senare studier har klargjort att fortsatt infliximabbehandling efter första dosen är överlägset endast en dos (260) och sammanlagt har arbetsgruppen när detta kapitel skrivs identifierat 41 studier med totalt 2158 patienter med infliximabbehandling vid akuta koliter, 5 randomiserade kontrollerade studier, 6 prospektiva observationella studier samt 30 retrospektiva studier (260).

Anledningen till begränsat behandlingssvar (partiell respons) i den akuta situationen där infliximab används som så kallad rescue-behandling, dvs sista terapeutiska möjligheten att undvika kolektomi, har diskuterats. Inflixmab konsumeras av inflammation genom att antikroppen fastnar på aktiverade T-celler som sedan elimineras. Infliximab (och adalimumab) binder även till albumin och försvinner ut i tarmlumen genom en skadad slemhinnebarriär. Således finns en teoretisk möjlighet att partiellt behandlingssvar kan kompenseras genom tätare intervall eller högre dosering av infliximab. Detta har studerats i ett antal retrospektiva observationsstudier. Gibson et al visade att accelererad dosering (3x5mg/kg inom 24 dagar) gav signifikant lägre CRP och reducerad kolektomifrekvens inom 30 dagar jämfört med standardinduktion. Denna skillnad försvann dock efter två års uppföljning (261). Två efterföljande studier har visat signifikant sämre utfall vid högre dosering inom en månad respektive ingen signifikant skillnad efter ett år (262, 263). Det går inte att dra långtgående slutsatser av dessa observationsstudier på grund av att det var de svårast sjuka patienterna som erhöll accelererad dosering.

Risk-nytta-värderingen är i denna akuta situation central eftersom patienten kan bli föremål för abdominell kirurgi kort tid efter IFX-behandling, där immunsuppression (biologisk behandling + högdos steroider) samt eventuellt katabolt tillstånd kan innebära ökad risk för peri- och postoperativa komplikationer. Ytterligare en aspekt vid intensifierad rescue-behandling är tidsfördröjningen till kirurgi, som kan innebära sämre förutsättningar inför kolektomi. Kaplan et al visade att efter 6 dagar från inläggning på sjukhus pga akut kolit ökar den postoperativa mortaliteten signifikant (264). En

nyligen publicerad studie med icke-elektiva kolektomier vid UC i New York visade en fördubblad risk för 30 dagars postoperativ mortalitet 2007-2013 jämfört med de föregående sex åren (265).

Med detta i åtanke blir gruppens rekommendation att rescue-behandling kan tillämpas enligt beprövad erfarenhet när tid och allmäntillstånd medger detta, men att intensifierad dosering måste ske under strikt kontrollerade former. Således bör ställningstagande till rescue-behandling ske efter tre dagar med IV steroider. Vid helt uteblivet behandlingssvar inom tre dagar efter första dosen infliximab bör patienten kolektomeras vid svår akut kolit. Däremot vid partiell respons finns möjligheten att optimera behandlingen genom tätare intervall till nästa dos eller högre dosering - med monitorering av läkemedelskoncentrationer (om möjligt) - samt följa övriga etablerade biomarkörer (tex CRP, albumin, Hb), bukstatus och antal avföringar (framför allt med blod) samt att snabb utvärdering bör ske för att motverka fördröjning till kirurgi.

10. Perianal Crohns sjukdom och anti-TNF-terapi

Se även mer utförliga riktlinjer för perianal Crohns sjukdom publicerade på SGF:s hemsida. Medicinsk behandling av perianal CD bör alltid ske i nära samarbete med kolorektalkirurgen där kartläggning av fistelutbredning är väsentlig med MR och/eller 3D analt ultraljud för att kunna utvärdera behandlingseffekten. Det enda biologiska läkemedel som har evidens för perianal Crohns sjukdom är anti-TNF och då framför allt infliximab, som har indikationen enligt EMA och FASS (266, 267). Flera studier visar även positiv effekt av adalimumab vid perianal CD, men evidensen är mer begränsad jämfört med infliximab (268-270).

Vid recidiverande fistelsjukdom, hög symptombörda eller komplicerat fistelsystem bör anti-TNF-behandling övervägas tidigt. Även samtidig proktit vid perianal sjukdom bör behandlas aggressivt eftersom luminal inflammation försvårar fistelläkning. Före biologisk behandling är det viktigt att uppnå adekvat dränage av fistlar och eventuella abscesser, då det annars finns risk för utveckling av svåra infektioner och sepsis. Kombinationen seton och infliximab är överlägsen seton eller infliximab som monoterapi med bättre respons, längre effektduration samt lägre recidivfrekvens och symptombörda (271-274). Utläkning av fistlar efter reparativ kirurgi gynnas även av pågående infliximab-behandling (273). Seton bör anläggas 2 veckor före anti-TNF-behandling initieras. Infliximab kan minska symtomen relativt snabbt (< 2 veckor) och fistelslutning vid induktionsbehandling med infliximab (5 mg/kg vecka 0, 2 och 6) kan ses inom 12-22 veckor (266, 275). Infliximab som singelbehandling utan kirurgi innebär dock risk för enbart hudförslutning och inte läkning av fistlar och studier har visat att fistelgångar kan finnas kvar även vid symtomatiskt lyckad behandling (276, 277). Fortsatt underhållsbehandling med infliximab kombinerat med AZA/6-MP minskar behovet av kirurgi och sjukhusinläggningar för fistelproblem (275).

Uppföljning bör göras cirka 8 veckor efter att setonen anlagts (dvs inför tredje infusionen infliximab om seton sattes 2 veckor före infliximabstart) och utifrån patientens preferenser och kliniskt status kan man välja att låta setonen sitta kvar, ta bort den och/eller sikta på reparativt ingrepp. Exakt om och när i förloppet man kan dra en seton är inte klarlagt från litteraturen men en tumregel är att seton kan dras vid endoskopisk läkning och låg fistelaktivitet (oberoende av vald behandling). Om reparativ kirurgi planeras bör setonen ligga kvar för säkerställt dränage fram till operation. Om man fortsätter med infliximab kan man välja att dra setonen inför tredje induktionsdosen. Detta under förutsättning att patienten uppnått endoskopisk läkning i aktuellt område i kombination med lokalt kliniskt svar avseende

fistelaktivitet. Man kan också låta setonen sitta kvar för att säkra fortsatt dränage av fistelsystemet. Evidensen avseende bäst alternativ saknas än så länge och patientens preferens samt läkarens bedömning utifrån inflammationsaktivitet och tidigare kliniskt förlopp får avgöra hur länge dränage behövs.

Avseende dosering finns vissa studier som visar på högre läkningsfrekvens vid högre dalvärden av infliximab och adalimumab (278-280). Därför har det diskuterats om intensifierad behandling eventuellt skulle kunna vara till gagn för fistelläkning. Publicerade studier är dock varken prospektiva, blindade eller randomiserade utan observationsstudier där man funnit en korrelation mellan högre dalvärden och fistelläkning. Denna observation kan återspegla lägre inflammatorisk aktivitet och därmed lägre konsumtion och högre dalvärden hos patienter med utläkta fistlar. Publicerade infliximab-dalvärden har legat på betydligt högre nivåer (>15 µg/mL) än de terapeutiska intervall som används i klinisk rutin. Dock sträcker sig dalvärdesintervallet i dessa publicerade observationsstudier mellan 6 och 50 µg/mL hos patienter med utläkta fistlar, vilket inte gör det möjligt att specificera ett måldalvärde för fistelläkning. Associationen mellan högre dalvärden och fistelläkning motiverar dock tät monitorering av dalvärdena vid anti-TNF-behandling för perianal CD. Därmed kan en diskussion kring dosintensifiering vid låga dalvärden och kvarvarande aktiva fistlar vara motiverad i enskilda patientfall.

Det saknas studier avseende övriga biologiska läkemedels kliniska effekt på perianala fistlar vid Crohns sjukdom, vilket försvårar tydliga rekommendationer för vedolizumab och ustekinumab. Dock finns en tydlig korrelation mellan luminal slemhinneläkning och förbättrade förutsättningar för fistelläkning, vilket motiverar användning av övriga biologiska läkemedel vid perianal CD utan att direkt evidens finns för deras effekt på fistlarna. Dock bör anti-TNF vara förstahandsval vid biologisk behandling hos patienter med perianala komplikationer.

11. Inflammation i bäckenreservoar/pouchit och biologisk behandling

Pouchiter (inflammation i bäckenreservoar) kan indelas i akut och kronisk. Diagnosen ställs utifrån en sammanvägning av faktorer: ökad symptombörda (ökat antal tarmtömningar, trängningar och buksmärta) samt endoskopiska och histopatologiska tecken på inflammation förenliga med pouchit. Definitionen kronisk pouchit är fler än 3-4 skov per år eller kontinuerlig aktivitet (281). Första linjens behandling vid pouchit är antibiotika (ciprofloxacin och/eller metronidazol). Även kombinationen ciprofoxacin och rifaximin har visat effekt vid framför allt kronisk pouchit (282). Probiotika har även prövats som profylax eller behandling, men evidensen är begränsad med såväl positiva och negativa studieresultat (281, 283, 284). Pouchiter kan uppvisa antibiotika-refraktäritet eller antibiotika-beroende. Budesonidbehandling lokalt eller oralt kan då vara ett alternativ. Det har nu publicerats sammanfattande riktlinjer i januari 2022 där en internationell konsensusgrupp anger att biologiska läkemedel utgör behandlingsalternativ vid antibiotika-refraktär akut och/eller kronisk pouchit (281). Biologiska läkemedel vid pouchit har studerats i ett mycket begränsat antal små RCT-studier, men det finns även observationella studier som har rapporterat effekt.

