



## Conduite à tenir en cas de... Associations médicamenteuses

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'association d'un anti-TNF $\alpha$  à d'autres traitements couramment utilisés dans la PR ou les spondylarthropathies suscite de nombreuses questions concernant à la fois le maintien voire l'augmentation de l'efficacité du traitement anti-TNF $\alpha$  et d'éventuelles interactions médicamenteuses à l'origine de manifestations d'intolérance.

Les données issues des essais thérapeutiques ont abouti à la recommandation d'associer un anti-TNF $\alpha$  au méthotrexate dans la PR.

Dans des conditions pratiques, au moment où un traitement anti-TNF $\alpha$  est envisagé, d'autres situations peuvent être rencontrées telles que l'intolérance ou l'inefficacité préalables du méthotrexate chez un patient recevant un autre traitement de fond conventionnel. Les données publiées suggèrent que l'association d'un anti-TNF $\alpha$  à un traitement de fond conventionnel autre que le méthotrexate ne pose pas de problème de tolérance et permettent d'envisager une efficacité comparable.

D'autre part, en cas de réponse insuffisante à un traitement de fond préalable, dont le méthotrexate la question de l'utilité du maintien de ce traitement reste posée lors de l'initiation d'un anti-TNF $\alpha$ . Si, pour le méthotrexate, l'étude ADORE (1) retrouve une efficacité comparable sous étanercept, que le méthotrexate soit poursuivi ou non, aucune étude clinique ne permet aujourd'hui de répondre à cette question pour les autres traitements de fond conventionnels. En cas d'initiation de l'étanercept, l'arrêt du traitement de fond préalablement reçu, quel qu'il soit, est envisageable notamment si ce dernier pose des problèmes de tolérance. Une monothérapie est également envisageable pour les anticorps monoclonaux complètement humains et le certolizumab.

### Anti-TNF en monothérapie ou en association au méthotrexate

En cas de réponse insuffisante à un traitement de fond préalable, dont le méthotrexate, la question de l'utilité du maintien de ce traitement reste posée lors de l'initiation d'un anti-TNF $\alpha$ .

#### Dans la PR

Les RCP de l'infliximab et du golimumab n'envisagent pas d'autre option que leur association avec le méthotrexate. Les RCP de l'adalimumab et du certolizumab

recommandent leur association au méthotrexate, ces anti-TNF $\alpha$  pouvant cependant être administrés en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. Le RCP de l'éтанercept précise qu'il peut être prescrit seul ou en association au méthotrexate, un ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires étant reconnu dans les deux cas.

L'association méthotrexate-infliximab permet d'augmenter l'efficacité de ce dernier, avec notamment un allongement de la durée d'action des perfusions (2). Les données d'un registre britannique incluant 2711 patients suivis au moins 6 mois (dont 1204 sous infliximab en monothérapie et 128 sous association infliximab + méthotrexate) suggèrent pourtant que l'efficacité de l'infliximab utilisé en monothérapie n'est pas différente de celle de l'infliximab associé au méthotrexate (3).

L'association méthotrexate-étanercept, dans une première étude randomisée et contrôlée menée auprès de 686 patients atteints de PR non préalablement traités (60% des cas) par le méthotrexate ou traités avec ce traitement plus de 6 mois avant l'inclusion, s'est avérée être significativement plus efficace que chacun de ces traitements reçus en monothérapie, tant en ce qui concerne l'efficacité clinique que la capacité à retarder la progression structurale (4). Les données du registre de la BSR retrouvent de leur côté une amélioration clinique significativement plus importante lorsque l'éтанercept est associé au méthotrexate (n=250) par rapport à son utilisation en monothérapie (n=763) (3). Dans l'étude ADORE, randomisée et contrôlée, menée auprès de 315 patients présentant une réponse insuffisante au méthotrexate en monothérapie chez qui l'éтанercept a été initié, l'efficacité et la tolérance de l'éтанercept ont été comparables, que le méthotrexate ait été ou non poursuivi (1).

L'association méthotrexate-adalimumab s'est avérée, dans la PR de moins de 3 ans d'évolution et en l'absence de traitement préalable par le méthotrexate, plus efficace que l'adalimumab en monothérapie ou le méthotrexate seul, tant sur le plan clinique que structural (5). Les résultats d'une étude observationnelle réalisée en Norvège, chez des patients ayant une PR plus ancienne, démontrent également la supériorité de l'association adalimumab-méthotrexate par rapport à l'adalimumab en monothérapie, sur des paramètres cliniques et de qualité de vie (6).

Les essais cliniques réalisés avec le certolizumab n'ont pas comparé l'efficacité de la monothérapie versus l'association méthotrexate-certolizumab. L'efficacité du certolizumab a été démontrée contre le placebo en monothérapie (Fast4ward) (7) ou en association au méthotrexate (RAPID) (8, 9) avec un profil de tolérance peu différent des autres anti-TNF $\alpha$ .

