

# Tratamiento combinado en la enfermedad inflamatoria intestinal: ¿aliado o enemigo?

José Guillermo Rodríguez-Chong<sup>1</sup>, Jaime Javier Cantú-Pompa<sup>1</sup>  
y Francisco Javier Bosques-Padilla<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Medicina del Tec de Monterrey, Campus Monterrey; <sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

## Resumen

La terapia de combinación con biológicos e inmunomoduladores supone un avance en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pero no está exenta de riesgos. Este esquema de manejo incrementa la frecuencia de infecciones oportunistas, especialmente de las virales, que pueden llegar a ser infecciones serias. Además, incrementa el riesgo de neoplasias, en especial de linfoma no Hodgkin y cáncer de piel no melanoma, lo que está en relación con el uso de inmunomoduladores. Su uso en el embarazo, aunque es seguro para la madre y el producto, en especial en el último trimestre, incrementa el riesgo de infecciones para el producto durante los primeros 9-12 meses de vida. La reducción de esta terapia puede considerarse en los pacientes que experimentan complicaciones del tratamiento o que tienen un perfil de alto riesgo para éstas y en los pacientes que alcanzan una remisión profunda. Se dispone de poca información sobre las nuevas terapias biológicas distintas a los bloqueantes del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); conforme se incorporen a la práctica clínica, se generará información que podría reivindicar el rol de la terapia de combinación en el tratamiento de la EII.

**Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal. Tratamiento. Terapia. Efecto adverso.

## Abstract

*Combination therapy with biological and immunomodulatory agents is an advance in the management of inflammatory bowel disease, but it also has its risks. This treatment scheme increases the frequency of opportunistic infections, especially viral ones, which can become serious infections. It also increases the risk of neoplasia, especially non-Hodgkin's lymphoma and non-melanoma skin cancer, which is normally*

---

### Correspondencia:

\*Francisco Bosques-Padilla  
Servicio de Gastroenterología  
Hospital Universitario «Dr. José E. González»  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Av. Madero y Gonzalitos, s/n  
Col. Mitras Centro  
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México  
E-mail: fbosques58@hotmail.com

---

*associated to the use of immunomodulators. Its use in pregnancy, although safe for the mother and the fetus, increases the risk of infections during the first 9-12 months of life. The reduction of this therapy can be considered in patients who experience complications of the treatment or with a profile of high risk, such as in the patients that reach a deep remission. Little information is available with new biological therapies different to tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers. When they will be incorporated into clinical practice, there will be information enough to vindicate the role of combination therapy in the treatment of inflammatory bowel disease. (IBD Rev. 2017;3:11-7)*

**Corresponding author:** Francisco Bosques-Padilla, [fbosques58@hotmail.com](mailto:fbosques58@hotmail.com)

**Key words:** Inflammatory bowel disease. Treatment. Therapy. Adverse effect.

## Introducción

En los últimos años, la terapia de la EII ha sufrido grandes avances al tener una mayor comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos y un mejor conocimiento de su historia natural<sup>1,2</sup>. Gracias al avance en el conocimiento del sistema inmune, se han podido desarrollar, y se siguen desarrollando, blancos farmacológicos específicos<sup>3</sup>. Ante esto, el manejo de la EII se enfrenta a un cambio de paradigma terapéutico, abandonando el enfoque tradicional de introducir gradualmente los fármacos menos tóxicos pero con una menor potencia, así como el uso repetido de ciclos de esteroides, y enfocándose de forma progresiva en favorecer la introducción temprana de la terapia con inmunomoduladores y la llamada terapia biológica<sup>4-6</sup>. Estas modificaciones surgen para evitar la progresión natural de la enfermedad, alcanzar un mejor control de los síntomas y lograr la remisión de la enfermedad. Sin embargo, con el uso de estas nuevas estrategias terapéuticas se han presentado dos vicisitudes: los efectos secundarios asociados con la inmunosupresión y el costo elevado, explicado por el considerable precio de estos fármacos, además del uso en forma prolongada<sup>7</sup>. Una situación ideal sería optimizar los beneficios terapéuticos y mitigar al máximo los efectos secundarios indeseables mediante el uso juicioso de las nuevas terapias, a la par de que se evitarían los costos por el sobretratamiento. En este trabajo se discuten las opciones en

desarrollo que buscan solucionar esta problemática y poder reducir la intensidad de la terapéutica en situaciones especiales o en aquellos pacientes que logran la remisión<sup>8,9</sup>.