Anti-TNF-data avseende 313 patienter med bäckenreservoar har publicerats i en metaanalys över studier som inkluderat refraktär pouchit eller Crohnliknande inflammation i bäckenreservoaren (Crohns sjukdom definierat som fistulering och/eller stenosering utanför anastomosen och/eller tunntarmsengagemang) (285). Infliximab- (n=194) och adalimumab-behandlade (n=119) pouchit-patienter inkluderades och andel patienter som uppnådde klinisk remission uppgick till 50% efter 8

veckors induktion respektive 52% efter 12 månaders behandling. Metaanalysen visade att patienter med Crohnliknande inflammatoriska tillstånd svarade i högre frekvens (klinisk remission 64%) på induktionsbehandling med anti-TNF jämfört med dem som bedömdes vara rena refraktära pouchiter (klinisk remission 10%). Dock minskade denna skillnad under efterföljande underhållsbehandling, med remissionssiffror på 57% respektive 37% (285). Ytterligare en metaanalys av behandling med infliximab eller adalimumab där det totala antalet patienter är oklart uppvisade remissionssiffror på 53% vid kronisk pouchit (286). En RCT är publicerad avseende adalimumab-behandling av 13 patienter med kronisk pouchit utan signifikant effekt jämfört med placebo (287). Svårigheten såväl i studier som i kliniken kan vara att skilja Crohn-relaterad pouchit från ”primär” pouchit, där den förstnämda verkar svara bättre på anti-TNF-behandling. Vidare har eventuell anti-TNF-behandling preoperativt betydelse, där de patienter som tidigare fallerat på anti-TNF-behandling troligen svarar sämre på återinsatt anti-TNF för pouchit jämfört med anti-TNF-naiva patienter (281). Dock betonar konsensusgruppen att även om en patient ej svarat på en specifik biologisk behandling före kolektomi, så hindrar detta inte försök att behandla med samma läkemedel för pouchit. Man bör kontrollera eventuell förekomst av antikroppar mot det biologiska läkemedlet och använda ett alternativt biologiskt läkemedel inom eller utanför klass vid positiva ADAB (281). Kombinationsbehandling med infliximab och azatioprin för Crohn-relaterad pouchit är undersökt i en studie, men några slutsatser avseende effektivitet kan ej dras från det begränsade antalet patienter (n=9) (288).

De första resultaten från EARNEST, en fas 4 randomiserad placebokontrollerad studie med 300 mg IV vedolizumab för kronisk pouchit (n=102, vedolizumab=51, 30 veckor) presenterades på UEGW 2021 (289). Vecka 14 nådde 31,4% av patienterna i aktiv behandling remission enligt mPDAI (modified Pouchitis Disease Activity Index) jämfört med 9,8% i placebogruppen (p=0.013). Motsvarande siffror vecka 34 var 35,3% jämfört med 17,6% (p=0.043). I övrigt har ett antal icke-randomiserade studier publicerats avseende vedolizumab och pouchiter. I en retrospektiv studie med 83 patienter svarade 71% av patienterna där 19% uppnådde klinisk remission efter en uppföljning på 1,3 år (median). Bland de 74 patienter som endoskoperades uppvisade 13 individer (18%) slemhinneläkning (290). I ytterligare en liten studie med 19 patienter med refraktär pouchit förbättrades 6 patienter och hos 14 patienter minskade inflammationen enligt kontrollskopi (291). Entyvio har indikation antibiotikarefraktär pouchit i FASS sedan januari 2022.

I en retrospektiv studie med endast 33 patienter observerades klinisk remission hos 43,5% med infliximab (n=23), 38,5% med adalimumab (n=13), och 60,0% med vedolizumab (n=15) (292). Observera att flera patienter bytte från infliximab till adalimumab och från infliximab eller adalimumab till vedolizumab på grund av intolerans (40,7%) eller behandlingsrefraktäritet. Flera patienter hade behandlats med anti-TNF före kolektomi (292).

I en singel-center retrospektiv studie, svarade 12 av 24 pouchit-patienter symptomatiskt på ustekinumab. Man såg en signifikant förbättring endoskopiskt hos 13 patienter (293).

Sammanfattningsvis drar den internationella konsensusgruppen för pouchit slutsatsen att biologiska läkemedel kan användas vid antibiotika-refraktär pouchit, både som induktion och underhållsbehandling. Biologiska läkemedel kan även användas som underhållsbehandling vid antibiotika-inducerad remission för att undvika långtidsbehandling med antibiotika. Det saknas randomiserade *head-to-head*-studier som jämför de olika biologiska preparaten vid pouchit. Vedolizumab kan eventuellt vara mer effektivt än anti-TNF vid induktionsbehandling av antibiotika-refraktär pouchit enligt konsensusgruppen men man menar att fler randomiserade prövningar krävs. Vedolizumabs fördel i vissa studier kan bero på att patienterna redan varit exponerade för anti-TNF och såväl anti-TNF som ustekinumab kan även användas vid akut och kronisk pouchit. Crohn-inflammation

i bäckenreservoaren verkar svara bättre på anti-TNF än rena pouchiter. Vidare kan ett biologiskt läkemedel användas även om patienten behandlats med aktuellt preparat före kolektomi. Dock svarar upprepat behandlade patienter sämre än de som är naiva för läkemedlet och vid misstanke eller konstaterade ADAB mot läkemedlet bör annat preparat användas (281).

12. Äldre och biologisk behandling

Med en alltmer åldrad befolkning ökar andelen patienter med IBD bland äldre. Äldre med IBD har tidigare definierats som IBD patienter >60 år (294). I senare studier har äldre med IBD definieras som > 65 år (295, 296). Denna grupp kan delas in i dels de patienter som nyinsjuknar i sin IBD som äldre, dels den grupp av äldre patienter som insjuknat i unga år men fortfarande har en aktiv sjukdom. Äldre med IBD behöver noggrann bedömning där risken får vägas mot nyttan av medicinsk behandling. Valet av behandling försvåras av att det endast sparsamt med internationella riktlinjer för denna patientgrupp. Gruppen är ofta underrepresenterad i kliniska studier, och det föreligger en komplexitet avseende komorbiditet och polyfarmaci.

Anti-TNF

Studierna på äldre patienter med IBD och behandling med anti-TNF är relativt få och med lite motstridiga resultat, vilket bland annat kan bero på när responsen utvärderades. I en studie från Leuven visade man att den kliniska responsen på anti-TNF var signifikant lägre hos IBD patienter äldre än 65 år efter 10 veckors behandling, men efter sex månaders behandling förelåg ingen skillnad mellan IBD patienter >65 jämfört med patienter <65 år (297). Dessa data är i paritet med ytterligare en studie från Cottone och medarbetare från 2011 (298), medan andra studier talar för att andelen partiella eller kompletta responders är lägre hos äldre IBD-patienter (299). På gruppnivå verkar det gå en gräns vid 65 års ålder vad det gäller ökad risk för komplikationer av anti-TNF. I en multicenterstudie visade man en ökad risk för allvarliga infektioner hos äldre som behandlades med anti-TNF (295). Även ökad risk för malignitet och mortalitet har påvisats hos äldre IBD-patienter som behandlas med anti-TNF (298). En förklaring till den ökade mortaliteten hos äldre patienter med IBD som behandlas med anti-TNF kan var en ökad komorbiditet (299). Lägre mortalitet hos äldre med Crohns sjukdom påvisades under behandling med anti-TNF jämfört med långvarig behandling med kortikosteroider (300). Den ökade komorbiditeten i gruppen som behandlats med kortikosteroider förklarades till viss del av hög andel allvarliga kardiovaskulära händelser samt höftledsfrakturer. Det krävs ytterligare studier för att klarlägga och öka kunskapen inom detta område.

Vedolizumab

Behandling med integrinhämmare i en äldre population kan vara en fördel med tanke på att vedolizumab inte har samma systemiskt immunsupprimerande effekt som anti-TNF och anti-IL12/23. *Post hoc*-analys (efteranalys) av GEMINI I och GEMINI II-studierna visade på en likvärdig effekt både avseende induktion och underhållsbehandling när man stratifierade för ålder. Det bör dock påpekas att andel patienter som var 60 år eller äldre var låg (301). I samma studie kunde man visa att det inte förelåg ökad risk för allvarlig infektion, malignitet eller infusionsrelaterade reaktioner i någon av åldersgrupperna (301). Komorbiditeten, och inte patientens ålder, har visat sig ha betydelse för säkerhetsprofilen vid

behandling med integrinhämmare (302). Adar et al visade nyligen att det förelåg likvärdig terapeutisk effekt mellan vedolizumab och anti-TNF, men bättre säkerhetsprofil talar för vedolizumab hos äldre med IBD (303).