L'association méthotrexate-golimumab est plus efficace que le golimumab en monothérapie chez des patients naïfs de méthotrexate (10). Par ailleurs, le golimumab est le seul anti-TNF $\alpha$  dont l'efficacité a été évaluée dans un essai randomisé contrôlé versus placebo chez des patients atteints de PR en échec ou intolérance à un anti-TNF $\alpha$ . L'association méthotrexate/ golimumab 50mg ou 100mg (n=153 pour chaque dose testée) est plus efficace sur les critères de réponse ACR20 (11).

**Dans les spondylarthropathies**

Dans la SA, l'association du méthotrexate à l'infliximab n'apporte pas de bénéfice supplémentaire (12). Les AMM de tous les anti-TNF $\alpha$  recommandent leur utilisation en monothérapie dans cette indication.

Dans le rhumatisme psoriasique, les anti-TNF $\alpha$  sont proposés en monothérapie. Cependant, l'association au méthotrexate peut être envisagée lorsque l'anti-TNF $\alpha$  n'est pas suffisamment efficace.

**Dans la maladie de Crohn**

Les anticorps monoclonaux (adalimumab et infliximab) sont les seuls anti-TNF $\alpha$  ayant l'AMM dans cette indication. La poursuite du traitement de fond conventionnel (azathioprine ou méthotrexate) reste débattue. L'association au méthotrexate réduit l'apparition d'anticorps dirigés contre l'infliximab lorsque ce dernier est administré à la demande (44% versus 73% dans le groupe sans traitement de fond associé ;  $p < 0,001$ ), anticorps qui sont associés à une moindre réponse à l'infliximab (13). L'association au méthotrexate peut donc être envisagée en cas d'échappement à l'anticorps monoclonal administrée à la demande car les possibilités thérapeutiques dans cette indication sont limitées.

Lorsque l'anti-TNF $\alpha$  est administré en continu, l'association avec un traitement de fond conventionnel ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire (voir fiche « Association d'un anti-TNF $\alpha$  à un autre traitement de fond conventionnel »).

**Dans le psoriasis**

Les anticorps monoclonaux (adalimumab et infliximab) sont proposés en monothérapie. Cependant, l'association au méthotrexate peut être envisagée lorsque l'anti-TNF $\alpha$  n'est pas suffisamment efficace.

**Données de pharmacocinétique****Dans la PR**

Il a été montré que l'association du méthotrexate à l'éтанercept ne modifiait pas ses concentrations sériques (14). La pharmacocinétique de l'éтанercept est identique dans la PR et la SA (15).

La pharmacocinétique de l'adalimumab est nettement modifiée en présence de méthotrexate avec une diminution de la clairance de la molécule atteignant 44% (16).

**Dans les spondylarthropathies et rhumatisme psoriasique**

La pharmacocinétique du golimumab a été étudiée à partir de 337 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Le méthotrexate n'était pas un facteur qui influençait la clairance de la molécule même si la concentration de golimumab était plus élevée chez les patients recevant du méthotrexate que ceux qui n'étaient traités que par golimumab (17).

**Dans la maladie de Crohn**

Comme pour le méthotrexate, l'association de l'infliximab à l'azathioprine réduit l'apparition des anticorps anti-infliximab (ATI) (13) (48% vs 73% dans le groupe infliximab à la demande).

**Dans le psoriasis**

La pharmacocinétique des anti-TNF $\alpha$  a été peu étudiée dans cette indication.

**Anticorps anti-anti-TNF : les HACA et HAHA**

Des anticorps humains anti-anticorps chimériques (HACA), qui sont dirigés contre la fraction murine de la molécule, apparaissent au cours du traitement par infliximab. Ces HACA appelés aussi anticorps anti-infliximab (ATI) sont susceptibles d'être d'une part, à l'origine d'une diminution progressive de l'efficacité du traitement au fil du temps, d'autre part d'être associés à la survenue de manifestations d'hypersensibilité. Ces phénomènes ont essentiellement été documentés lors du traitement de la maladie de Crohn par infliximab (18). L'association à un traitement par méthotrexate ou azathioprine diminue presque de moitié l'apparition de ces anticorps (13) lorsque l'infliximab est prescrit à la demande.

Des anticorps humains anti-anticorps humains (HAHA) ont été décrits chez des patients traités par des anticorps anti-TNF $\alpha$  complètement humains, comme l'adalimumab ou le golimumab. L'effet neutralisant de ces HAHA sur les anti-TNF $\alpha$  n'est pas encore bien connu. La clairance du golimumab est augmentée par la présence d'anticorps anti-golimumab chez des patients atteints de spondylarthropathies (17, 19). La maintenance thérapeutique des anticorps monoclonaux pourrait être limitée par ces anticorps.