Primero exponemos algunas consideraciones acerca de la terapia de combinación en el manejo de la EII y luego abordamos las complicaciones secundarias por la exposición a los inmunomoduladores y agentes biológicos, como el incremento en el riesgo de infecciones y neoplasias, así como algunas observaciones acerca del uso de estas terapias durante el embarazo. Posteriormente, se revisan cuestiones de farmacoeconomía con estos esquemas de manejo. Finalmente, se analizan aspectos prácticos de la reducción de la terapia en pacientes con características especiales y en remisión.

## Terapia de combinación

Se entiende por terapia de combinación en la EII el uso de fármacos inmunomoduladores con biológicos<sup>10</sup>. Los inmunomoduladores en forma aislada, 6-mercaptopurina, azatioprina (AZA) y metotrexato (MTX), se consideran relativamente poco efectivos para lograr la inducción de remisión o respuesta, aunque sí han demostrado su utilidad para mantener la respuesta o remisión<sup>11-13</sup>. Por otro lado, los fármacos biológicos han demostrado ser útiles tanto para inducir como para mantener la respuesta o remisión<sup>14-19</sup>. En la EII los blancos de

bloqueo son el TNF- $\alpha$ , las integrinas y las interleucinas (IL) 12 y 13.

Las primeras investigaciones de la terapia combinada no mostraron mejoría en las tasas de respuesta, quizás porque estos estudios clínicos no se diseñaron con ese objetivo<sup>10</sup>. Se debe tomar en cuenta que muchos de los pacientes que participaron en los estudios para comprobar la utilidad de los medicamentos biológicos en la EII habían presentado falla al manejo con inmunomoduladores.

Desde el inicio del uso de la terapia de combinación, aparecieron datos indirectos que sugerían beneficios a favor de esta estrategia de manejo. La combinación demostró generar una menor inmunogenicidad contra el infliximab (IFX), una respuesta clínica más prolongada y una menor tasa de reacciones adversas relacionadas con su infusión<sup>20,21</sup>.

El estudio SONIC se diseñó para evaluar si la terapia de combinación era clínicamente superior a la monoterapia en la enfermedad de Crohn (EC)<sup>22</sup>. El objetivo primario fue lograr una remisión clínica libre de esteroides a la semana 26, definida por un puntaje de severidad (CDAI [*Crohn's Disease Activity Index*]) menor de 150. La terapia de combinación demostró lograr el objetivo primario en el 56.8% de los pacientes, lo cual fue superior a la monoterapia con AZA (30.0%) o IFX (44.4%). Además, los pacientes en terapia de combinación mostraron de forma significativa menos efectos adversos que los pacientes con monoterapias. El estudio UC SUCCESS abordó la misma interrogante en la colitis ulcerativa y encontró resultados que confirmaron la superioridad de la terapia de combinación<sup>23</sup>.

Es importante resaltar que en ambos ensayos todos los grupos de estudio presentaron proporciones similares de infecciones serias, es decir, que la terapia en combinación no representó un riesgo de infección mayor al uso independiente de cada uno de los fármacos.

Se debe señalar que la información de que disponemos para otros fármacos biológicos, fuera de IFX, con la terapia de combinación es limitada<sup>10</sup>.

## Riesgo de infección

La inmunosupresión asociada con el uso de terapia en la EII predispone a un mayor riesgo de infecciones, que pueden ser adquiridas recientemente o bien puede tratarse de reactivaciones<sup>24</sup>. Se estima que las infecciones representan la segunda causa del incremento de la tasa de mortalidad en los pacientes con EII, y el riesgo es considerablemente mayor durante el primer año del diagnóstico<sup>25</sup>.

