



Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Anti-inflammatoires non stéroïdiens/corticothérapie

- Il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de corticoïdes oraux ou intra-articulaires avec les anti-TNF ⁽¹⁻⁵⁾.
- Dans la multitude d'essais thérapeutiques réalisés ces 20 dernières années, différentes doses de corticoïdes (par voie orale ou parentérale) ont été utilisées. Il n'est pas apparu d'effets indésirables spécifiques lors de l'association de corticoïdes avec un anti-TNF. Toutefois, il a été suggéré un risque infectieux majoré lors des premiers mois de traitement par anti-TNF, du fait des doses plus importantes de corticoïdes en début de traitement, avant l'effet d'épargne cortisonique que doit permettre l'anti-TNF ⁽⁶⁾. On rappellera aussi que l'utilisation au long cours des corticoïdes est associée à un sur-risque infectieux, cardiovasculaire et donc à une surmortalité ^(7, 8).
- Un sur-risque cardiovasculaire est associé à l'utilisation d'AINS au long cours ^(9, 10), même si leur effet anti-inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde et les spondyloarthrites pourrait s'avérer bénéfique sur ce même risque ⁽¹¹⁾.
- Il semble donc logique de s'imposer un sevrage en corticoïdes et en AINS lors de l'utilisation d'anti-TNF pour éviter d'exposer le patient à des effets secondaires de ces molécules. L'impossibilité de sevrer un patient en AINS ou corticoïdes doit faire discuter l'efficacité de l'anti-TNF, et donc le rapport bénéfice/risque.

Traitements de fond synthétiques

Dans la polyarthrite rhumatoïde

- L'infliximab et le golimumab doivent être administrés en association avec le méthotrexate (MTX). L'étanercept, l'adalimumab et le certolizumab peuvent être en revanche prescrits en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée ⁽¹⁻⁵⁾.
- Pour la Société Française de Rhumatologie (SFR) ⁽¹²⁾ et l'European League Against Rheumatism (EULAR) ⁽¹³⁾, tous les anti-TNF doivent être utilisés préférentiellement en association avec le MTX. La SFR stipule qu'en cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, on pourra associer aux anti-TNF du léflunomide (LEF) ou de la sulfasalazine (SSZ).

- Ces recommandations reposent sur plusieurs études :
 - L'efficacité clinique et radiographique des anti-TNF est supérieure quand ils sont associés au MTX, plutôt qu'en monothérapie⁽¹⁴⁻²⁰⁾. La tolérance est en revanche identique en association ou en monothérapie. Il semble nécessaire de maintenir une dose d'au moins 10 mg/semaine de MTX^(12, 21, 22). On citera tout de même quelques études qui suggèrent l'efficacité des anti-TNF en monothérapie^(16, 23-25). Cette notion est importante puisque les anti-TNF, malgré les recommandations, sont régulièrement prescrits en monothérapie.
 - L'immunisation anti-médicament serait plus fréquente en l'absence d'utilisation du MTX. Ceci est particulièrement vrai pour les anticorps monoclonaux anti-TNF⁽²⁶⁾. La dose de 10 mg de MTX mentionnée ci-dessus semble suffisante pour prévenir cette immunisation⁽²¹⁾.
 - L'efficacité clinique des associations anti-TNF + LEF et anti-TNF + SSZ a été démontrée dans plusieurs études⁽²⁷⁻³⁰⁾.
- L'ensemble de ces informations confirme l'intérêt de poursuivre le MTX lors de l'introduction d'un anti-TNF, surtout s'il s'agit d'un anticorps monoclonal (infliximab, golimumab et adalimumab). Le léflunomide et la SSZ sont des alternatives possibles au MTX.