Ustekinumab

För ustekinumab är läget oklart avseende behandling av äldre då studier saknas. Man kan med viss försiktighet överväga behandling med ustekinumab hos äldre med tanke på en generellt god säkerhetsprofil (304, 305).

Kirurgi

Kirurgi kan vara ett bra alternativ till immunsuppressiv behandling hos äldre patienter. Dock innebär åldrandet en minskad kapacitet i samtliga organsystem och komplikationspanoramat hos äldre är annorlunda jämfört med yngre patienter som genomgår kirurgi. Därför behöver äldre med IBD både en noggrann och individuell bedömning där risken får vägas mot nyttan av kirurgisk behandling ((306). Äldre patienter som genomgår IBD-kirurgi har längre postoperativ vårdtid och en påtagligt förhöjd risk för mortalitet under vårdtiden jämfört med yngre patienter (upp emot 20% i samband med akut kolektomi jämfört med 5% för hela populationen) (307-309). Däremot skiljer sig inte indikationen för kirurgi vid Crohns sjukdom eller ulcerös kolit åt mellan yngre och äldre patienter (310). Studier har visat att äldre patienter med UC genomgår kirurgi i lägre grad jämfört med yngre UC-patienter och frekvens av total kolektomi var lägre hos de äldre patienterna (310, 311). Hos patienter med Crohns sjukdom var andelen som genomgick operation lägre hos de patienter som insjuknade som äldre (312). Avseende rekonstruktionskirurgi efter proktokolektomi kan det genomföras i en selekterad grupp av äldre med IBD, men ingreppen är förenade med högre risk för postoperativa komplikationer och långa vårdtider jämfört med yngre IBD-patienter (313). Laparoskopisk operationsteknik är associerat med många fördelar även i den äldre gruppen av patienter och bör om möjligt förordas vid IBD-kirurgi av äldre patienter (313).

13. Biosimilarer

Patentskydden för infliximab (Remicade®) upphörde 2015 och för adalimumab (Humira®) 2018. Därefter har flera så kallade biosimilarer godkänts av europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA (2021 finns 4 infliximab-biosimilarer och 8 adalimumab-biosimilarer). En biosimilar har utvecklats för att likna ett sedan tidigare godkänt biologiskt läkemedel (referensläkemedel). Till skillnad från generiska läkemedel är biosimilarer inte helt identiska med originalläkemedlet. Den första biosimilaren för IBD, CT-P13 (infliximab), blev godkänd för både Crohns sjukdom och ulcerös kolit baserade på kliniska studier hos patienter med reumatisk artrit (RA) och ankyloserande spondylit (AS), där man kunde visa jämförbara effekt- och säkerhetsdata med originalstudierna avseende infliximab (Remicade®) (314, 315). Således kom studier på patienter med inflammatoriska tarmsjukdomar först efter att CT-P13 godkänts för IBD.

Efter införandet av den första biosimilaren för IBD har studier visat att det är säkert att byta en välfungerande behandling från referensläkemedlet till infliximab-biosimilar (316-320). Betydlig färre studier har publicerats avseende adalimumab. För reumatisk artrit (RA) har adalimumab-biosimilaren SB5 studerats i en switch- samt en *head-to-head*-studie (321, 322). Den begränsade evidensen har hittills visat att byte är säkert.

Studier har visat att byte till biosimilar kunnat genomföras utan att endogena antikroppar utvecklades i högre utsträckning än vid fortsatt behandling med originalläkemedlet (323). Man kan inte byta en patient från originalläkemedel till en biosimilar om denna uppvisar ADAB mot infliximab/adalimumab eftersom ADAB är korsreaktiva mellan referensläkemedel och biosimilar (324). Dvs, IFX ska i dessa fall inte bytas till IFX-biosimilar och ADA ej mot ADA-biosimilar. Dock går det att byta från IFX/IFX-biosimilar till ADA/ADA-biosimilar och tvärtom i linje med diskussionerna i kapitel 5. *Läkemedelsmonitorering vid biologisk behandling*.

Hittills har endast en studie undersökt riskerna med multipla byten (minst tre) mellan originalpreparat och en biosimilar (325). Mer än 500 patienter med psoriasis inkluderades i denna dubbel-blinda studie som jämförde upp till fyra byten mellan adalimumab och dess biosimilar GP2017. Effekt, biverkningsprofil och immunogenicitet var jämförbara mellan samtliga armar och slutsatsen var att multipla byten kan ske vid psoriasis. Inom IBD har inga liknande studier publicerats. Att byta mellan olika biosimilarer, vilket är en annan typ av multipla byten, behöver undersökas ytterligare innan rekommendation kan lämnas (326).

14. Utsättning av biologisk behandling

För att minska riskerna för infektioner, neoplasier eller andra biverkningar är det rationellt att överväga utsättning av läkemedel om patienten befinner sig i remission. Ytterligare en aspekt är att vissa patienter upplever en gradvis mildare sjukdom på lång sikt. I den norska IBSEN-studien fick Crohnpatienter självskatta sitt sjukdomsförlopp och 43% upplevde en successivt avtagande sjukdomsaktivitet över 10 år under en era då biologisk behandling ännu inte användes för IBD (24). Behandling med biologiskt preparat bör fortgå minst 6-12 månader innan utsättningsförsök överväges. För vissa patienter krävs dock kontinuerlig behandling under många år eller till och med decennier för bibehållen remission. Utsättningsöverväganden behöver således vara individualiserade, och ta hänsyn till riskfaktorer för sjukdomsåterfall efter utsättning, risk för sjukdomskomplikationer, risk för läkemedelsbiverkningar och patientens önskemål. Studier är framför allt utförda avseende utsättning av tiopuriner och anti-TNF. Förutsättningarna för utsättning vid vedolizumab- eller ustekinumabbehandling är okända i nuläget pga brist på studier.

Andelen IBD-patienter som drabbas av skov inom 2 år efter utsättning av anti-TNF är i storleksordning 40-50% (327). Tyvärr finns det i dagsläget inga bra prediktorer för vilka patienter som kommer att få sjukdomsåterfall efter utsättning och heller inte för vilka patienter som drabbas av läkemedelsbiverkningar vid fortsatt behandling (förutom ålder och behandlingstid som innebär ökad biverkningsrisk). Detta gör risk/nytta analysen svår. Vissa faktorer har dock till viss del kunnat associeras till ökad risk för sjukdomsskov efter utsättning (328-330):

1) Tecken på aktiv sjukdom (lågt Hb, stegrade leukocyter, endoskopisk aktivitet, stegrat F-kalprotektin, väggförtjockning på MR).
2) Kort behandlingstid med anti-TNF-preparat.
3) Lång sjukdomsduration innan anti-TNF-behandling startades.
4) Tidigare svårbehandlad/terapirefraktär sjukdom, inklusive tidigare behov av doseskalering.
5) Tidigare kirurgi.
6) Tidigare terapisvikt på immunmodulerare.

Faktorer som är associerade med sämre prognos, vilket också bör vägas in, är rökning, perianal sjukdom, utbredd sjukdom, djupa/stora sår och ung ålder vid diagnos (328-330).

Om man sätter ut biologisk behandling rekommenderas tät monitorering av sjukdomsaktiviteten (förslagsvis med F-kalprotektin varannan eller var tredje månad) för att vid eventuellt uppseglande skov skyndsamt kunna återinsätta biologisk behandling. Resultaten vid återinsättning har visat sig varit relativt goda, med 80-90% svarsfrekvens (328).

15. Referenser

1. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8:CD000543.
2. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7:CD008870.
3. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;9:CD003715.
4. Irving PM, Gearry RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(3):313-29.
5. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Munoz D, De la Fuente M, Torres-Riquelme A, Diaz-Jimenez D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. World J Gastroenterol. 2017;23(36):6628-38.
6. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(10):1291-302.
7. Pantavou K, Yiallourou AI, Piovani D, Evripidou D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. United European Gastroenterol J. 2019;7(10):1285-303.
8. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017;11(7):769-84.
9. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2020;14(1):4-22.
10. Arnberg K, Dalin S, Forzelius C, Gennevall T, Jacobi M, Skiöld P. Analys av marknaden för biologiska läkemedel med konkurrens av biosimilarer. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. 2016;1751/2016.
11. Lichtenstein GR, Travis S, Danese S, D'Haens G, Moro L, Jones R, et al. Budesonide MMX for the Induction of Remission of Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Pooled Safety Analysis. J Crohns Colitis. 2015;9(9):738-46.
12. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naive patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(8):734-46.
13. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. Gastroenterology. 2012;142(5):1102-11 e2.
14. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. Gastroenterology. 2019;157(4):1007-18 e7.
15. Lowenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, Hoentjen F, Franchimont D, Bossuyt P, et al. Vedolizumab Induces Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2019;157(4):997-1006 e6.

16. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel JF, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2018;155(4):1045-58.

17. Bots S, Gecse K, Barclay M, D'Haens G. Combination Immunosuppression in IBD. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(3):539-45.

18. Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, Singh H, Tennakoon A, Zubieta AA, et al. Combined Biologic and Immunomodulatory Therapy is Superior to Monotherapy for Decreasing the Risk of Inflammatory Bowel Disease-Related Complications. J Crohns Colitis. 2020;14(10):1354-63.

19. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010;362(15):1383-95.

20. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(2):392-400.e3.

21. Siegel CA, Finlayson SR, Sands BE, Tosteson AN. Adverse events do not outweigh benefits of combination therapy for Crohn's disease in a decision analytic model. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(1):46-51.

22. Siegel CA, Bernstein CN. Identifying Patients With Inflammatory Bowel Diseases at High vs Low Risk of Complications. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(6):1261-7.

23. Monstad IL, Solberg IC, Cvancarova M, Hovde O, Henriksen M, Huppertz-Hauss G, et al. Outcome of Ulcerative Colitis 20 Years after Diagnosis in a Prospective Population-based Inception Cohort from South-Eastern Norway, the IBSEN Study. J Crohns Colitis. 2020.

24. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(12):1430-8.

25. Wintjens D, Bergey F, Saccenti E, Jeuring S, van den Heuvel T, Romberg-Camps M, et al. Disease Activity Patterns of Crohn's Disease in the First Ten Years After Diagnosis in the Population-based IBD South Limburg Cohort. J Crohns Colitis. 2021;15(3):391-400.

26. Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee WJ, Clark R, Colombel JF. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(9):831-42.

27. Cohen-Mekelburg S, Schneider Y, Gold S, Scherl E, Steinlauf A. Risk Stratification for Prevention of Recurrence of Postoperative Crohn's Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2017;13(11):651-8.

28. Pouillon L, Remen T, Amicone C, Louis E, Maes S, Reenaers C, et al. Risk of Late Postoperative Recurrence of Crohn's Disease in Patients in Endoscopic Remission After Ileocecal Resection, Over 10 Years at Multiple Centers. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020.

29. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1324-38.

30. Denson LA, Curran M, McGovern DPB, Koltun WA, Duerr RH, Kim SC, et al. Challenges in IBD Research: Precision Medicine. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(Suppl 2):S31-S9.

31. Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. Adv Clin Chem. 2018;87:161-90.

32. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in

Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2015;110(6):802-19; quiz 20.

33. Vernia F, Di Ruscio M, Stefanelli G, Viscido A, Frieri G, Latella G. Is fecal calprotectin an accurate marker in the management of Crohn's disease? J Gastroenterol Hepatol. 2020;35(3):390-400.

34. Rogler G, Vavricka S, Schoepfer A, Lakatos PL. Mucosal healing and deep remission: what does it mean? World J Gastroenterol. 2013;19(43):7552-60.

35. Volk N, Siegel CA. Defining Failure of Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(1):74-7.

36. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2017;152(2):351-61 e5.

37. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. Gastroenterology. 2020;159(1):139-47.

38. Colombel JF, D'Haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. J Crohns Colitis. 2020;14(2):254-66.

39. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vanasek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10114):2779-89.

40. Rogler G. Top-down or step-up treatment in Crohn's disease? Dig Dis. 2013;31(1):83-90.

41. Salahudeen MS. A review of current evidence allied to step-up and top-down medication therapy in inflammatory bowel disease. Drugs Today (Barc). 2019;55(6):385-405.

42. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(2):392-400 e3.

43. Chapman TP, Gomes CF, Louis E, Colombel JF, Satsangi J. De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(1):63-79.

44. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, Allez M, Papamichael K, Stallmach A, 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.

45. 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.

46. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther. 2008;117(2):244-79.

47. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. Curr Opin Pharmacol. 2010;10(3):308-15.

48. Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330(3):864-75.

49. Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Danese S, Kobayashi T, Loftus EV, Jr., et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. J Crohns Colitis. 2021.

50. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznaric Z, Kobayashi T, Yao X, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2020;158(3):562-72 e12.

51. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. Gastroenterology. 2008;135(4):1130-41.

52. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(12):2247-59.

53. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. Pharmacokinetic properties of infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. Clin Ther. 2011;33(7):946-64.

54. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(12):1211-28.

55. SmPC. Remicade. FASS.

56. Flamant M, Paul S, Roblin X. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. Expert Opin Biol Ther. 2017;17(7):879-86.

57. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. Ann Rheum Dis. 2002;61 Suppl 2:ii70-3.

58. Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, Fasanmade AA, Wyant T, Parikh A, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(2):188-202.

59. Kasper LH, Everitt D, Leist TP, Ryan KA, Mascelli MA, Johnson K, et al. A phase I trial of an interleukin-12/23 monoclonal antibody in relapsing multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2006;22(9):1671-8.

60. Wang Z, Verstockt B, Sabino J, Vermeire S, Ferrante M, Declerck P, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model-based exploration of alternative ustekinumab dosage regimens for patients with Crohn's disease. Br J Clin Pharmacol. 2021.

61. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2018;155(2):337-46 e10.

62. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. JAMA. 2017;318(17):1679-86.

63. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. BioDrugs. 2017;31(4):299-316.

64. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. Gastroenterology. 2014;146(3):681-8.e1.

65. Dulai PS, Siegel CA, Colombel JF, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: Monotherapy with antitumour necrosis factor α agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. Gut. 2014;63(12):1843-53.

66. Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY, et al. Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(13):2233-40.e1-2; quiz e177-8.

67. Boyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, et al. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):Cd012540.

68. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. Gut. 2007;56(9):1226-31.

69. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. Gut. 2014;63(8):1258-64.

70. 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.

71. Christophorou D, Funakoshi N, Duny Y, Valats JC, Bismuth M, Pineton De Chambrun G, et al. Systematic review with meta-analysis: infliximab and immunosuppressant therapy vs. infliximab alone for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(7):603-12.

72. 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.

73. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. J Crohns Colitis. 2016;10(11):1259-66.

74. 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.

75. Chalhoub JM, Rimmani HH, Gumaste VV, Sharara AI. Systematic Review and Meta-analysis: Adalimumab Monotherapy Versus Combination Therapy with Immunomodulators for Induction and Maintenance of Remission and Response in Patients with Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(8):1316-27.

76. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(5):341-53.

77. Ungar B, Kopylov U, Engel T, Yavzori M, Fudim E, Picard O, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(2):276-82.

78. Roblin X, Williet N, Boschetti G, Phelip JM, Del Tedesco E, Berger AE, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. Gut. 2020;69(7):1206-12.

79. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711-21.

80. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699-710.

81. Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M, et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). Scand J Gastroenterol. 2017;52(6-7):722-9.

82. Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B, Storm M, Ananthakrishnan A, Yajnik V, et al. Predictors of Clinical Response and Remission at 1 Year Among a Multicenter Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab. Dig Dis Sci. 2017;62(6):1590-6.

83. Hedin C, Halfvarson J. Should we use vedolizumab as mono or combo therapy in ulcerative colitis? Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2018;32-33:27-34.

84. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Johanns J, et al. Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2018;154(6):1660-71.

85. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis. 2018;12(6):635-43.

86. Wong U, Cross RK. Primary and secondary nonresponse to infliximab: mechanisms and countermeasures. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017;13(10):1039-46.

87. Scaldaferri F, D'Ambrosio D, Holleran G, Poscia A, Petito V, Lopetuso L, et al. Body mass index influences infliximab post-infusion levels and correlates with prospective loss of response to the drug in a cohort of inflammatory bowel disease patients under maintenance therapy with Infliximab. PLoS One. 2017;12(10):e0186575.

88. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. Gastroenterology. 2018;154(5):1343-51.e1.

89. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1756283x17750355.

90. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(9):1655-68.e3.

91. Ferri N, Bellosta S, Baldessin L, Boccia D, Racagni G, Corsini A. Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies. Pharmacol Res. 2016;111:592-9.

92. Oikonomopoulos A, van Deen WK, Hommes DW. Anti-TNF antibodies in inflammatory bowel disease: do we finally know how it works? Curr Drug Targets. 2013;14(12):1421-32.

93. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, van der Kleij D, Rispens T, Jansen JM, et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2015;149(2):350-5.e2.

94. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2020;158(1):189-99.

95. Wilson A, Peel C, Wang Q, Pananos AD, Kim RB. HLADQA1*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(3):356-63.

96. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2(7):542-53.

97. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology. 2004;126(2):402-13.

98. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. Gastrointest Endosc. 2006;63(3):433-42; quiz 64.

99. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2017;153(3):835-57.e6.

100. Gorovits B, Baltrukonis DJ, Bhattacharya I, Birchler MA, Finco D, Sikkema D, et al. Immunoassay methods used in clinical studies for the detection of anti-drug antibodies to adalimumab and infliximab. Clin Exp Immunol. 2018;192(3):348-65.