En relación con las infecciones oportunistas, debemos analizar la evidencia de forma cuidadosa. El riesgo de infección es una realidad, pero resulta difícil estimar la verdadera incidencia a causa de la calidad de la información reportada; además, en cada estudio la infección oportunista se define de manera distinta. Ante esto, la evidencia pareciera contradecirse. En general, se considera que el riesgo de cualquier infección relacionada con la terapia para la EII está en un rango del 0.5-30%. El trabajo de Toruner, et al.<sup>26</sup> encontró como factores de riesgo para adquirir infecciones oportunistas la terapia de combinación y la edad avanzada. En el mismo trabajo se reporta que los agentes implicados usualmente son los virus, principalmente herpes simple, herpes zoster y citomegalovirus. No obstante, las bacterias también son patógenos prevalentes, como *Escherichia coli*, las micobacterias y los estreptococos, así como los hongos (histoplasma y criptococo), aunque en menor cuantía. Sin embargo, en un metaanálisis reciente se ha concluido que no existe un mayor riesgo de infecciones serias con la terapia combinada<sup>27</sup>.

Es importante hacer énfasis en el incremento en la infección por *Clostridium difficile* en los pacientes con EII, lo cual es una preocupación

por la dificultad que representa el poder diferenciar entre una reactivación y la sospecha de infección, así como el incremento en la morbilidad (cirugía) y mortalidad en estos pacientes<sup>28,29</sup>.

## Riesgo de cáncer

La EII es una condición reconocida como un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasia, tanto cáncer de colón como neoplasias extraintestinales, lo que está en relación con las alteraciones relacionadas con la inflamación/autoinmunidad y la proliferación celular<sup>30</sup>. Así mismo, la inmunosupresión asociada con el tratamiento es otro factor que predispone para su aparición<sup>31</sup>. Bajo estos argumentos se han realizado análisis para estudiar el impacto del tratamiento en el incremento del riesgo de cáncer. La evidencia sugiere que la terapia bloqueante de la respuesta del TNF- $\alpha$  no incrementa el riesgo de cáncer de colón<sup>32</sup> ni de cáncer no colónico<sup>33</sup>. Los metaanálisis indican que el riesgo de linfoma bajo tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  en la EII arroja datos contradictorios; unos demuestran diferencia estadística<sup>34</sup> y otros no<sup>35</sup>. Probablemente esto esté relacionado con el método de selección de la población de estudio. Ante la incertidumbre de la evidencia, parece aconsejable tomar la postura como un riesgo potencial. Se debe precisar que hay resultados que proponen un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin y otras neoplasias con el tratamiento aislado con inmunomoduladores, en comparación con los pacientes con o sin tratamiento con IFX<sup>36,37</sup>. Se ha demostrado claramente que los pacientes con EII que son expuestos a tiopurinas presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel de tipo no melanoma (durante el tratamiento la tasa de riesgo fue de 5.9 y después de la exposición a tiopurinas, de 3.9) y trastornos linfoproliferativos (tasa de riesgo de 5.28 en pacientes en tratamiento con tiopurinas comparados con pacientes fueron expuestos a tiopurinas), incluyendo linfoma no Hodgkin.

Además, dos de las neoplasias que se deben resaltar son el linfoma de células T hepatoesplénico (LCTHE) y el cáncer de piel no melanoma, sobre todo en la terapia de combinación<sup>38</sup>. El LCTHE se presenta de forma agresiva y conlleva una alta mortalidad; los factores de riesgos descritos para su aparición son: pacientes de género masculino, jóvenes con edad menor a los 35 años y uso de inmunomoduladores por un lapso mayor a los dos años.

## Embarazo

Existe poca evidencia sobre el tratamiento de la EII durante el embarazo. Salvo el MTX, el resto de las terapias se consideran de bajo riesgo para la madre y el producto<sup>39</sup>. La experiencia con IFX durante el embarazo demuestra que no genera alteraciones teratógenicas, aunque se conoce que atraviesa la barrera placentaria, y parece que suspender el tratamiento durante el tercer trimestre del embarazo no afecta al producto<sup>40</sup>. En los hijos de madres con EII que durante el embarazo recibieron tratamiento con biológicos anti-TNF- $\alpha$  se recomienda evitar durante los primeros nueve meses de vida la vacunación con agentes vivos<sup>41</sup>. Así mismo, las tiopurinas han demostrado no tener riesgo materno, ni de teratogénesis, durante su uso en el embarazo<sup>42</sup>. La cohorte reportada más grande de pacientes embarazadas en tratamiento para la EII sitúa la terapia de combinación con un riesgo de infección aumentado durante los primeros 9-12 meses de vida, no así los tratamientos como monoterapia<sup>43</sup>.

