

À PROPOS DES AUTEURS



Elizabeth Squirell, M.D., M.Sc., FRCPC

La D^{re} Elizabeth Squirell est professeure adjointe à la division de gastro-entérologie du département de médecine de l'Université Queen's. Elle a obtenu son doctorat en médecine à l'Université de Calgary avant d'accomplir son programme de résidence en médecine interne et une maîtrise en épidémiologie clinique à l'Université Memorial de Terre-Neuve. La D^{re} Squirell a ensuite effectué son programme de résidence en gastro-entérologie à l'Université Queen's, puis a bénéficié d'une bourse de recherche spécialisée en maladies inflammatoires de l'intestin à l'Université de Colombie-Britannique. Dans le cadre de sa pratique clinique, elle se concentre sur les maladies inflammatoires de l'intestin, en particulier sur l'intersection entre les MII et la santé des femmes, tout en continuant à s'intéresser à la gastro-entérologie générale. Sa recherche porte notamment sur l'épidémiologie de la population, principalement sur les soins de santé préventifs et les résultats de la grossesse chez les femmes atteintes de MII.

Affiliations de l'autrice : *Professeure adjointe, division de gastro-entérologie, Université Queen's*



Jason Hearn, M.D., MHSc

Le D^r Jason Hearn est en quatrième année de résidence (PGY-4) en gastro-entérologie à l'Université Queen's. Il a accompli son programme de résidence en médecine interne à l'Université Dalhousie, après avoir obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université Memorial de Terre-Neuve. Avant sa formation médicale, il a obtenu une maîtrise en sciences de la santé dans le domaine de l'ingénierie clinique à l'Université de Toronto. Il souhaite exercer la gastro-entérologie en milieu communautaire.

Affiliations de l'auteur : *Boursier en clinique, division de gastro-entérologie, Université Queen's*



Mark MacMillan, M.D., FRCPC, CAGF

Le Dr Mark MacMillan a obtenu son baccalauréat ès sciences (B. Sc.) à l'Université Saint-Francis-Xavier. Il a accompli ses études de médecine puis sa formation en médecine interne à l'Université Dalhousie, suivie d'une formation de sous-spécialité en gastro-entérologie et hépatologie. Il est actuellement directeur médical du service d'endoscopie à l'hôpital régional Dr Everett Chalmers à Fredericton, au Nouveau-Brunswick. Le Dr MacMillan est professeur adjoint à l'Université Dalhousie et à l'Université Memorial et joue un rôle actif dans l'enseignement des soins infirmiers, des étudiants en médecine et des résidents. Dans le cadre de sa pratique, il se concentre principalement sur les maladies inflammatoires de l'intestin et a récemment pris part à plusieurs études cliniques sur les MII. Il est actuellement président de l'Association de gastro-entérologie du Nouveau-Brunswick et président du Comité des représentants régionaux de l'Association canadienne de gastro-entérologie (ACG). Il est également membre du Comité des affaires cliniques, du Comité de défense des intérêts de l'ACG, et du Comité Choisir avec soin. Le Dr MacMillan est également président de la Fondation de l'hôpital Chalmers.

*Affiliations de l'auteur : Directeur médical d'endoscopie, Hôpital régional Dr Everett Chalmers
Professeur adjoint de clinique, Université de Dalhousie
Professeur adjoint de clinique, Université Memorial*

Déprescription des traitements avancés pour les maladies inflammatoires de l'intestin

Elizabeth Squirell, M.D., M.Sc., FRCPC

Jason Hearn, M.D., MHSc

Mark MacMillan, M.D., FRCPC, CAGF

Principaux points à retenir

- La déprescription des traitements avancés est une option acceptable pour certains patients atteints de MII qui ont été soigneusement sélectionnés.
- Nous proposons une approche systématique de la déprescription des traitements avancés des MII, consistant en une sélection stratégique des patients, une évaluation complète des risques, une prise de décision partagée, une surveillance rigoureuse et une stratégie de secours prédéterminée.
- Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour améliorer les outils de sélection des patients, optimiser les techniques de surveillance et clarifier les stratégies de déprescription quant aux nouveaux agents.