101. Zhang T, Chen G, Liu C, Zu L, Wang Q, Wang Y, et al. A Phase I Study Comparing the Pharmacokinetics, Safety, and Immunogenicity of Proposed Biosimilar GB242 and Reference Infliximab in Healthy Subjects. BioDrugs. 2019;33(1):93-100.

102. Lie MR, Peppelenbosch MP, West RL, Zelinkova Z, van der Woude CJ. Adalimumab in Crohn's disease patients: pharmacokinetics in the first 6 months of treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(10):1202-8.

103. Ward MG, Thwaites PA, Beswick L, Hogg J, Rosella G, Van Langenberg D, et al. Intra-patient variability in adalimumab drug levels within and between cycles in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(8):1135-45.

104. Juncadella A, Papamichael K, Vaughn BP, Cheifetz AS. Maintenance Adalimumab Concentrations Are Associated with Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci. 2018;63(11):3067-73.

105. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Infliximab trough concentrations during maintenance therapy are associated with endoscopic and histologic healing in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(4):478-84.

106. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Association Between Serum Infliximab Trough Concentrations During Maintenance Therapy and Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(10):2266-71.

107. Vermeire S, Dreesen E, Papamichael K, Dubinsky MC. How, When, and for Whom Should We Perform Therapeutic Drug Monitoring? Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(6):1291-9.

108. Ungar B, Glidai Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Lahad A, et al. Association Between Infliximab Drug and Antibody Levels and Therapy Outcome in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(4):507-12.

109. Dreesen E, Baert F, Laharie D, Bossuyt P, Bouhnik Y, Buisson A, et al. Monitoring a Combination of Calprotectin and Infliximab Identifies Patients With Mucosal Healing of Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(3):637-46 e11.

110. Lee SD, Shivashankar R, Quirk D, Zhang H, Telliez JB, Andrews J, et al. Therapeutic Drug Monitoring for Current and Investigational Inflammatory Bowel Disease Treatments. J Clin Gastroenterol. 2020.

111. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing Anti-TNF-alpha Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(4):550-7 e2.

112. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2015;148(7):1320-9.e3.

113. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, van den Brande JMH, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2021;56(2):145-54.

114. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. Gastroenterology. 2019;157(4):985-96 e2.

115. Syversen SW, Goll GL, Jorgensen KK, Sandanger O, Sexton J, Olsen IC, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Infliximab Induction on Disease Remission in Patients With Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(17):1744-54.

116. Colombel J-F, Panés J, D'Haens GR, Schreiber S, Panaccione R, Peyrin-Biroulet L, et al. Therapeutic drug monitoring dosing regimen with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the serene-uc maintenance study United European Gastroenterology Journal. 2020;8(8):382.

117. Danese S, Sandborn WJ, Loftus Jr EV, Hanauer SB, Schreiber S, Peyrin-Biroulet L, et al. Clinically adjusted versus therapeutic drug monitoring dosing regimens with adalimumab in patients with moderately to severely active crohn's disease: Results from the serene-cd maintenance study. United European Gastroenterology Journal. 2020;8(8).

118. Bossuyt P, Claeys S, D'haens S, Hoefkens E, Strubbe B, Marichal D, et al. Ultraproactive therapeutic drug monitoring based on point-of-care testing of infliximab is not superior to reactive drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease: 1 year results of a pragmatic clinical trial. United European Gastroenterology Journal. 2020;8(8):32.

119. Drobne D, Kurent T, Golob S, Svegl P, Rajar P, Hanzel J, et al. Optimised infliximab monotherapy is as effective as optimised combination therapy, but is associated with higher drug consumption in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(7):880-9.

120. Fernandes SR, Bernardo S, Simoes C, Goncalves AR, Valente A, Baldaia C, et al. Proactive Infliximab Drug Monitoring Is Superior to Conventional Management in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2020;26(2):263-70.

121. Lega S, Phan BL, Rosenthal CJ, Gordon J, Haddad N, Pittman N, et al. Proactively Optimized Infliximab Monotherapy Is as Effective as Combination Therapy in IBD. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(1):134-41.

122. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, Osterman MT, et al. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(10):1580-8 e3.

123. Papamichael K, Juncadella A, Wong D, Rakowsky S, Sattler LA, Campbell JP, et al. Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab Is Associated With Better Long-term Outcomes Compared With Standard of Care in Patients With Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2019;13(8):976-81.

124. Papamichael K, Osterman MT, Siegel CA, Melmed GY, Dubinsky MC, Colombel JF, et al. Using Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: From an Old Concept to a Future Standard of Care? Gastroenterology. 2018;154(4):1201-2.

125. Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, Osterman MT, Cheifetz AS. Proactive Infliximab Monitoring Following Reactive Testing is Associated With Better Clinical Outcomes Than Reactive Testing Alone in Patients With Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2018;12(7):804-10.

126. Sanchez-Hernandez JG, Rebollo N, Martin-Suarez A, Calvo MV, Munoz F. A 3-year prospective study of a multidisciplinary early proactive therapeutic drug monitoring programme of infliximab treatments in inflammatory bowel disease. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(6):1165-75.

127. Hendler SA, Cohen BL, Colombel JF, Sands BE, Mayer L, Agarwal S. High-dose infliximab therapy in Crohn's disease: clinical experience, safety, and efficacy. J Crohns Colitis. 2015;9(3):266-75.

128. Van Stappen T, Vande Casteele N, Van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial. Gut. 2018;67(5):818-26.

129. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(4):444-7.

130. Papamichael K, Osterman MT, Siegel CA, Melmed GY, Dubinsky MC, Colombel J-F, et al. Using Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: From an Old Concept to a Future Standard of Care? Gastroenterology. 2018;154(4):1201-2.

131. Torres J, Bonovas S, Fiorino G. Proactive TDM for Crohn's Disease Patients in Clinical Remission Under Anti-TNF Treatment: Current State of Evidence. J Crohns Colitis. 2020;14(9):1338-9.

132. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017;153(3):827-34.

133. Battat R, Long MD. Is Proactive Therapeutic Drug Monitoring Ready for the Spotlight in Inflammatory Bowel Disease? Follow the Data. Am J Gastroenterol. 2021.

134. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus EV, Jr., et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol. 2021.

135. Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, et al. A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. Clin Pharmacokinet. 2017;56(11):1287-301.

136. Rosario M, French JL, Dirks NL, Sankoh S, Parikh A, Yang H, et al. Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2017;11(8):921-9.

137. Loftus EV, Jr., Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2017;11(4):400-11.

138. Vermeire S, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2017;11(4):412-24.

139. Williet N, Boschetti G, Fovet M, Di Bernado T, Claudez P, Del Tedesco E, et al. Association Between Low Trough Levels of Vedolizumab During Induction Therapy for Inflammatory Bowel Diseases and Need for Additional Doses Within 6 Months. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(11):1750-7 e3.

140. Wyant T, Estevam J, Yang L, Rosario M. Development and validation of receptor occupancy pharmacodynamic assays used in the clinical development of the monoclonal antibody vedolizumab. Cytometry B Clin Cytom. 2016;90(2):168-76.

141. Ungar B, Kopylov U, Yavzori M, Fudim E, Picard O, Lahat A, et al. Association of Vedolizumab Level, Anti-Drug Antibodies, and alpha4beta7 Occupancy With Response in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(5):697-705 e7.

142. Dreesen E, Verstockt B, Bian S, de Bruyn M, Compernolle G, Tops S, et al. Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(12):1937-46 e8.

143. Hanzel J, Sever N, Ferkolj I, Stabuc B, Smrekar N, Kurent T, et al. Early vedolizumab trough levels predict combined endoscopic and clinical remission in inflammatory bowel disease. United European Gastroenterol J. 2019;7(6):741-9.

144. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, Di-Bernado T, De Carvalho Bittencourt M, Nancey S, et al. Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(7):906-12.

145. Singh S, Dulai PS, Vande Casteele N, Battat R, Fumery M, Boland BS, et al. Systematic review with meta-analysis: association between vedolizumab trough concentration and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(8):848-57.

146. Restellini S, Afif W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with Ustekinumab, Vedolizumab and Tofacitinib in Inflammatory Bowel Disease. J Clin Med. 2021;10(6).

147. Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, O'Brien C, Szapary P, Zhang H, et al. Ustekinumab Pharmacokinetics and Exposure Response in a Phase 3 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(10):2244-55 e9.

148. Omoniyi A, Zhenhua X, Christopher G, Douglas J, Philippe S, Jewel J, et al. Exposure-Response to SC Ustekinumab in Moderate –Severe Crohn's Disease: Results From the IM-UNITI Maintenance Study: P-007. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2018;113:S2.

149. Hanžel J, Zdovc J, Kurent T, Sever N, Javornik K, Tuta K, et al. Peak Concentrations of Ustekinumab After Intravenous Induction Therapy Identify Patients With Crohn's Disease Likely to Achieve Endoscopic and Biochemical Remission. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(1):111-8.e10.

150. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, et al. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(9):1427-34 e2.

151. Hanžel J, Koželj M, Špes Hlastec A, Kurent T, Sever N, Zdovc J, et al. Ustekinumab concentrations shortly after escalation to monthly dosing may identify endoscopic remission in refractory Crohn’s disease. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 9000.

152. Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgesner J. Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(6):1324-35 e2.

153. Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(5):831-42.

154. Beaugerie L, Kirchgesner J. Balancing Benefit vs Risk of Immunosuppressive Therapy for Individual Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(3):370-9.

155. Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Infection Risk With Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(4):633-41.

156. Landemaine A, Petitcollin A, Brochard C, Miard C, Dewitte M, Le Balc'h E, et al. Cumulative Exposure to Infliximab, But Not Trough Concentrations, Correlates With Rate of Infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020.

157. Marsal J, Almer S, Bengtsson J, Bröms G, Höög C, Källén K, et al. Fertilitet, graviditet och amning vid inflammatorisk tarmsjukdom. Svensk Gastroenterologisk Förening - Nationella Riktlinjer. 2020:1-31.

158. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(10):1385-97 e10.

159. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol. 2013;108(8):1268-76.

160. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. Am J Gastroenterol. 2012;107(9):1409-22.

161. McConachie SM, Wilhelm SM, Bhargava A, Kale-Pradhan PB. Biologic-Induced Infections in Inflammatory Bowel Disease: The TNF-alpha Antagonists. Ann Pharmacother. 2018;52(6):571-9.

162. Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for Overall Infection with Anti-TNF and Anti-integrin Agents Used in IBD: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(4):570-7.

163. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(1):69-81 e3.

164. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008;134(4):929-36.

165. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(6):644-53.

166. Loras C, Gisbert JP, Minguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. Gut. 2010;59(10):1340-6.

167. Queiroz NSF, Regueiro M. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. Curr Opin Gastroenterol. 2020;36(4):257-64.

168. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Safdi M, Popp JW, Jr., et al. Infliximab for Crohn's Disease: More Than 13 Years of Real-world Experience. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(3):490-501.

169. Byun JM, Lee CK, Rhee SY, Kim HJ, Im JP, Park DI, et al. Risks for opportunistic tuberculosis infection in a cohort of 873 patients with inflammatory bowel disease receiving a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. Scand J Gastroenterol. 2015;50(3):312-20.

170. Brassard P, Bitton A, Suissa A, Sinyavskaya L, Patenaude V, Suissa S. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol. 2014;109(11):1795-802; quiz 803.

171. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RC. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. Am J Gastroenterol. 2008;103(9):2373-81.

172. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.

173. Cotter TG, Gathaiya N, Catania J, Loftus EV, Tremaine WJ, Baddour LM, et al. Low Risk of Pneumonia From Pneumocystis jirovecii Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Immune Suppression. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15(6):850-6.

174. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2014;8(6):443-68.

175. Dumitrescu G, Amiot A, Seksik P, Baudry C, Stefanescu C, Gagniere C, et al. The outcome of infliximab dose doubling in 157 patients with ulcerative colitis after loss of response to infliximab. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(10):1192-9.

176. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002;359(9317):1541-9.

177. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(11):2026-33.

178. Nagata Y, Esaki M, Umeno J, Fuyuno Y, Ikegami K, Maehata Y, et al. Therapeutic strategy for Crohn's disease with a loss of response to infliximab: a single-center retrospective study. Digestion. 2015;91(1):50-6.

179. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005;353(23):2462-76.

180. Taxonera C, Barreiro-de Acosta M, Calvo M, Saro C, Bastida G, Martin-Arranz MD, et al. Infliximab Dose Escalation as an Effective Strategy for Managing Secondary Loss of Response in Ulcerative Colitis. Dig Dis Sci. 2015;60(10):3075-84.

181. Taxonera C, Olivares D, Mendoza JL, Diaz-Rubio M, Rey E. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. World J Gastroenterol. 2014;20(27):9170-7.

182. Greuter T, Vavricka S, Konig AO, Beaugerie L, Scharl M, Swiss Ibdnet aowgotSSoG. Malignancies in Inflammatory Bowel Disease. Digestion. 2020;101 Suppl 1:136-45.

183. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(8):874-81.

184. Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(5):447-58.

185. Dahmus J, Rosario M, Clarke K. Risk of Lymphoma Associated with Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Implications for Therapy. Clin Exp Gastroenterol. 2020;13:339-50.

186. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(1):36-41 e1.

187. Shah ED, Coburn ES, Nayyar A, Lee KJ, Koliani-Pace JL, Siegel CA. Systematic review: hepatosplenic T-cell lymphoma on biologic therapy for inflammatory bowel disease, including data from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(5):527-33.

188. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2012;143(2):390-9 e1.

189. Esse S, Mason KJ, Green AC, Warren RB. Melanoma Risk in Patients Treated With Biologic Therapy for Common Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020;156(7):787-94.

190. Kopylov U, Vutcovici M, Kezouh A, Seidman E, Bitton A, Afif W. Risk of Lymphoma, Colorectal and Skin Cancer in Patients with IBD Treated with Immunomodulators and Biologics: A Quebec Claims Database Study. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(8):1847-53.

191. Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20(2):119-30.

192. Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(3):268-74.

193. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. Am J Gastroenterol. 2003;98(6):1315-24.

194. Checkley LA, Kristofek L, Kile S, Bolgar W. Incidence and Management of Infusion Reactions to Infliximab in an Alternate Care Setting. Dig Dis Sci. 2019;64(3):855-62.

195. Ducharme J, Pelletier C, Zacharias R. The safety of infliximab infusions in the community setting. Can J Gastroenterol. 2010;24(5):307-11.

196. Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7(10):769-79.

197. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):486-504.

198. D'Haens G, Reinisch W, Panaccione R, Satsangi J, Petersson J, Bereswill M, et al. Lymphoma Risk and Overall Safety Profile of Adalimumab in Patients With Crohn's Disease With up to 6 Years of Follow-Up in the Pyramid Registry. Am J Gastroenterol. 2018;113(6):872-82.

199. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti TNFTACHFI. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation. 2003;107(25):3133-40.

200. Segaert S, Hermans C. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. Am J Clin Dermatol. 2017;18(6):771-87.

201. Soh JS, Yun WJ, Kim KJ, Won CH, Park SH, Yang DH, et al. Concomitant use of azathioprine/6-mercaptopurine decreases the risk of anti-TNF-induced skin lesions. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(4):832-9.

202. Ezzedine K, Visseaux L, Cadiot G, Brixi H, Bernard P, Reguiai Z. Ustekinumab for skin reactions associated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents in patients with inflammatory bowel diseases: A single-center retrospective study. J Dermatol. 2019;46(4):322-7.

203. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(6):764-9.

204. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(4):312-23.

205. Prinz JC. Autoimmune-like syndromes during TNF blockade: does infection have a role? Nat Rev Rheumatol. 2011;7(7):429-34.

206. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Danese S, Colombel JF, Toruner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019;381(13):1215-26.

207. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2017;66(5):839-51.

208. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol. 2018;53(9):1048-64.

209. Perry C, Fischer K, Elmoursi A, Kern C, Currier A, Kudaravalli P, et al. Vedolizumab Dose Escalation Improves Therapeutic Response in a Subset of Patients with Ulcerative Colitis. Dig Dis Sci. 2020.

210. Dubash S, Marianayagam T, Tinazzi I, Al-Araimi T, Pagnoux C, Weizman AV, et al. Emergence of severe spondyloarthropathy-related entheseal pathology following successful vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease. Rheumatology (Oxford). 2019;58(6):963-8.

211. Dubinsky MC, Cross RK, Sandborn WJ, Long M, Song X, Shi N, et al. Extraintestinal Manifestations in Vedolizumab and Anti-TNF-Treated Patients With Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(9):1876-82.

212. Varkas G, Thevissen K, De Brabanter G, Van Praet L, Czul-Gurdian F, Cypers H, et al. An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: a case series. Ann Rheum Dis. 2017;76(5):878-81.

213. Wendling D, Sondag M, Verhoeven F, Vuitton L, Koch S, Prati C. Arthritis occurrence or reactivation under Vedolizumab treatment for inflammatory bowel disease. A four cases report. Joint Bone Spine. 2018;85(2):255-6.

214. Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel JF, Byrne SO, Khalid JM, Kempf C, et al. Incidence of Arthritis/Arthralgia in Inflammatory Bowel Disease with Long-term Vedolizumab Treatment: Post Hoc Analyses of the GEMINI Trials. J Crohns Colitis. 2019;13(1):50-7.

215. Fleisher M, Marsal J, Lee SD, Frado LE, Parian A, Korelitz BI, et al. Effects of Vedolizumab Therapy on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci. 2018;63(4):825-33.

216. Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(4):485-93.

217. Engel T, Yung DE, Ma C, Pariente B, P WI, Eliakim R, et al. Effectiveness and safety of Ustekinumab for Crohn's disease; systematic review and pooled analysis of real-world evidence. Dig Liver Dis. 2019;51(9):1232-40.

218. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016;375(20):1946-60.

219. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, Gasink C, Chakravarty SD, Farahi K, et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. Drug Saf. 2019;42(6):751-68.

220. Verstockt B, Deleenheer B, Van Assche G, Vermeire S, Ferrante M. A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. Expert Opin Drug Saf. 2017;16(7):809-21.

221. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L, Hopkins L, Galindo C, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. J Am Acad Dermatol. 2017;77(5):845-54 e5.

222. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, Hyman N, Smith R, Ovsepyan G, et al. Postoperative Outcomes in Ustekinumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2018;12(4):402-7.

223. Novello M, Stocchi L, Holubar S, Shawki S, Lipman J, Gorgun E, et al. Surgical outcomes of patients treated with ustekinumab vs. vedolizumab in inflammatory bowel disease: a matched case analysis. Int J Colorectal Dis. 2019;34(3):451-7.

224. Shim HH, Ma C, Kotze PG, Panaccione R. Pre-operative Exposure to Ustekinumab: A Risk Factor for Postoperative Complications in Crohn's Disease (CD)? Curr Drug Targets. 2019;20(13):1369-72.

225. Shim HH, Ma C, Kotze PG, Seow CH, Al-Farhan H, Al-Darmaki AK, et al. Preoperative Ustekinumab Treatment Is Not Associated With Increased Postoperative Complications in Crohn's Disease: A Canadian Multi-Centre Observational Cohort Study. J Can Assoc Gastroenterol. 2018;1(3):115-23.

226. Ahmed Ali U, Martin ST, Rao AD, Kiran RP. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in Crohn's disease. Dis Colon Rectum. 2014;57(5):663-74.

227. Billioud V, Ford AC, Tedesco ED, Colombel JF, Roblin X, Peyrin-Biroulet L. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. J Crohns Colitis. 2013;7(11):853-67.

228. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. J Crohns Colitis. 2017;11(2):135-49.

229. Narula N, Charleton D, Marshall JK. Meta-analysis: peri-operative anti-TNFalpha treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(11):1057-64.

230. Yamamoto T, Teixeira FV, Saad-Hossne R, Kotze PG, Danese S. Anti-TNF and Postoperative Complications in Abdominal Crohn's Disease Surgery. Curr Drug Targets. 2019;20(13):1339-48.

231. Zangenberg MS, Horesh N, Kopylov U, El-Hussuna A. Preoperative optimization of patients with inflammatory bowel disease undergoing gastrointestinal surgery: a systematic review. Int J Colorectal Dis. 2017;32(12):1663-76.

232. Law CCY, Koh D, Bao Y, Jairath V, Narula N. Risk of Postoperative Infectious Complications From Medical Therapies in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Inflamm Bowel Dis. 2020;26(12):1796-807.

233. Quaresma AB, Yamamoto T, Kotze PG. Biologics and surgical outcomes in Crohn's disease: is there a direct relationship? Therap Adv Gastroenterol. 2020;13:1756284820931738.

234. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. J Crohns Colitis. 2020;14(2):155-68.

235. Myrelid P, Marti-Gallostra M, Ashraf S, Sunde ML, Tholin M, Oresland T, et al. Complications in surgery for Crohn's disease after preoperative antitumour necrosis factor therapy. Br J Surg. 2014;101(5):539-45.

236. Norgard BM, Nielsen J, Qvist N, Gradel KO, de Muckadell OB, Kjeldsen J. Pre-operative use of anti-TNF-alpha agents and the risk of post-operative complications in patients with Crohn's disease--a nationwide cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(2):214-24.

237. Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis. 2013;7(11):868-77.

238. Xu Y, Yang L, An P, Zhou B, Liu G. Meta-Analysis: The Influence of Preoperative Infliximab Use on Postoperative Complications of Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(2):261-9.

239. Yang Z, Wu Q, Wang F, Wu K, Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(10):922-8.

240. Zittan E, Milgrom R, Ma GW, Wong-Chong N, O'Connor B, McLeod RS, et al. Preoperative Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Ulcerative Colitis Is Not Associated with an Increased Risk of Infectious and Noninfectious Complications After Ileal Pouch-anal Anastomosis. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(10):2442-7.

241. Barnes EL, Lightner AL, Regueiro M. Perioperative and Postoperative Management of Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(6):1356-66.

242. Lightner AL, McKenna NP, Alsughayer A, Harmsen WS, Taparra K, Parker ME, et al. Biologics and 30-Day Postoperative Complications After Abdominal Operations for Crohn's Disease: Are There Differences in the Safety Profiles? Dis Colon Rectum. 2019;62(11):1352-62.

243. Cohen BL, Fleshner P, Kane SV, Herfarth HH, Palekar N, Farraye FA, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Is Not Associated With Post-Operative Infection: Results From Prospective Cohort Of Ulcerative Colitis And Crohn's Disease Patients Undergoing Surgery To Identify Risk Factors For Post-Operative Infection I (PUCCINI). DDW; San Diego, USA: Gastroenterology 156(6 suppl 1):S-80; 2019.

244. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, Raffals LE, Loftus EV, Jr., Mathis KL. Postoperative outcomes in vedolizumab-treated Crohn's disease patients undergoing major abdominal operations. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(5):573-80.

245. Law CCY, Narula A, Lightner AL, McKenna NP, Colombel JF, Narula N. Systematic Review and Meta-Analysis: Preoperative Vedolizumab Treatment and Postoperative Complications in Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2018;12(5):538-45.

246. Park KT, Sceats L, Dehghan M, Trickey AW, Wren A, Wong JJ, et al. Risk of post-operative surgical site infections after vedolizumab vs anti-tumour necrosis factor therapy: a propensity score matching analysis in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(3):340-6.

247. Yung DE, Horesh N, Lightner AL, Ben-Horin S, Eliakim R, Koulaouzidis A, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Vedolizumab and Postoperative Complications in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(11):2327-38.

248. Ferrante M, de Buck van Overstraeten A, Schils N, Moens A, Van Assche G, Wolthuis A, et al. Perioperative Use of Vedolizumab is not Associated with Postoperative Infectious Complications in Patients with Ulcerative Colitis Undergoing Colectomy. J Crohns Colitis. 2017;11(11):1353-61.

249. Yamada A, Komaki Y, Patel N, Komaki F, Aelvoet AS, Tran AL, et al. Risk of Postoperative Complications Among Inflammatory Bowel Disease Patients Treated Preoperatively With Vedolizumab. Am J Gastroenterol. 2017;112(9):1423-9.

250. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, et al. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. Gastroenterology. 2016;150(7):1568-78.

251. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. Lancet. 2015;385(9976):1406-17.

252. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(7):867-79.

253. Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, Genin C, Peyrin-Biroulet L. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: a meta-analysis of controlled trials. Dig Liver Dis. 2015;47(3):191-6.

254. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(2):162-75.

255. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;147(6):1296-307 e5.

256. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. Gut. 2010;59(1):49-54.

257. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(1):80-4 e2.

258. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology. 2005;128(7):1805-11.

259. Gustavsson A, Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(8):984-9.

260. Choy MC, Seah D, Faleck DM, Shah SC, Chao CY, An YK, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Optimal Salvage Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(7):1169-86.

261. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanda KS, Keegan D, Byrne K, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(2):330-5 e1.

262. Choy MC, Seah D, Gorelik A, An YK, Chen CY, Macrae FA, et al. Predicting response after infliximab salvage in acute severe ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(7):1347-52.

263. Shah SC, Naymagon S, Panchal HJ, Sands BE, Cohen BL, Dubinsky MC. Accelerated Infliximab Dosing Increases 30-Day Colectomy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients: A Propensity Score Analysis. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(3):651-9.

264. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. Gastroenterology. 2008;134(3):680-7.

265. Justiniano CF, Aquina CT, Becerra AZ, Xu Z, Boodry CI, Swanger AA, et al. Postoperative Mortality After Nonelective Surgery for Inflammatory Bowel Disease Patients in the Era of Biologics. Ann Surg. 2019;269(4):686-91.

266. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med. 1999;340(18):1398-405.

267. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004;350(9):876-85.

268. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006;130(2):323-33; quiz 591.

269. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007;132(1):52-65.

270. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146(12):829-38.

271. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, Buie WD. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. Dis Colon Rectum. 2003;46(5):577-83.

272. Hyder SA, Travis SP, Jewell DP, Mc CMNJ, George BD. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. Dis Colon Rectum. 2006;49(12):1837-41.

273. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, Russel MG, Beets-Tan RG, van Gemert WG. Anti-TNF-alpha (infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in Crohn's disease: a preliminary report. Dis Colon Rectum. 2005;48(4):758-67.

274. Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A, Lowry AC, Goldberg SM, Madoff RD, et al. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? Dis Colon Rectum. 2007;50(11):1754-60.

275. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology. 2005;128(4):862-9.

276. van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Meuwissen SG. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. Dis Colon Rectum. 2002;45(1):39-45; discussion -6.

277. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2003;98(2):332-9.

278. El-Matary W, Walters TD, Huynh HQ, deBruyn J, Mack DR, Jacobson K, et al. Higher Postinduction Infliximab Serum Trough Levels Are Associated With Healing of Fistulizing Perianal Crohn's Disease in Children. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(1):150-5.

279. Strik AS, Lowenberg M, Buskens CJ, K BG, C IP, Bemelman WA, et al. Higher anti-TNF serum levels are associated with perianal fistula closure in Crohn's disease patients. Scand J Gastroenterol. 2019;54(4):453-8.

280. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(7):933-40.

281. Shen B, Kochhar GS, Rubin DT, Kane SV, Navaneethan U, Bernstein CN, et al. Treatment of pouchitis, Crohn's disease, cuffitis, and other inflammatory disorders of the pouch: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2022;7(1):69-95.

282. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ugolini F, Rossi M, Brigidi P, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 1999;13(6):713-8.

283. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, et al. High-Dose Probiotics for the Treatment of Active Pouchitis. Diseases of the Colon & Rectum. 2007;50(12):2075-84.

284. Bengtsson J, Adlerberth I, Östblom A, Saksena P, Öresland T, Börjesson L. Effect of probiotics (Lactobacillus plantarum 299 plus Bifidobacterium Cure21) in patients with poor ileal pouch function: a randomised controlled trial. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2016;51(9):1087-92.

285. Huguet M, Pereira B, Goutte M, Goutorbe F, Dubois A, Bommelaer G, et al. Systematic Review With Meta-Analysis: Anti-TNF Therapy in Refractory Pouchitis and Crohn's Disease-Like Complications of the Pouch After Ileal Pouch-Anal Anastomosis Following Colectomy for Ulcerative Colitis. Inflammatory Bowel Diseases. 2018;24(2):261-8.

286. Segal JP, Ding NS, Worley G, Mclaughlin S, Preston S, Faiz OD, et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2017;45(5):581-92.

287. Kjær MD, Qvist N, Nordgaard-Lassen I, Christensen LA, Kjeldsen J. Adalimumab in the treatment of chronic pouchitis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2019;54(2):188-93.

288. Haveran LA, Sehgal R, Poritz LS, McKenna KJ, Stewart DB, Koltun WA. Infliximab and/or azathioprine in the treatment of Crohn's disease-like complications after IPAA. Dis Colon Rectum. 2011;54(1):15-20.

289. Travis S, Silverberg MS, Danese S, Gionchetti P, Löwenberg M, Lindner S, et al. Efficacy and safety of intravenous vedolizumab for treatment of chronic pouchitis: results of the phase 4 EARNEST trial. United European Gastroenterology Journal. 2021;9:531-2.

290. Gregory M, Weaver KN, Hoversten P, Hicks SB, Patel D, Ciorba MA, et al. Efficacy of Vedolizumab for Refractory Pouchitis of the Ileo-anal Pouch: Results From a Multicenter US Cohort. Inflammatory Bowel Diseases. 2019;25(9):1569-76.

291. Singh A, Khan F, Lopez R, Shen B, Philpott J. Vedolizumab for chronic antibiotic-refractory pouchitis. Gastroenterology Report. 2019;7(2):121-6.

292. Verstockt B, Claeys C, De Hertogh G, Van Assche G, Wolthuis A, D'Hoore A, et al. Outcome of biological therapies in chronic antibiotic-refractory pouchitis: A retrospective single-centre experience. United European Gastroenterology Journal. 2019;7(9):1215-25.

293. Ollech JE, Rubin DT, Glick L, Weisshof R, El Jurdi K, Israel A, et al. Ustekinumab Is Effective for the Treatment of Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis. Digestive Diseases and Sciences. 2019;64(12):3596-601.

294. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Gut. 2014;63(3):423-32.

295. Borren NZ, Ananthakrishnan AN. Safety of Biologic Therapy in Older Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(9):1736-43 e4.

296. Butter M, Weiler S, Biedermann L, Scharl M, Rogler G, Bischoff-Ferrari HA, et al. Clinical manifestations, pathophysiology, treatment and outcome of inflammatory bowel diseases in older people. Maturitas. 2018;110:71-8.

297. Lobaton T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(4):441-51.

298. Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Guidi L, D'Inca R, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(1):30-5.

299. Desai A, Zator ZA, de Silva P, Nguyen DD, Korzenik J, Yajnik V, et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(2):309-15.

300. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, Roy JA, Osterman MT, Mamtani R, et al. Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With Antitumor Necrosis Factor-alpha-Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol. 2018;113(3):405-17.

301. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. Adv Ther. 2017;34(2):542-59.

302. Asscher VER, Biemans VBC, Pierik MJ, Dijkstra G, Lowenberg M, van der Marel S, et al. Comorbidity, not patient age, is associated with impaired safety outcomes in vedolizumab- and ustekinumab-treated patients with inflammatory bowel disease-a prospective multicentre cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2020;52(8):1366-76.

303. Adar T, Faleck D, Sasidharan S, Cushing K, Borren NZ, Nalagatla N, et al. Comparative safety and effectiveness of tumor necrosis factor alpha antagonists and vedolizumab in elderly IBD patients: a multicentre study. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(7):873-9.

304. Hayashi M, Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in elderly patients with psoriasis. J Dermatol. 2014;41(11):974-80.

305. Megna M, Napolitano M, Balato N, Monfrecola G, Villani A, Ayala F, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in a group of 22 elderly patients with psoriasis over a 2-year period. Clin Exp Dermatol. 2016;41(5):564-6.

306. Svensson O, Gustafson L, Gustafson Y, Olofsson N, Soderqvist A, Wallin G. [Geriatric surgery discriminated. Health care badly prepared to meet old patients]. Lakartidningen. 2009;106(26-27):1722-5.

307. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: a national study of hospitalizations. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(2):182-9.

308. Tottrup A, Erichsen R, Svaerke C, Laurberg S, Srensen HT. Thirty-day mortality after elective and emergency total colectomy in Danish patients with inflammatory bowel disease: a population-based nationwide cohort study. BMJ Open. 2012;2(2):e000823.

309. de Silva S, Ma C, Proulx MC, Crespin M, Kaplan BS, Hubbard J, et al. Postoperative Complications and Mortality Following Colectomy for Ulcerative Colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2011;9(11):972-80.

310. Hruz P, Juillerat P, Kullak-Ublick GA, Schoepfer AM, Mantzaris GJ, Rogler G, et al. Management of the Elderly Inflammatory Bowel Disease Patient. Digestion. 2020;101 Suppl 1:105-19.

311. Nguyen GC, Bernstein CN, Benchimol EI. Risk of Surgery and Mortality in Elderly-onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Cohort Study. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(2):218-23.

312. Tremaine WJ, Timmons LJ, Loftus EV, Jr., Pardi DS, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Age at onset of inflammatory bowel disease and the risk of surgery for non-neoplastic bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(12):1435-41.

313. Colombo F, Sahami S, de Buck Van Overstraeten A, Tulchinsky H, Mege D, Dotan I, et al. Restorative Proctocolectomy in Elderly IBD Patients: A Multicentre Comparative Study on Safety and Efficacy. J Crohns Colitis. 2017;11(6):671-9.

314. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis. 2013;72(10):1605-12.

315. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis. 2013;72(10):1613-20.

316. Bergqvist V, Kadivar M, Molin D, Angelison L, Hammarlund P, Olin M, et al. Switching from originator infliximab to the biosimilar CT-P13 in 313 patients with inflammatory bowel disease. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1756284818801244.

317. Bronswijk M, Moens A, Lenfant M, Tops S, Compernolle G, Van Assche G, et al. Evaluating Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics After Switching From Infliximab Originator to Biosimilar CT-P13: Experience From a Large Tertiary Referral Center. Inflamm Bowel Dis. 2020;26(4):628-34.

318. Germain V, Scherlinger M, Barnetche T, Schaeverbeke T, Federation Hospitalo-universitaire A. Long-term follow-up after switching from originator infliximab to its biosimilar CT-P13: the weight of nocebo effect. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):e11.

319. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2017;389(10086):2304-16.

320. Meyer A, Rudant J, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Coste J. Effectiveness and Safety of Reference Infliximab and Biosimilar in Crohn Disease: A French Equivalence Study. Ann Intern Med. 2019;170(2):99-107.

321. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, Racewicz A, et al. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results. Arthritis Rheumatol. 2018;70(6):832-40.

322. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2018;70(1):40-8.

323. Strik AS, van de Vrie W, Bloemsaat-Minekus JPJ, Nurmohamed M, Bossuyt PJJ, Bodelier A, et al. Serum concentrations after switching from originator infliximab to the biosimilar CT-P13 in patients with quiescent inflammatory bowel disease (SECURE): an open-label, multicentre, phase 4 non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(6):404-12.

324. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. Gut. 2016;65(7):1132-8.

325. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Jr., Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. Br J Dermatol. 2018;179(3):623-31.

326. Reinisch W, Gecse K, Halfvarson J, Irving PM, Jahnsen J, Peyrin-Biroulet L, et al. Clinical Practice of Adalimumab and Infliximab Biosimilar Treatment in Adult Patients With Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(1):106-22.

327. 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.

328. Hirten RP, Lakatos PL, Halfvarson J, Colombel JF. A User's Guide to De-escalating Immunomodulator and Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(6):1336-45.

329. Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, Salminen K, Kemppainen H, Blomster T, et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNFα-blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? J Crohns Colitis. 2015;9(1):33-40.

330. 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. 2021.