## Aspectos económicos

Pocos son los análisis farmacoeconómicos que se han realizado en la actualidad. En el trabajo de Jackson, et al.<sup>44</sup>, realizado en Australia, se estima que el costo promedio de la atención en un paciente con EII es de \$6,645 de dólares australianos. La EC implica un costo mayor, de \$15,648, que la

colitis ulcerativa (CU), con un costo promedio de \$5,017, diferencia estadísticamente significativa. El costo de la atención anual de los pacientes con fármacos biológicos es en promedio de \$34,108, frente al costo de \$5,495 de aquéllos sin terapia biológica. Sin embargo, en un análisis de costo-utilidad muy reciente, la terapia con biológicos (IFX) se recomienda cuando ha fallado el tratamiento convencional en la EC<sup>45</sup>. Una revisión de la literatura sobre la farmacoeconomía de la terapia en la EII favoreció el uso de la terapia biológica para la inducción de remisión en la enfermedad con actividad severa, pero no para la fase de mantenimiento, y al momento de comparar los distintos fármacos biológicos el análisis realizado por estos autores no permitió dar una recomendación al respecto<sup>46</sup>.

## Reducción del tratamiento

La recomendación actual para la reducción de la terapia de combinación en la EII se basa en considerar a aquellos pacientes con un alto riesgo de experimentar complicaciones con el tratamiento, a aquéllos que desarrollen alguna complicación o a los pacientes en remisión profunda<sup>8,47</sup>.

El ensayo STORI<sup>48</sup> evaluó la suspensión de IFX en pacientes con EC en remisión estable y bajo un esquema de tratamiento combinado. Los pacientes elegibles requerían haber recibido al menos un año de terapia con IFX de manera esquematizada, junto con una dosis estable de inmunomoduladores, y haber cursado con remisión libre de esteroides por al menos seis meses. Hubo una tasa de recaída del 43.9% dentro del primer año y del 52.2% durante el segundo año o más después de la suspensión del IFX. En los pacientes con CU, las tasas de recaída fueron similares o ligeramente menores, oscilando entre el 14 y el 42% en los primeros 12 meses y entre el 25 y el 47% a los 24 meses<sup>49</sup>. La presencia de enfermedad subclínica activa (niveles elevados de biomarcadores o

lesiones endoscópicas), factores pronósticos asociados con un desenlace desfavorable (enfermedad extensa o edad temprana al momento del diagnóstico) o un episodio previo de la enfermedad que haya cursado con complicaciones se asocia con un riesgo mayor de recaída. Afortunadamente los autores de esta cohorte señalan que, ante el riesgo de presentar una exacerbación tras el cese de la terapia con biológicos, la reintroducción del tratamiento se acompaña de una respuesta favorable<sup>50</sup>. Ante este escenario, en aquellos pacientes que hayan descontinuado la terapia con anti-TNF, se recomienda un seguimiento estrecho con una evaluación regular de los biomarcadores (calprotectina fecal) que permita identificar de manera temprana una recaída y, por lo tanto, implementar una reintervención temprana.

Actualmente se buscan marcadores que indiquen que la remisión será duradera tras el cese de los biológicos<sup>8</sup>. Aunque se reconocen factores clínicos, de laboratorio y endoscópicos de riesgo o protección de recidencia tras el cese de la terapia, la evidencia actual es insuficiente para poder predecir de forma adecuada al paciente idóneo y ofrecerle la reducción de tratamiento<sup>51</sup>. Finalmente, la decisión deberá basarse en el contexto clínico del paciente, sopesando los riesgos y beneficios que nuestra decisión conlleva.

## Conclusiones

La terapia de combinación en el tratamiento de la EII supone riesgos, así como un incremento en los costos. La evidencia sugiere su utilidad para lograr una respuesta clínica. Pese a que la tasa de infecciones oportunistas en la EII está incrementada, la diferencia de infecciones serias es similar entre la terapia combinada y la monoterapia. Es un hecho que el tratamiento incrementa el riesgo de neoplasias, en especial, con el uso de la terapia de combinación y con el de inmunomoduladores. Si bien los

tratamientos han demostrado ser seguros durante el embarazo, la terapia de combinación incrementa el riesgo de infección para el producto durante el primer año de vida. Desafortunadamente aún no se pueden emitir recomendaciones acerca de la reducción o suspensión de la terapia y la decisión deberá basarse en el juicio clínico. Finalmente, la mayor parte de la evidencia actual en la terapia de combinación se basa en el uso conjunto de inmunomoduladores e inhibidores del TNF- $\alpha$ , y, como los nuevos biológicos, antiintegrinas y anti-IL-12-13, apenas se han introducido en el tratamiento de la EII, aún hay que explorar su papel en la terapia de combinación.