Introduction

La déprescription renvoie au processus systématique d'arrêt du traitement ou de réduction de la dose d'un médicament sous la supervision d'un professionnel de la santé afin d'améliorer les résultats des patients.¹ Ce concept est de plus en plus considéré dans toutes les disciplines médicales comme une stratégie permettant de minimiser la charge des médicaments, réduire les effets indésirables à long terme et améliorer la qualité de vie liée à la santé.² Toutefois, il existe peu de directives sur la façon de déprescrire les médicaments, ce qui entraîne des difficultés de mise en œuvre.³

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), qui regroupent la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU), se caractérisent par une inflammation chronique récurrente-rémittente du tractus gastro-intestinal.⁴ Récemment, la déprescription a suscité un intérêt croissant pour la prise en charge des MII, notamment en raison des effets indésirables graves et des coûts financiers élevés associés à l'utilisation prolongée des traitements avancés.^{5,6} Chez les patients atteints d'une MII, la décision de déprescrire un traitement exige un examen minutieux du risque majeur de récurrence de la maladie et de la difficulté de récupérer une réponse après une rechute.⁷ Cet article a pour but de récapituler la documentation existante sur la déprescription des traitements avancés des MII et de fournir un cadre pratique dans ce contexte particulier.

Approche générale de la déprescription

Une approche méthodique et stratifiée en fonction des risques est fondamentale pour identifier les candidats appropriés à la déprescription dans le cadre des MII, car l'arrêt du traitement ne convient pas nécessairement à tous les patients en rémission. Le processus peut commencer par les préoccupations du clinicien concernant l'innocuité des médicaments sur le long terme (p. ex. la déprescription de la thiopurine chez les personnes âgées), ou par l'intérêt du patient pour la déprescription en raison d'inquiétudes à l'égard du risque, de la charge des médicaments, du coût ou de ses préférences personnelles. Avant de décider d'une déprescription, les patients doivent comprendre et accepter les risques, souhaiter une réduction ou un arrêt du traitement et s'engager à respecter le suivi rigoureux indispensable. Une évaluation

complète des facteurs cliniques et des facteurs liés aux médicaments peut aider à se prononcer sur la probabilité d'une rechute après l'arrêt des médicaments et à identifier les candidats exposés à un risque élevé qui devraient poursuivre le traitement si cela est possible. Pour les patients qui choisissent de réduire leurs médicaments ou d'en arrêter la prise, la déprescription doit s'accompagner d'un suivi proactif étroit et d'un plan clair de réinstauration du traitement en cas de rechute. La **figure 1** présente une approche algorithmique permettant d'identifier les candidats à la déprescription. Chaque aspect de cette approche progressive est examiné en détail dans les sections suivantes.

Communication et prise de décision partagée

La réussite de la déprescription dans les MII s'articule autour d'une prise de décision partagée et d'une communication transparente. Les cliniciens doivent expliquer clairement les avantages potentiels (p. ex. la réduction de la charge des médicaments et de leurs effets toxiques) et le risque majeur de rechute. Cette explication doit comprendre une estimation quantifiée du risque de rechute et aborder la possibilité d'une rechute grave nécessitant une hospitalisation et/ou une intervention chirurgicale.⁸ Il est essentiel de sonder les valeurs et les préférences des patients, car certains peuvent accepter un risque de rechute élevé pour éviter une pharmacothérapie prolongée, tandis que d'autres peuvent donner la priorité à une maîtrise durable de la maladie. Un plan de surveillance détaillé, comprenant le recours à une « stratégie de secours » en cas de rechute de la maladie, doit être établi d'un commun accord avant l'arrêt du traitement.⁹ Les patients doivent savoir que l'instauration rapide de traitements qui se sont avérés efficaces peut généralement permettre le retour de la rémission.¹⁰

Facteurs prédictifs cliniques de la rechute

Des facteurs cliniques spécifiques ont été associés à un risque accru de rechute après la déprescription dans les MII.⁹ Ce sont notamment le jeune âge (moins de 30 à 40 ans),¹¹ le sexe masculin,¹² le tabagisme actif,¹³ l'emplacement de la maladie iléo-colique,¹⁴ les phénotypes périanaux et/ou sténosants,¹⁵ et des antécédents