Dans les spondyloarthrites axiales (ankylosante et non-radiographique)

- Il n'y a aucune nécessité d'associer du MTX, du LEF ou de la SSZ, à un anti-TNF dans le RCP des différents produits⁽¹⁻⁵⁾.
- Pour la Société Française de Rhumatologie (SFR), il n'y a, à ce jour, pas de démonstration d'un intérêt clinique à associer systématiquement un csDMARD à un anti-TNF dans les formes axiales⁽³¹⁾. Lors du passage à un anti-TNF dans les formes périphériques, il n'y a pas de preuve actuelle pour maintenir le MTX en association. Une telle association n'est pas non plus mentionnée dans les recommandations de l'EULAR⁽³²⁾, et n'est pas recommandée dans celle de l'ACR⁽³³⁾. Il n'y a pas non plus d'indication à rajouter de la SSZ ou du MTX en cas de non-réponse à un anti-TNF. L'ACR suggère seulement l'intérêt d'introduire la SSZ si un patient est bien contrôlé sur le plan axial, mais qu'il persiste une atteinte périphérique active⁽³³⁾.
- La plupart des études avec la SSZ (non associée avec un anti-TNF) ne montre pas d'efficacité sur la symptomatologie axiale⁽³³⁾, même si un intérêt a été suggéré dans une étude récente⁽³⁴⁾. Ces mêmes études confirment l'intérêt sur l'atteinte périphérique, mais aucune étude ne plaide pour l'intérêt de la SSZ en association avec les anti-TNF. Le MTX ne semble pas plus efficace sur l'atteinte axiale, mais pourrait aussi être intéressant sur l'atteinte périphérique⁽³⁵⁾, même si les données sont moins importantes qu'avec la SSZ. Enfin, la SSZ et le MTX pourraient diminuer le développement d'une immunisation contre l'anti-TNF^(36, 37).
- Dans les spondyloarthrites axiales, l'intérêt d'associer l'anti-TNF à la SSZ ou le MTX semble marginal. La question pourra toutefois se poser chez les patients qui présentent un échappement à plusieurs anti-TNF, suggérant le développement d'une immunisation contre les anti-TNF⁽³⁸⁾. La persistance ou l'apparition d'une atteinte périphérique ou de psoriasis chez un patient bon répondeur sur le plan axial peut faire discuter l'introduction de MTX ou de SSZ.

Dans le rhumatisme psoriasique

- Le RCP de l'adalimumab ou de l'étanercept ne mentionne pas la nécessité de les associer au MTX, au LEF ou à la SSZ. Le golimumab peut être prescrit seul ou association avec le MTX. En revanche, le certolizumab et l'infliximab doivent être administrés en association au MTX, ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est inadapté ⁽¹⁻⁵⁾.
- Pour la Société Française de Rhumatologie (SFR), lors du passage à un anti-TNF dans les formes périphériques, il n'y a pas de preuve actuelle pour maintenir le MTX en association ⁽³¹⁾. Les dernières recommandations de l'EULAR laissent la liberté au prescripteur d'associer ou non l'anti-TNF avec un traitement de fond conventionnel (avec une préférence pour le MTX) ⁽³⁹⁾. Celles du GRAPPA insistent sur l'intérêt potentiel du MTX lors de la prescription d'infliximab pour améliorer le maintien sous ce traitement ⁽⁴⁰⁾. Enfin, celles de l'ACR n'incitent pas à la prescription de MTX, mais l'évoquent dans certaines situations : patient avec un psoriasis sévère, patient avec une réponse partielle au MTX, présence d'une uvéite, ou patients traités par un anticorps monoclonal, principalement l'infliximab et l'adalimumab pour tenter de diminuer le risque d'immunisation ⁽⁴¹⁾.
- Les données du registre CORRONA ont montré un taux de maintien identique des anti-TNF en monothérapie ou en association (principalement avec le MTX) ⁽⁴²⁾. Une étude récente confirme une réponse similaire de l'étanercept avec ou sans MTX ⁽⁴³⁾. Toutefois, plusieurs études suggèrent un bénéfice, dans le rhumatisme psoriasique, d'associer l'anti-TNF (principalement les anticorps monoclonaux) à un traitement de fond conventionnel ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. L'impact de cette association sur l'immunogénicité reste à déterminer. La tolérance de l'association est comparable à la monothérapie ⁽⁴⁴⁾.
- Dans le rhumatisme psoriasique, il semble intéressant de poursuivre le MTX, si celui-ci est bien toléré, et notamment en cas de prescription d'infliximab ou d'adalimumab.