**Association d'un anti-TNF $\alpha$  à un autre traitement de fond conventionnel****Dans la PR**

Ce type de situation pose la double question de l'efficacité du traitement anti-TNF $\alpha$  et de sa tolérance lorsqu'il est associé à un autre traitement de fond conventionnel que le méthotrexate. Cette situation survient en particulier en cas d'interruption préalable du méthotrexate pour intolérance ou lorsqu'il existe une contre-indication à sa prescription.

**L'infliximab** n'a pas été évalué en association à un traitement de fond conventionnel autre que le méthotrexate dans un essai contrôlé. Des études ouvertes suggèrent que l'association de l'infliximab au léflunomide ou à la ciclosporine A est efficace, sans majoration de la toxicité (20-23). Une étude rétrospective ayant inclus 225 patients, ne révèle pas de toxicité inattendue de l'infliximab en cas d'association au léflunomide ou à l'azathioprine (24). Les données du registre de la BSR, dans lequel 121 patients avec PR étaient traités par infliximab en association à un autre traitement de fond conventionnel que le méthotrexate (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, hydroxychloroquine, ciclosporine A, pénicillamine, sels d'or, minocycline) ne montrent pas d'intérêt à cette association par rapport à l'infliximab en monothérapie (3). Dans la maladie de Crohn, 22 cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des sujets avec un âge médian de 22 ans (12-40) traités par l'association azathioprine et infliximab (25). Cette complication même si elle est très rare justifie de bien évaluer le rapport bénéfice/risque de cette association dans les rhumatismes inflammatoires et de privilégier si possible d'autres associations ou d'autres agents biologiques.

**L'adalimumab** a été, dans une étude menée dans des conditions de pratique quotidienne, associé au méthotrexate ou à un autre traitement de fond (léflunomide, sulfasalazine, antimalarique) sans qu'il n'ait été démontré de différence d'efficacité ou de tolérance (26).

**L'étanercept**, dans une étude ouverte prospective menée chez des patients insuffisamment contrôlés par un traitement de fond conventionnel, a été associé à ce traitement de fond qui était poursuivi (sulfasalazine (n=50), l'hydroxychloroquine (n=50) ou des sels d'or IM (n=19), avec une amélioration significative de l'efficacité et une bonne tolérance (27). Les données du registre de la BSR dans lequel 245 patients étaient traités par l'étanercept en association à un autre traitement de fond conventionnel que le méthotrexate (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, hydroxychloroquine, ciclosporine A, pénicillamine, sels d'or, minocycline) retrouvent, avant ajustement, un taux de réponse EULAR et de rémission plus élevée que chez les patients traités par l'étanercept en monothérapie, cette différence n'étant cependant plus significative après ajustement (3).

L'association anti-TNF $\alpha$  avec le leflunomide (n=260) ou avec un autre de fond (n=116) a été comparée au méthotrexate (n=842) à partir des patients inclus dans le registre suisse. Il n'a pas été observé de différences entre les 3 groupes aussi bien en termes d'efficacité (clinique et radiologique) que de tolérance (28). L'association leflunomide anti-TNF $\alpha$  a été comparée à l'association anti-TNF $\alpha$  méthotrexate dans une étude randomisée incluant 120 patients avec une efficacité et une tolérance non statistiquement différente à 6 mois (29).

#### **Dans les spondylarthropathies**

Dans la SA, pas d'indication à associer un traitement de fond avec l'anti-TNF $\alpha$ . Dans le rhumatisme psoriasique n'ayant pas répondu à au moins un traitement de fond, la réponse thérapeutique n'est pas différente si l'anti-TNF $\alpha$  est administré concomitamment ou non à un traitement de fond conventionnel (30-33).

#### **Dans la maladie de Crohn**

La poursuite ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur associé à l'infliximab a été étudié dans une étude ouverte randomisée et contrôlée chez des 80 patients atteints de la maladie de Crohn. L'infliximab était initiée à 5 mg/kg associé au traitement de fond pendant au moins 6 mois avant que les patients soient randomisés en deux groupes : l'un poursuivant le traitement immunosuppresseur et l'autre l'arrêtant. Le critère de jugement était la proportion de patients pour laquelle les perfusions d'infliximab ont dû être rapprochées ou arrêtées.

À 2 ans, les pourcentages de patients répondant à ce critère étaient comparables dans les deux groupes (65% groupe arrêt, 55% groupe poursuite traitement de fond). Par contre, la CRP était plus élevée, et l'infliximabémie plus basse dans le groupe de patients qui avaient arrêtés leur traitement de fond ( $p < 0,05$ ). L'infliximabémie basse était corrélée à une CRP et un score d'activité clinique plus élevée (34).