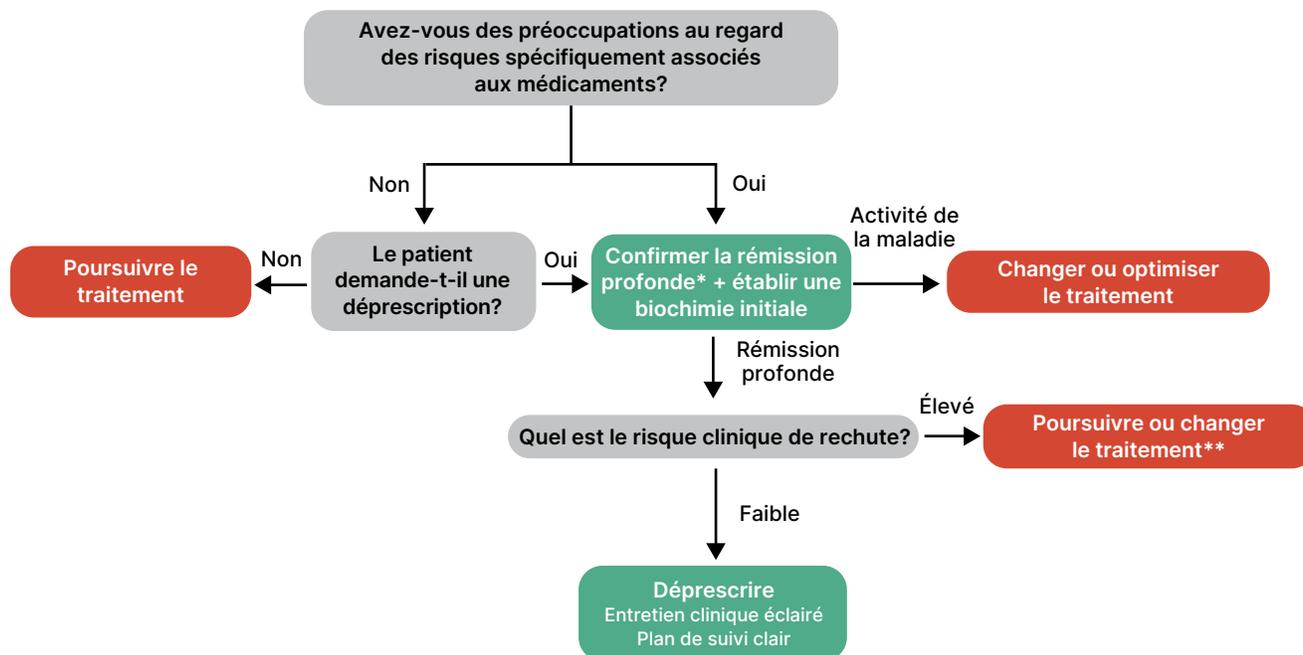


Figure 1. Approche algorithmique permettant l'identification des candidats à la déprescription; avec l'aimable autorisation de Elizabeth Squirell, M.D., M.Sc., FRCPC, Jason Hearn, M.D., MHSc et Mark MacMillan, M.D., FRCPC, CAGF.

* La rémission profonde se caractérise par une rémission endoscopique dans les segments accessibles du tractus gastro-intestinal et/ou une rémission radiographique dans les régions qui ne se prêtent pas à une évaluation endoscopique, notamment la partie moyenne de l'intestin grêle.

** Dans le cas d'une déprescription envisagée en raison des risques associés aux médicaments, alors qu'il existe une probabilité élevée de rechute, il convient de songer à un changement de traitement (par exemple, l'azathioprine chez les adultes plus âgés).

d'intervention chirurgicale pour MII.¹⁶ Les indicateurs de maladie active à l'arrêt du traitement sont également corrélés à un risque accru de rechute, y compris des taux élevés de marqueurs inflammatoires (par exemple, taux de calprotectine fécale [CPF], taux de protéine C-réactive [PCr]) et inflammation détectée par endoscopie.¹⁷ Une courte durée de rémission avant la déprescription (c'est-à-dire moins de 2 à 4 ans) semble augmenter le risque de rechute, tandis qu'une rémission plus longue est associée à un risque plus faible.^{12,18} La rémission histologique et la cicatrisation transmurale sont toutes deux prometteuses pour la prévision des rechutes.¹⁹ Toutefois, il existe peu de données prospectives utilisant ces cibles rigoureuses pour orienter l'arrêt du traitement, car la plupart des études se sont appuyées sur des critères cliniques et endoscopiques moins stricts.

