

# Opciones de tratamiento farmacológico actuales y futuras en la artritis psoriásica

Juan Carlos Torre Alonso

Unidad de Reumatología. Hospital Monte Naranco. Oviedo.

## Introducción

El concepto de artritis psoriásica (AP) como entidad clínica es reciente. A pesar de que las primeras publicaciones<sup>1</sup> que relacionan psoriasis y artritis data de inicios del siglo XIX, todavía en 1960 Hollander<sup>2</sup> publicó una clasificación de las enfermedades reumáticas en la que designó a la «artritis psoriásica» como una «atípica artritis reumatoide». Los numerosos artículos europeos que aparecen en esa época destacando algunos rasgos diferenciales como la sinovitis de las articulaciones interfalángicas distales, el carácter mutilante, la afección del esqueleto axial, la agregación familiar, la ausencia de nódulos o la seronegatividad, configuran la existencia de una artropatía asociada a la psoriasis y diferente de la artritis reumatoide<sup>3-6</sup>. A principios de la década de los setenta surge, impulsado por Moll y Wright, el concepto de espondiloartropatía, bajo cuya denominación se incluye, entre otras enfermedades, la artritis psoriásica<sup>7</sup>. Son precisamente Moll y Wright los que en 1973 acuñan la actual definición de la enfermedad: artritis inflamatoria seronegativa asociada a psoriasis.

La prevalencia de artritis psoriásica en los pacientes con psoriasis cutánea no está bien definida y oscila entre un 7 y un 49% en las diferentes series publicadas<sup>8-10</sup>.

Hoy día la artritis psoriásica se considera una artropatía pleomórfica que puede afectar a cualquier articulación y que incluye un conjunto de manifestaciones clínicas. La artritis psoriásica se puede presentar como una artropatía periférica, una artropatía axial o una combinación de ambas. La asimetría del daño articular, la afección de las articulaciones interfalángicas distales, la osteólisis en las pequeñas articulaciones de las manos y/o pies, así como su tendencia a la neoformación ósea (sin-desmófitos, periostitis, anquilosis) son rasgos peculiares y destacados de la enfermedad.

Recientes estudios de imagen han demostrado cambios iniciales en las entesis y en el edema en el tejido óseo subyacente, por lo que se ha postulado que las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad estarían ocasionadas por un proceso inflamatorio de las entesis que secundariamente provocaría una sinovitis inflamatoria<sup>11</sup>, frente a la sinovitis primaria que se produce en la artritis reumatoide. No obstante, esta hipótesis no es plenamente aceptada, ya que se han observado erosiones en regiones donde no se conoce la existencia de entesis y, además, se reconoce la existencia de una respuesta celular específica mediada por las células T CD8<sup>+</sup> en la sinovial psoriásica<sup>12</sup>.

Los estudios de seguimiento de la enfermedad son escasos y de corta duración, lo que inicialmente llevó a pensar que se trataba de una enfermedad benigna y con buen pronóstico. Sin embargo, hoy día se conoce que un número no despreciable de pacientes sufren una enfermedad agresiva y con importantes repercusiones funcionales<sup>13,14</sup>. Algunas características de la enfermedad, como su heterogeneidad, la evolución de unas formas a otras y la imbricación entre las mismas hacen difícil establecer un pronóstico. Así, las oligoartritis de buen pronóstico inicial, en ocasiones evolucionan a formas poliarticulares agresivas con un importante grado de incapacidad funcional. Se ha observado, por otra parte, que las lesiones radiológicas en algunos pacientes progresan a pesar de que el proceso inflamatorio y la sintomatología estén controlados. Un reciente trabajo<sup>15</sup> apunta la posibilidad de que algunos antígenos HLA sean marcadores pronóstico de la enfermedad. Así, los antígenos B27, B39 y DQw3 estarían asociados con la progresión de la enfermedad, mientras que el HLA-Dr7 tendría un carácter «protector». La posibilidad de contar, en el momento del diagnóstico, con marcadores de pronóstico abre la posibilidad de adecuar el tratamiento en función de éste.

## Tratamiento

La variable expresión clínica de la enfermedad, la evolución temporal de las diferentes manifestaciones y la coexistencia en la mayoría de los casos, de

Correspondencia: Dr. J.C. Torre Alonso.  
Unidad de Reumatología. Hospital Monte Naranco.

Manuscrito recibido el 15-10-2001 y aceptado el 15-11-2001.

*Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 382-386

lesiones cutáneas y osteoarticulares hacen que el tratamiento sea todo un reto para cualquier reumatólogo. Además, se han publicado pocos estudios controlados sobre la terapéutica de la AP<sup>16</sup>. Estos estudios, por otra parte, demuestran que la respuesta del grupo placebo en pacientes con artritis psoriásica puede alcanzar un 20-30% de los casos, aspecto que debemos tener presente a la hora de valorar los resultados de los ensayos abiertos.

Los objetivos del tratamiento farmacológico son aliviar el dolor, controlar la inflamación, prevenir deformidades y mantener la capacidad funcional.

#### *Tratamiento antiinflamatorio*

La mayoría de los pacientes son tratados con antiinflamatorios no esteroides (AINE), consiguiendo una respuesta favorable con alivio de los síntomas. La respuesta clínica, no obstante, no es homogénea en las diversas manifestaciones de la enfermedad. Los AINE son eficaces en el control de las manifestaciones clínicas de las formas axiales –sacroileitis y/o espondilitis–, así como en algunas oligosinovitis. Las entesitis periféricas, las dactilitis y las formas poliarticulares precisan, en la mayoría de los casos, de otras opciones terapéuticas para su control. La dosis, vía de administración y efectos secundarios son semejantes al resto de las sinovitis inflamatorias. Pueden, no obstante, tener efectos colaterales importantes. Además de su conocida toxicidad gastrointestinal, estos fármacos pueden motivar una exacerbación de la psoriasis al derivar los productos del ácido araquidónico hacia la vía de la lipooxigenasa, con el consiguiente incremento de leucotrienos, que pueden agravar las lesiones cutáneas. Los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2, celecoxib y rofecoxib, no han sido adecuadamente ensayados en la AP y queda por determinar su eficacia y sus potenciales efectos sobre la lesiones cutáneas.

Los corticoides se utilizan en el tratamiento de la AP, aunque no sin cierta controversia. Según nuestra experiencia estarían indicados a dosis bajas (5 mg de prednisona o dosis equivalentes) en las formas periféricas agresivas como tratamiento sintomático coadyuvante de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Los efectos secundarios de la terapia esteroide, especialmente a dosis altas, son considerables y pueden, además, provocar una exacerbación de las manifestaciones cutáneas al reducir la dosis<sup>17</sup>. Son los fármacos de elección por vía local en las entesitis, dactilitis y monoartritis rebeldes al tratamiento.

#### *Fármacos modificadores de la enfermedad*

Debemos tener presente que un 20-40% de los pacientes que sufren AP presenta una enfermedad destructiva que se acompaña de pérdida de su capacidad funcional, en relación con el proceso infla-

matorio<sup>18</sup>. Esto quiere decir que el tratamiento debe incluir fármacos que controlen eficazmente la inflamación para evitar el deterioro articular. Se debe tener presente, por otra parte, que estos pacientes tienen menos dolor en sus articulaciones inflamadas que los pacientes con artritis reumatoide<sup>19</sup>, lo que nos puede llevar a equívocos a la hora de plantear una terapéutica en los pacientes con artritis psoriásica.

Las sales de oro intramuscular (50 mg/semana) fueron evaluadas en un ensayo controlado y aleatorizado que incluyó a 82 pacientes durante 6 meses frente a sales de oro administradas por vía oral (6 mg/día) o placebo. Los resultados demuestran una mejoría significativa en el número de articulaciones tumefactas y en la velocidad de sedimentación globular en el grupo de pacientes tratados con oro intramuscular<sup>20</sup>. Un reciente estudio retrospectivo no ha podido demostrar que las sales de oro administradas por vía intramuscular eviten la progresión del daño radiológico<sup>21</sup>. Las sales de oro por vía oral no han acreditado ser eficaces en un estudio controlado con placebo<sup>22</sup>.

Los antipalúdicos, aunque no existe ningún estudio controlado sobre su eficacia en la AP, algunos autores<sup>23</sup> preconizan su utilización en las formas periféricas poco agresivas. Debemos tener en cuenta, no obstante, la posible exacerbación de las lesiones cutáneas, sobre todo con la cloroquina. Estos datos, no obstante, precisan confirmación en ensayos controlados.