Médicaments ciblés

- L'association d'un anti-TNF avec de l'anakinra ou de l'abatcept n'est pas recommandée dans le RCP des différents produits ⁽¹⁻⁵⁾. Les informations sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante d'anti-TNF avec d'autres biomédicaments ou inhibiteurs de JAK utilisés pour traiter les mêmes affections que les anti-TNF. L'administration concomitante d'anti-TNF avec ces autres traitements n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles.
- La SFR ⁽¹²⁾, l'EULAR ⁽¹³⁾ et l'ACR ⁽³³⁾ ne mentionnent pas la possibilité d'associer des anti-TNF à d'autres biomédicaments, ou à des inhibiteurs de JAK.
- Des infections graves (dose-dépendantes) ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'étanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'étanercept seul. De même, l'administration concomitante de l'abatcept et de l'étanercept au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves, et cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire. Les données sont plus rassurantes pour l'association d'un anti-TNF avec le rituximab. Ces différentes associations ont été résumées dans une publication récente ⁽⁴⁷⁾. Une étude plus récente a aussi évoqué un intérêt clinique de l'association certolizumab et bimékizumab, sans alerte en termes de tolérance ⁽⁴⁸⁾.

- Quelques observations d'association de tofacitinib avec des anti-TNF commencent à être rapportées, sans conclusion possible sur l'intérêt et la tolérance de cette association ⁽⁴⁹⁾.
- L'utilisation d'associations dans des indications non rhumatologiques a aussi été résumée dans la littérature ⁽⁵⁰⁾.
- L'association d'un anti-TNF avec un traitement de fond biologique ou avec un inhibiteur de JAK n'est pas recommandée à l'heure actuelle en raison du manque de données. Un risque d'immunosuppression supplémentaire ne peut être exclu. L'utilisation antérieure d'un traitement de fond biologique ou d'un inhibiteur de JAK ne contre-indique pas la prescription d'un anti-TNF. En pratique courante, l'anti-TNF sera débuté en respectant un délai correspondant à l'intervalle entre deux prises du dernier biomédicament ou inhibiteur de JAK administré au patient.

Autres médicaments

Azathioprine

- Le RCP de l'infliximab mentionne des cas de lymphomes T hépatospléniques, de survenue rare, chez des patients traités par des anti-TNF en association avec un traitement par azathioprine ou 6-mercaptopurine ⁽³⁾. La grande majorité des cas rapportés avec l'infliximab est survenue chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique et la plupart d'entre eux était des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin.
- A partir des données de l'assurance maladie française, l'analyse de 189 289 patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin a permis d'identifier un sur-risque de lymphome lors de l'association anti-TNF et thiopurine ⁽⁵¹⁾. On notera toutefois que chacune des molécules prescrites en monothérapie est aussi associée à un risque de lymphome, mais moindre que la combothérapie.
- L'inefficacité de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine sur la symptomatologie rhumatologique rend son utilisation discutable dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. On privilégiera les autres traitements de fond conventionnels.

En pratique :

- **Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'AINS, de corticoïdes et/ou de traitements de fond synthétiques avec les anti-TNF.**
- **La monothérapie par anti-TNF est possible en cas d'intolérance ou de contre-indication aux traitements de fond synthétiques. Toutefois, dans la polyarthrite rhumatoïde et à moindre degré dans le rhumatisme psoriasique, elle est associée à une moins bonne réponse clinique, à un maintien thérapeutique inférieur et un risque d'immunisation, surtout avec les anticorps monoclonaux anti-TNF.**
- **Dans la polyarthrite rhumatoïde, il est conseillé d'associer les anti-TNF à un traitement de fond conventionnel, principalement le méthotrexate.**
- **Il est, à ce jour, déconseillé d'associer les anti-TNF à un traitement ciblé biologique ou inhibiteur de JAK.**