Résultats par classe de médicaments

La décision de déprescription dans les MII nécessite un examen approfondi des facteurs propres à chaque classe de médicaments, notamment le risque de survenue d'effets indésirables lors de la poursuite du traitement et le risque de rechute lors de l'arrêt du médicament. Le **Tableau 1** présente un résumé des principaux éléments à prendre en compte pour chaque classe de médicaments.

Immunomodulateurs

Thiopurines (Azathioprine, 6-MP) :

l'exposition à long terme aux thiopurines est associée à plusieurs risques dépendant de la dose. Les principales préoccupations sont les infections graves (3 à 7 % par an), un risque de lymphome 4 à 6 fois supérieur, et un risque accru de lymphome T hépatosplénique.^{20,21} De plus, le

	Thiopurines	Méthotrexate	Agents anti-TNF	Autres agents biologiques	Petites molécules
Effets indésirables	Infection, hépatotoxicité, myélotoxicité, mélanome, lymphome ²⁰⁻²³	Hépatotoxicité, myélosuppression, pneumonie, effets toxiques sur le tractus gastro-intestinal ²⁵	Infection, mélanome, lymphome ^{29,30}	Risques minimaux ^{33,34}	Pathologie maligne, effets indésirables majeurs cardiovasculaires, thrombose ³⁸
Risque de rechute lors de l'arrêt des médicaments	37 % à 18 mois ²⁴ Aucun effet notable lors de l'arrêt du traitement d'association ²⁷	Aucune étude spécifique sur l'arrêt de la monothérapie Aucun effet notable lors de l'arrêt du traitement d'association ²⁷	44 % pour la MC et 38 % pour la CU ³² Taux similaires lors de l'arrêt du traitement d'association ²⁷	Risque similaire à celui des agents anti-TNF ³⁵⁻³⁷	81 % pour la CU ³⁹
Raisons d'envisager la déprescription	Effets indésirables graves, patients âgés, rémission profonde (c.-à-d. > 4 ans) ²⁴	Effets indésirables graves	Effets indésirables graves, rémission profonde ³²	Effets indésirables graves	Effets indésirables graves

Tableau 1. Résumé des considérations relatives à la déprescription par classe de traitements avancés; avec l'aimable autorisation de Elizabeth Squirell, M.D., M.Sc., FRCPC, Jason Hearn, M.D., MHSc et Mark MacMillan, M.D., FRCPC, CAGF.

Abbreviations : CU : colite ulcéreuse, MC : maladie de Crohn, TNF : facteur de nécrose tumorale.

traitement par thiopurines est un facteur de risque de cancer de la peau autre que le mélanome, avec des rapports des risques de 5,9 et de 3,9 pour un traitement en cours et une exposition antérieure, respectivement.²² D'autres effets indésirables potentiels sont une hépatotoxicité et une myélosuppression.²³ Il est important de noter que plusieurs de ces risques, tels que le lymphome et le cancer de la peau autre que le mélanome, sont considérablement plus élevés chez les patients âgés.^{20,22} Un fait encourageant est toutefois le retour du risque élevé de lymphome aux niveaux initiaux en fonction de l'âge après l'arrêt du médicament.²⁰

La déprescription des thiopurines en monothérapie a été associée à un risque important de rechute. Une méta-analyse a démontré une augmentation notable du risque de rechute chez les patients qui interrompent la prise de thiopurines à 12 mois (33 % p/r à 15 %) et à 18 mois (37 % p/r à 21 %) par rapport à la poursuite du traitement; toutefois, la différence n'était pas significative à 5 ans (78 % p/r à 67 %). Il s'est avéré qu'une rémission plus longue (plus de 4 ans) avant l'arrêt du traitement avait un effet protecteur.²⁴

Méthotrexate : les risques associés au méthotrexate sont notamment la survenue d'une hépatotoxicité avec de rares cas de fibrose, d'une

myélosuppression, d'une pneumonie et d'effets toxiques sur le tractus gastro-intestinal.²⁵ Les infections graves et les pathologies malignes ne sont pas souvent liées au méthotrexate. Bien que des taux élevés d'abandon en raison d'une mauvaise tolérance soient observés,²⁶ aucune étude formelle sur l'abandon du méthotrexate en monothérapie n'a pu être recensée. Chez les femmes qui envisagent une grossesse, le méthotrexate doit être systématiquement remplacé par un traitement non tératogène offrant une efficacité comparable.