El metotrexato, fármaco eficaz y efectivo en el control de las manifestaciones cutáneas en la enfermedad, se ha utilizado en el tratamiento de la artritis psoriásica desde el año 1964, cuando Black<sup>24</sup> publica un primer ensayo clínico controlado con placebo. Los resultados de este estudio realizado en 21 pacientes con alta dosis de metotrexato por vía intravenosa fueron esperanzadores. No obstante, la toxicidad es muy elevada y se recogen 2 muertes en el estudio. Con posterioridad se han realizado dos nuevos ensayos clínicos controlados con dosis bajas de metotrexato por vía oral. Wilkens et al<sup>25</sup>, en el año 1984, en un ensayo con 37 pacientes, obtuvieron una mejoría en los diferentes parámetros clínicos analizados. Ésta, sin embargo, sólo era estadísticamente significativa en la valoración global del médico. El estudio era de corta duración, 12 semanas. Zacharie et al<sup>26</sup>, también en un ensayo controlado de 12 meses de duración que realizaron con 28 pacientes, encontraron una mejoría significativa de los parámetros clínicos y de la velocidad de sedimentación.

Espinoza<sup>27</sup>, en un estudio retrospectivo con 40 pacientes halló una buena respuesta en el 95% de los mismos, con sólo dos abandonos por efectos secundarios (estomatitis y leucopenia). Las pruebas de función hepática estaban alteradas en 11 pacientes, aunque ninguno desarrolló cirrosis hepática.

En otro estudio retrospectivo realizaron en Toronto por Abu-Shakra<sup>28</sup> los autores concluyeron que, en términos de respuesta clínica o lesión articular, el metotrexato no evita, a largo plazo, la progresión de la enfermedad.

Según nuestra experiencia, se puede considerar al metotrexato FAME de elección en aquellos casos de artritis periférica que no responden a AINE. Las dosis son similares a las utilizadas en la artritis reumatoide, aunque se debe tener en cuenta que la respuesta se obtiene, en ocasiones, con dosis superiores a las habituales. Los efectos secundarios y la monitorización son similares a los conocidos en la enfermedad reumatoide.

La sulfasalazina es el fármaco con el que se han realizado más ensayos clínicos controlados en la artritis psoriásica. Todos demuestran el efecto beneficioso de la sulfasalazina frente al placebo a dosis de 3 g/día en la artritis psoriásica<sup>29-33</sup>. Aunque puede emplearse en los pacientes con formas axilares o periféricas, parece que estas últimas serían las que más se beneficiarían de su utilización. El inicio del tratamiento debe ser progresivo y la respuesta la mismo se aprecia en el curso de las primeras 4 semanas, aunque hasta la decimosexta semana no se obtiene la máxima eficacia.

La sulfasalazina es bien tolerada y, según los citados estudios, puede ser considerada como un fármaco seguro y eficaz en el control de la sinovitis periférica en pacientes con artritis psoriásica. La ausencia de claros efectos beneficiosos sobre las lesiones cutáneas, la dosificación y el tiempo de respuesta son una desventaja frente al metotrexato.

La ciclosporina se utilizó inicialmente en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad. No existen estudios controlados que demuestren el perfil de eficacia del fármaco en las manifestaciones articulares. No obstante, recientes ensayos clínicos sugieren que es un fármaco útil en el control de la sinovitis en el 60-100% de los pacientes<sup>34,35</sup>. En un estudio comparativo<sup>36</sup> entre ciclosporina y metotrexato no se apreciaron diferencias significativas en la mejoría que se obtiene en las manifestaciones cutáneas y articulares entre ambos grupos. Un reciente trabajo multicéntrico realizado en Italia<sup>37</sup> con 100 pacientes confirmó que la ciclosporina es bien tolerada y sugirió que es más eficaz que la terapia física o la salazopirina en la artritis psoriásica. Los efectos secundarios y la posible exacerbación de las manifestaciones cutáneas y articulares una vez suspendida limitan su uso. No obstante, es un fármaco que puede ser muy útil asociado al metotrexato en las formas agresivas y rebeldes en las que han fracasado otros FAME en monoterapia.

La azatropina, aunque ha demostrado cierta eficacia en la AP, tanto en las manifestaciones cutáneas como en las articulares, no existen datos suficientes que avalen su utilización.

El etretinato es un retinoide aromático utilizado en el tratamiento de la psoriasis. Un estudio controlado frente a flurbiprofeno no demostró su superioridad frente al mismo debido al elevado número de abandonos<sup>38</sup>. No obstante, distintos estudios abiertos ponen de manifiesto buena respuesta clínica al fármaco. Los efectos secundarios, muy frecuentes, y las recidivas después de la suspensión limitan su uso.