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Enbrel® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Humira® .
3. Résumé des Caractéristiques du Produit Remicade® .
4. Résumé des Caractéristiques du Produit Simponi® .
5. Résumé des Caractéristiques du Produit Cimzia® .
6. Schenfeld J, Iles J, Trivedi M, Accortt NA. Dose relationship between oral glucocorticoids and tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalized infectious events among patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37:1075-82.
7. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Feb 7. pii: annrheumdis-2019-216653. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653. [Epub ahead of print]
8. Listing J, Kekow J, Manger B et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:415-21.
9. Bally M, Dendukuri N, Rich B et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2017;357:j1909.
10. Liew JW, Ward MM, Reveille JD et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug use is Associated with Incident Hypertension in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Sep 17. [Epub ahead of print]
11. Braun J, Baraliakos X, Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk - a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):285-88.
12. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86:135-50.
13. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan 22. pii: annrheumdis-2019-216655. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. [Epub ahead of print]
14. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1552-63.
15. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-81.
16. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ, British Society for Rheumatology Biologics R. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1786-94.
17. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37.
18. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2272-83.
19. Kameda H, Kanbe K, Sato E et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol.* 2011;38:1585-92.

20. Buckley F, Finckh A, Huizinga TW et al. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21:409-23.
21. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1037-44.
22. Kaeley GS, Evangelisto AM, Nishio MJ et al. Methotrexate Dosage Reduction Upon Adalimumab Initiation: Clinical and Ultrasonographic Outcomes from the Randomized Noninferiority MUSICA Trial. *J Rheumatol.* 2016;43:1480-9.
23. van Riel PL, Taggart AJ, Sany J et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1478-83.
24. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:805-11.
25. Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y et al. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1488-95.
26. Schaevebeke T, Truchetet ME, Kostine M et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:210-20.
27. Finckh A, Dehler S, Gabay C, SCQM Doctors. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:33-9.
28. De Stefano R, Frati E, Nargi F et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clin Rheumatol.* 2010;29:517-24.
29. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1856-62.
30. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:732-9.
31. Wendling D, Lukas C, Prati C et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2018;85:275-84.
32. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91.
33. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1599-1613.
34. Khanna Sharma S, Kadiyala V, Naidu G, Dhir V. A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:308-14.
35. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:419-21.
36. Martínez A, Plasencia-Rodriguez C, Pascual-Salcedo D et al. The Effect of Sulfasalazine and Methotrexate on the Immunogenicity of Infliximab and Adalimumab in Patients with Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 (suppl 10).
37. Ducourau E, Rispens T, Dernis E et al. Methotrexate reduces adalimumab immunogenicity in patients with spondyloarthritis: a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76 (suppl 2):335.

38. Jani M, Barton A, Warren RB et al. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:213-22.
39. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499-510.
40. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1060-71.
41. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:5-32.
42. Mease PJ, Collier DH, Saunders KC et al. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the Corrona registry. *RMD Open*. 2015;1(1):e000181.
43. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1112-24.
44. Kristensen LE, Gulfe A, Saxne T, Geborek P Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:364-9.
45. Fagerli KM, Lie E, Van der Heijde D et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:132-7.
46. Baranauskaite A, Raffayova H, Kungurov NV et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:541-8.
47. Boleto G, Kanagaratnam L, Drame M, Salmon JH. Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:35-42.
48. Glatt S, Taylor PC, McInnes IB et al. Efficacy and safety of bimekizumab as add-on therapy for rheumatoid arthritis in patients with inadequate response to certolizumab pegol: a proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1033-40.
49. Barroso NS, Miller EZ, Furst DE. A Case Series on Patients on Tofacitinib in Combination With a Biologic. *J Clin Rheumatol*. 2018;24:349-51.
50. Hirten RP, Iacucci M, Shah S et al. Combining Biologics in Inflammatory Bowel Disease and Other Immune Mediated Inflammatory Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1374-84.
51. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A 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;318:1679-86.