Traitement d'association : les thiopurines et le méthotrexate sont utilisés en association avec les agents anti-TNF. Selon l'étude SPARE, qui a évalué l'arrêt des médicaments chez des patients atteints de MC stable sous traitement d'association, l'interruption des immunomodulateurs (c'est-à-dire la limitation à une monothérapie par anti-TNF) entraînait des taux de rechute statistiquement équivalents à 2 ans (10 %) par rapport à la poursuite du traitement d'association (12 %).²⁷ Ainsi, la déprescription des immunomodulateurs devrait être envisagée chez les patients atteints de MC qui sont en rémission profonde sous traitement d'association.

Agents biologiques

Anti-facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) : les effets indésirables à long terme du traitement anti-TNF sont des infections graves (3 à 5 % par an), un risque de mélanome modérément accru (1,5 fois supérieur) et de rares réactions paradoxales à médiation immunitaire.^{28,29} Alors que le risque de lymphome est minime sous monothérapie, il augmente en cas d'association avec un immunomodulateur. Les traitements d'association augmentent de 100 à 1 000 fois le risque de lymphome T hépatosplénique, en particulier chez les hommes jeunes (environ un homme sur 7 400 est touché).³⁰ De plus, les agents anti-TNF sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance cardiaque grave.³¹

La déprescription des agents anti-TNF est associée à un risque constamment élevé de rechute après l'arrêt du traitement. Un examen systématique de 27 études sur l'arrêt des agents anti-TNF mené en 2015 a montré un risque global de rechute de 44 % dans la MC et de 38 % dans la CU. Notamment, l'utilisation du même agent anti-TNF s'est avérée efficace pour permettre le retour de la rémission dans 80 % des cas.³² De même, l'étude SPARE, qui a évalué l'arrêt des agents anti-TNF chez des patients atteints de MC stable sous traitement anti-TNF en association avec un immunomodulateur, a montré que l'arrêt des agents anti-TNF entraînait un taux de rechute notablement plus élevé à 2 ans (36 %) par rapport à la poursuite du traitement d'association (12 %).²⁷ Il est important de noter qu'à ce jour, les études sur l'arrêt des médicaments incluaient des patients en rémission clinique sans exiger une cicatrisation endoscopique. Des analyses de sous-groupes suggèrent que la cicatrisation de la muqueuse avant la déprescription est associée à un taux plus faible de rechute de 26 %.³² Selon ces données probantes, l'arrêt des agents anti-TNF ne devrait être envisagé que chez les patients en rémission profonde, avec cicatrisation endoscopique, ou chez les patients qui présentent des effets indésirables graves et/ou expriment un vif intérêt pour la déprescription.

Autres agents biologiques : le védolizumab et l'ustékinumab disposent de profils d'innocuité favorables, sans augmentation documentée des infections graves ou des pathologies malignes, quoique le védolizumab soit associé à un taux plus élevé de rhinopharyngite.^{33,34} Bien que les

données relatives à la déprescription soient moins nombreuses pour ces agents, les données probantes disponibles semblent indiquer un taux de rechute élevé. Une étude de cohorte multicentrique sur l'arrêt du védolizumab a montré un taux de rechute de 64 % sur une période de moins d'un an, avec un taux de réussite du retraitement chez 63 % des patients ayant rechuté.³⁵ L'arrêt de l'ustékinumab n'a pas été suffisamment étudié, bien que des études récentes suggèrent des taux de rechutes probablement similaires à ceux observés lors de l'arrêt des agents anti-TNF.^{36,37} Étant donné le profil d'innocuité et la probabilité élevée de rechute lors de l'arrêt du védolizumab ou de l'ustékinumab, très peu de patients sont susceptibles de bénéficier de la déprescription de ces agents. Malgré des profils d'innocuité similaires, l'arrêt d'agents biologiques plus récents, tels que les inhibiteurs de l'IL-23, n'a pas encore été étudié.