### En termes de tolérance

Les données publiées ne montrent pas de toxicité accrue des anti-TNF $\alpha$  en cas d'association à un traitement de fond conventionnel autre que le méthotrexate (voir ci-dessus).

### Association d'un anti-TNF $\alpha$ à un anti-inflammatoire

Il n'existe aucune donnée publiée rapportant une intolérance accrue aux anti-TNF $\alpha$  en cas d'association à une corticothérapie orale ou un anti-inflammatoire non stéroïdien.

### Association d'un anti-TNF $\alpha$ aux autres biothérapies

#### Dans la PR

L'association de l'anakinra à un anti-TNF $\alpha$  est contre-indiquée en raison d'un risque accru de neutropénie et d'infection sévère (35). Le RCP précise que l'association de l'éta nercept et de l'anakinra n'est pas recommandée.

L'association de l'abatacept à un anti-TNF $\alpha$  est également contre-indiquée en raison d'un risque accru d'infections sévères (36, 37).

À partir des études cliniques internationales qui ont évalué l'efficacité du rituximab, sur les 2578 patients qui participé à la phase d'extension, 185 ont reçu un autre agent biologique qui était un anti-TNF $\alpha$  pour 158 d'entre eux. La grande majorité (90%) avait une déplétion lymphocytaire B lors de l'initiation de l'agent biologique. Le risque d'infection sévère sur une période de suivi d'au moins 1 an n'était pas plus élevé après l'initiation d'un nouvel agent biologique (5,49 événements/100 patients-année), qu'avant (6,99 événements /100 patients-année) (38).

#### Psoriasis et rhumatisme psoriasique

Dans une étude ouverte, 20 patients atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique ont été traités par l'association efalizumab (Raptiva® ; 1mg/kg/sem) et éta nercept (25 ou 50 mg/sem) ou infliximab (5 à 6 mg/kg) avec efficacité et une bonne tolérance (39). Cependant, des cas de leucoencéphalite multifocale progressive ont été décrits depuis avec l'efalizumab motivant la suspension de son AMM en 2009.

### Références

1. 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.
2. 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.
3. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, et al. 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.
4. 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.

5. 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.
6. Heiberg MS, Rodevand E, Mikkelsen K, *et al.* Adalimumab and methotrexate is more effective than adalimumab alone in patients with established rheumatoid arthritis: results from a 6-month longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1379-83.
7. 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.
8. Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr., *et al.* Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3319-29.
9. Smolen J, Landewe RB, Mease P, *et al.* Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797-804.
10. 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.
11. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, *et al.* Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210-21.
12. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, *et al.* Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:88-97.
13. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, *et al.* Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31.
14. Zhou H, Mayer PR, Wajdula J, *et al.* Unaltered etanercept pharmacokinetics with concurrent methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1235-43.
15. Zhou H, Buckwalter M, Boni J, *et al.* Population-based pharmacokinetics of the soluble TNF etanercept: a clinical study in 43 patients with ankylosing spondylitis compared with post hoc data from patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Therap* 2004;42:267-76.
16. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 2005;74:13-8.
17. Xu Z, Vu T, Lee H, *et al.* Population pharmacokinetics of golimumab, an anti-tumor necrosis factor-alpha human monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1056-70.
18. Baert F, Noman M, Vermeire S, *et al.* Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
19. Xu ZH, Lee H, Vu T, *et al.* Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. *Int J Clin Pharmacol Therap* 2010;48:596-607.
20. Godinho F, Godfrin B, El Mahou S, *et al.* Safety of leflunomide plus infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:328-30.
21. Hansen KE, Cush J, Singhal A, *et al.* The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:228-32.
22. Kiely PD, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:631-7.
23. Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y, *et al.* Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:822-5.
24. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, *et al.* Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006;33:865-9.
25. Ochenrider MG, Patterson DJ, Abouafia DM. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a young man with Crohn's disease: case report and literature review. *Clin Lymph Myeloma Leukemia* 2010;10:144-8.
26. 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.

27. O'Dell JR, Petersen K, Leff R, *et al.* Etanercept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:213-8.
28. Finckh A, Dehler S, Gabay C. 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.
29. 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.
30. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, *et al.* Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227-36.
31. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, *et al.* Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279-89.
32. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, *et al.* Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
33. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, *et al.* Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-86.
34. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, *et al.* Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-8.
35. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, *et al.* Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412-9.
36. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, *et al.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;69(Suppl 1):i2-29.
37. Kremer JM, Dougados M, Emery P, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-71.
38. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, *et al.* Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1894-7.
39. Hamilton TK. Treatment of psoriatic arthritis and recalcitrant skin disease with combination therapy. *J Drugs Dermatol* 2008;7:1089-93.