## Bibliografía

- Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(5):269-78.
- de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):13-27.
- Chan HC, Ng SC. Emerging biologics in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2017;52(2):141-50.
- Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1042-50.e2.
- Danese S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. *Gut*. 2012;61(6):918-32.
- Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1827-37.
- McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(3):223-40.
- Pariante B, Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(4):338-53.
- Palmela C, Torres J, Cravo M. New Trends in Inflammatory Bowel Disease. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2015;22:103-11.
- Sultan K, Berkowitz J, Khan S. Combination therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(2):103-13.
- Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD00048.
- Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD007560.
- Patel V, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006884.
- Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003574.
- Khanna R, Preiss JC, MacDonald JK, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD007572.
- Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD006893.
- MacDonald JK, McDonald JWD, MacDonald J. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD006097.
- Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD007571.
- Rosenfeld G, Parker CE, MacDonald JK, Bressler B. Etrolizumab for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD011661.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of Scheduled and Episodic Treatment Strategies of Infliximab in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2004;126(2):402-13.
- Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of Trough Serum Infliximab to Clinical Outcome After Scheduled Maintenance Treatment for Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(10):1248-54.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2).
- Kucharzik T, Maaser C. Infections and Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Viszeralmedizin*. 2014;30(5):326-32.
- Kassam Z, Belga S, Roifman I, et al. Inflammatory bowel disease cause-specific mortality: a primer for clinicians. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2483-92.
- Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929-36.
- Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B. Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):52.
- Ricciardi R, Ogilvie JW, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN. Epidemiology of clostridium difficile colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):40-5.
- Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):345-51.
- Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4794-801.
- Mason M, Siegel CA. Do Inflammatory Bowel Disease Therapies Cause Cancer? *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(6):1306-21.
- Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, et al. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):58-64.
- Chaparro M, Ramas M, Benítez JM, et al. Extracolonic Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Data from the GETECCU Eneida Registry. 2017. [Epub ahead of print].
- 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.
- Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse Events Associated With Common Therapy Regimens for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(10):2524-33.
- Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, et al. Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(7):735-44.
- Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of Lymphoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Azathioprine and 6-Mercaptopurine: a Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;13(5):847-58.e4.
- Dulai PS, Siegel CA. The Risk of Malignancy Associated with the Use of Biological Agents in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(3):525-41.
- Leung Y, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH. Management of the pregnant inflammatory bowel disease patient on antitumor necrosis factor therapy: State of the art and future directions. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(9):505-9.
- Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of Discontinuing Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy During Pregnancy on the Course of Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):318-21.
- Mahadevan U, McConnell, Ryan A, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):451-62.

42. Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, de Boer NKH, van der Woude CJ. Use of Thiopurines During Conception and Pregnancy Is Not Associated With Adverse Pregnancy Outcomes or Health of Infants at One Year in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017. [Epub ahead of print].
43. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. 865 PIANO: A 1000 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women With IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Gastroenterology*. 2017;142(5):S-149.
44. Jackson B, Con D, Ma R, Gorelik A, Liew D, De Cruz P. Health care costs associated with Australian tertiary inflammatory bowel disease care. *Scand J Gastroenterol*. 2017:1-16. [Epub ahead of print].
45. Rencz F, Gulacsi L, Pentek M, et al. Cost-utility of biological treatment sequences for luminal Crohn's disease in Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;1-10. [Epub ahead of print].
46. Huoponen S, Blom M. A systematic review of the cost-effectiveness of biologics for the treatment of inflammatory bowel diseases. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145087.
47. Papamichael K. Withdrawal of anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(16):4773.
48. Louis E, Mary J, Vernier-Massouille G, 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.
49. Fiorino G, Cortes PN, Ellul P, et al. Discontinuation of Infliximab in Patients With Ulcerative Colitis is Associated With Increased Risk of Relapse: A Multinational Retrospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;192(5):1355-9.
50. Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):632-47.
51. Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):391-405.