Petites molécules

Les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) posent des problèmes d'innocuité bien établis, surtout en ce qui concerne les risques accrus de complications infectieuses, de pathologies malignes, d'effets indésirables cardiovasculaires majeurs et de thrombo-embolie.³⁸ Malgré ces risques potentiels, les données probantes sur l'arrêt de ces agents sont extrêmement limitées. Une étude de cohorte multicentrique menée récemment a évalué les résultats de l'arrêt des inhibiteurs de JAK chez des patients atteints de CU stable, et a montré un risque de rechute considérablement accru (81 % par rapport à 8 %) et une durée moyenne de la survie sans rechute plus courte (882 jours par rapport à 1 679 jours) chez les patients qui avaient arrêté le traitement par rapport à ceux qui l'avaient poursuivi. Notamment, une réinduction par inhibiteurs de JAK s'est avérée efficace chez 83 % des patients ayant rechuté.³⁹ Des études sur l'arrêt d'autres petites molécules, telles que les modulateurs du récepteur S1P, font actuellement défaut. Étant donné le peu de données probantes disponibles, il est difficile de formuler une recommandation sur la déprescription des petites molécules en l'absence d'effets indésirables graves. Si la déprescription est envisagée, les mêmes principes généraux décrits ci-dessus doivent être adoptés.

Stratégies de surveillance après la déprescription

Une surveillance proactive intensive est *essentielle* pour la détection précoce d'une rechute afin de permettre l'instauration rapide d'un traitement, de minimiser la gravité des exacerbations et les complications, et d'augmenter la probabilité d'une réinduction efficace. Des évaluations de suivi structurées doivent être effectuées tous les trimestres au cours de la première année, et les patients doivent être encouragés à consulter un médecin en cas de signes de rechute de la maladie.⁸

La surveillance des biomarqueurs permet également la détection précoce d'une rechute, même chez les personnes asymptomatiques, car il a été démontré que des taux élevés de CPF précèdent une rechute cliniquement apparente.⁴⁰ Un protocole de surveillance optimal comprend la mesure de la CPF et/ou de la PCr à des intervalles de trois mois au cours de la première année, avec des analyses plus fréquentes lorsque le tableau clinique le justifie.⁴¹ Des taux de CPF compris entre 100 et 250 µg/g doivent inciter à une surveillance plus étroite ou à une évaluation holistique, tandis que des taux supérieurs à 250 µg/g suggèrent une inflammation active qui justifie de procéder à une évaluation endoscopique ou d'envisager une réinstauration du traitement.⁴²

Alors que la cicatrisation de la muqueuse doit être confirmée avant la déprescription, l'utilité d'une surveillance endoscopique systématique après la déprescription reste controversée. Certains experts recommandent la réalisation systématique d'une coloscopie dans les 6 à 12 mois suivant l'arrêt des médicaments, en particulier chez les patients exposés à un risque élevé de rechute.⁴¹ D'autres préfèrent une approche réactive avec évaluation endoscopique uniquement lorsque les symptômes ou les biomarqueurs évoquent une rechute.⁷ Compte tenu du désaccord dans la pratique clinique, l'approche de l'endoscopie devrait être individualisée en fonction des évaluations des risques et des préférences des patients.

Les techniques d'imagerie transversale telles que l'entérographie par résonance magnétique et l'échographie sont des options non invasives pour évaluer l'inflammation,⁴³ et sont bien adaptées à la surveillance des patients après la déprescription étant donné leur profil de risque minimal.

Orientations futures

Malgré l'intérêt croissant pour les stratégies de déprescription, il subsiste d'importantes lacunes dans les connaissances qui nécessitent des recherches spécifiques. De nombreuses études fondamentales sur la déprescription ont principalement inclus des patients en rémission *clinique*; par conséquent, l'incidence de la rémission endoscopique ou histologique initiale sur les taux de rechute nécessite une étude plus approfondie. De même, aucun consensus définitif ne s'est dégagé quant à la durée requise de la rémission avant l'arrêt des médicaments. Des données longitudinales complètes sont également nécessaires pour évaluer l'incidence de la déprescription sur la trajectoire de la maladie, ses complications, et la qualité de vie liée à la santé. Les techniques d'imagerie non invasives, telles que l'échographie intestinale, justifient un examen plus détaillé de leur utilité en tant qu'options de surveillance de l'activité de la maladie après l'arrêt des médicaments. Enfin, les données probantes relatives à la déprescription d'agents thérapeutiques plus récents restent extrêmement rares, soulignant la nécessité d'une autre étude.

Conclusion

La déprescription des traitements avancés dans les MII reste une décision difficile. Bien qu'elle ne soit pas adaptée à la pratique courante en raison des risques importants de rechute, elle représente une option viable pour des patients soigneusement sélectionnés. Nous présentons une approche progressive de la déprescription dans ce contexte.

- Premièrement, **identifier** de manière proactive les **candidats** à la déprescription en se concentrant sur les patients présentant une rémission endoscopique confirmée depuis longtemps (c'est-à-dire plus de 2 à 4 ans), en particulier si le patient est motivé ou est exposé à des risques associés à une exposition prolongée aux médicaments.
- Deuxièmement, procéder à **une évaluation systématique du risque** en fonction des antécédents du patient, des biomarqueurs récents de l'inflammation et de la profondeur de la rémission afin d'éclairer l'entretien clinique.

- Troisièmement, mettre en œuvre un processus robuste de **prise de décision partagée** en quantifiant les risques de rechute, en expliquant les taux élevés de récupération de la réponse en cas de rechute, et en obtenant la confirmation que le patient comprend et accepte explicitement les risques.
- Quatrièmement, utiliser des **stratégies spécifiques aux médicaments**, en envisageant par exemple l'arrêt des thiopurines chez les patients de plus de 60 ans ou ayant fait l'objet d'une exposition prolongée aux médicaments.
- Cinquièmement, établir un **plan de suivi concret** avant l'arrêt du traitement, comprenant des examens réguliers et des tests de biomarqueurs avec des seuils d'intervention clairs.
- Enfin, élaborez un « **plan de secours** » prédéterminé en vue de la prise en charge d'une rechute potentielle, ce qui implique généralement une réinstauration rapide du traitement.

Bien que les données probantes actuelles fournissent un cadre, il est essentiel de poursuivre les recherches pour perfectionner les outils de sélection des patients, optimiser les techniques de surveillance et clarifier les stratégies concernant les nouveaux agents afin d'améliorer l'innocuité et la réussite de la déprescription dans la pratique clinique des MII.

Coordonnées

Mark MacMillan, M.D., FRCPC, CAGF
Courriel : mamacmil@dal.ca

Divulgaration de renseignements financiers

E.S. : Honoraires : AbbVie
J.H. : Aucun déclaré.
M.M. : Aucun déclaré.

Références

1. Reeve, E., Gnjidic, D., Long, J. & Hilmer, S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: Implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 80, 1254–68 (2015).
2. Reeve, E., Thompson, W. & Farrell, B. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *Eur J Intern Med* 38, 3–11 (2017).
3. Langford, A. V. et al. What do clinical practice guidelines say about deprescribing? A scoping review. *BMJ Qual Saf* 34, 28–39 (2024).
4. Zhang, Y.-Z. & Li, Y.-Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol* 20, 91–9 (2014).
5. Stallmach, A., Hagel, S. & Bruns, T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24, 167–82 (2010).
6. Park, K. T. et al. Implementable strategies and exploratory considerations to reduce costs associated with anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 20, 946–51 (2014).
7. Doherty, G. et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on treatment withdrawal ['exit strategies'] in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 12, 17–31 (2018).
8. Israel, A., Jurdi, K. El & Rubin, D. T. Treatment de-escalation in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 15, 335–341 (2019).
9. Torres, J. et al. Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 149, 1716–30 (2015).
10. Chapman, T. P., Gomes, C. F., Louis, E., Colombel, J.-F. & Satsangi, J. De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5, 63–79 (2020).
11. Lémann, M. et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 128, 1812–8 (2005).
12. Bouhnik, Y. et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 347, 215–9 (1996).
13. Chauvin, A. et al. Infliximab as a bridge to remission maintained by antimetabolite therapy in Crohn's disease: A retrospective study. *Dig Liver Dis* 46, 695–700 (2014).
14. Brooks, A. J. et al. Outcome of elective withdrawal of anti-tumour necrosis factor- α therapy in patients with Crohn's disease in established remission. *J Crohns Colitis* 11, 1456–1462 (2017).
15. Kennedy, N. A. et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: An observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 43, 910–923 (2016).
16. Drobne, D. et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13, 514–521.e4 (2015).

17. Louis, E. et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 142, 63-70.e5; quiz e31 (2012).
18. Ardizzone, S. et al. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther* 13, 373-9 (1999).
19. Akiyama, S. et al. Patients with ulcerative colitis who have normalized histology are clinically stable after de-escalation of therapy. *npj Gut and Liver* 1, 5 (2024).
20. Beaugerie, L. et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: A prospective observational cohort study. *Lancet* 374, 1617-25 (2009).
21. Kotlyar, D. S. et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9, 36-41.e1 (2011).
22. Peyrin-Biroulet, L. et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 141, 1621-28.e1-5 (2011).
23. Chaparro, M. et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 19, 1404-10 (2013).
24. French, H., Mark Dalzell, A., Srinivasan, R. & El-Matary, W. Relapse rate following azathioprine withdrawal in maintaining remission for Crohn's disease: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 56, 1929-36 (2011).
25. Herfarth, H. H., Kappelman, M. D., Long, M. D. & Isaacs, K. L. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 22, 224-33 (2016).
26. Hausmann, J., Zabel, K., Herrmann, E. & Schröder, O. Methotrexate for maintenance of remission in chronic active Crohn's disease: Long-term single-center experience and meta-analysis of observational studies. *Inflamm Bowel Dis* 16, 1195-202 (2010).
27. Louis, E. et al. Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 8, 215-227 (2023).
28. Crawford, M. & Curtis, J. R. Tumor necrosis factor inhibitors and infection complications. *Curr Rheumatol Rep* 10, 383-9 (2008).
29. Raaschou, P., Simard, J. F., Holmqvist, M., Askling, J. & ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: Nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 346, f1939 (2013).
30. Targownik, L. E. & Bernstein, C. N. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *Am J Gastroenterol* 108, 1835-42, quiz 1843 (2013).
31. Sinagra, E., Perricone, G., Romano, C. & Cottone, M. Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases. *Eur J Intern Med* 24, 385-92 (2013).
32. Gisbert, J. P., Marín, A. C. & Chaparro, M. The risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 111, 632-47 (2016).
33. Qiu, B., Liang, J.-X. & Li, C. Efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 101, e30590 (2022).
34. Sandborn, W. J. et al. Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: Pooled safety analysis of results from phase 2/3 studies. *Inflamm Bowel Dis* 27, 994-1007 (2021).
35. Martin, A. et al. Maintenance of remission among patients with inflammatory bowel disease after vedolizumab discontinuation: A multicentre cohort study. *J Crohns Colitis* 14, 896-903 (2020).
36. Albshesh, A. et al. Relapse rate following withdrawal of vedolizumab and ustekinumab in patients with inflammatory bowel disease. The VEDUST-EXIT study. *J Crohns Colitis* 18, i1009-i1010 (2024).
37. Massano, A. et al. Relapse rates and predictors for relapse in ulcerative colitis and Crohn's disease patients After discontinuation of vedolizumab or ustekinumab: The REVEUS study. *J Clin Med* 14, (2025).
38. Panés, J. et al. Analysis of tofacitinib safety in ulcerative colitis from the completed global clinical developmental program up to 9.2 years of drug exposure. *United European Gastroenterol J* 12, 793-801 (2024).
39. Sano, Y. et al. Clinical outcomes for patients with ulcerative colitis in cases of withdrawal and resumption of Janus kinase inhibitors: Multicenter cohort study. *Crohns Colitis* 360 7, (2025).
40. Molander, P. et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF α -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? *J Crohns Colitis* 9, 33-40 (2015).
41. Hirten, R. P., Lakatos, P. L., Halfvarson, J. & Colombel, J. F. A user's guide to de-escalating immunomodulator and biologic therapy in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18, 1336-1345 (2020).
42. Bressler, B., Panaccione, R., Fedorak, R. N. & Seidman, E. G. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 29, 369-72 (2015).
43. Rimola, J., Torres, J., Kumar, S., Taylor, S. A. & Kucharzik, T. Recent advances in clinical practice: Advances in cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease. *Gut* 71, 2587-2597 (2022).