### *Nuevas estrategias terapéuticas*

Algunos pacientes con artritis psoriásica tienen una enfermedad agresiva y destructiva a pesar del tratamiento con FAME. El mejor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad ha dado paso a nuevas terapias que bloquean el proceso inflamatorio y, en consecuencia, el daño articular.

*Agentes anti-TNF- $\alpha$ .* El TNF- $\alpha$  es una citocina producida por los macrófagos y algunos sinoviocitos, pero también por queratinocitos e histiocitos cutáneos<sup>39</sup>. Por otra parte, se ha demostrado recientemente la presencia de ARNm de TNF- $\alpha$  en las entesis, la sinovial, el intestino, la piel psoriásica y las articulaciones sacroilíacas de pacientes con espondiloartropatías<sup>40,41</sup>. Estos hallazgos avalan la utilización racional de agentes anti-TNF en el tratamiento de la artritis psoriásica. Dos diferentes terapias anti-TNF han sido desarrolladas: infliximab y etanercept. Ambos fármacos han sido utilizados con éxito en el tratamiento de la artritis reumatoide. Recientes publicaciones avalan su posible papel como arsenal terapéutico en la artritis psoriásica.

*Etanercept.* Mease et al<sup>42</sup> han publicado el único estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de anti-TNF en artritis psoriásica. El objetivo era evaluar al eficacia y seguridad de etanercept subcutáneo a dosis 25 mg/dos veces a la semana frente a placebo en 60 pacientes diagnosticados de artritis psoriásica refractaria a tratamiento con FAME. Todos los enfermos tenían una enfermedad activa (> 3 articulaciones tumefactas y/o > 3 articulaciones dolorosas) y la duración media de la misma era de 11,5 años. Los pacientes en tratamiento con metotrexato eran aleatoria y equitativamente distribuidos en los 2 grupos. La eficacia se valoró a través del PsARC (*psoriatic arthritis response criteria*) adaptado de Clegg<sup>30</sup>, el ACR 20, 50, 70 y el PASI (*psoriasis area and severity index*). A los 3 meses de tratamiento el 87% de los pacientes con etanercept cumplía criterios de respuesta acordes a PsARC, frente al 23% del grupo placebo. En la mayoría de los pacientes la respuesta era rápida. Al final del estudio, 4 pacientes no tenían ninguna articulación dolorosa y siete no tenían ninguna articulación tumefacta. La mitad de los pacientes tratados con etanercept cumplía criterios de respuesta

ACR 50 a las 12 semanas, frente al 3% del grupo placebo. La mejoría cutánea también fue estadísticamente significativa en el grupo tratado con anti-TNF. Etanercept fue bien tolerado y con escasos efectos secundarios (inflamación en el lugar de la inyección, cefaleas, etc.) observados en el 20% de los pacientes. Ningún enfermo del grupo de etanercept abandonó el tratamiento, frente a cuatro del grupo placebo.

La extensión del estudio, realizado de forma abierta durante un año, confirma la mejoría de los índices articulares, lo que conlleva que algunos pacientes hayan disminuido o suprimido el tratamiento con esteroides y/o metotrexato.

Yazici et al<sup>43</sup> han publicado recientemente un estudio abierto con 10 pacientes diagnosticados de artritis psoriásica. Todos tenían una enfermedad poliarticular activa (media de 6 articulaciones inflamadas) y refractaria a diferentes FAME. La dosis recibida era la habitual, 25 mg de etanercept subcutáneo dos veces por semana. A los 3 meses, 5 pacientes no tenían artritis y cuatro sólo recibían tratamiento con etanercept para el control de su enfermedad. A los 12 meses únicamente 2 pacientes habían suspendido el tratamiento, uno por osteomielitis y el otro por ineficacia. Los restantes pacientes mantenían el tratamiento y persistía en ellos la buena respuesta clínica. Las lesiones cutáneas habían remitido en tres de los 4 pacientes que las presentaban.

**Infliximab.** También fue evaluado en la artritis psoriásica. Van den Bosch et al<sup>44</sup> han evaluado la eficacia y seguridad de 3 infusiones de infliximab en un estudio abierto en 21 pacientes diagnosticados de espondiloartropatía. Nueve de ellos tenían una artritis psoriásica. Todos presentaban una enfermedad de larga evolución, resistente al tratamiento y activa (definida como sinovitis, dactilitis, tendinitis o dolor inflamatorio en el raquis). Las 3 infusiones de infliximab (5 mg/kg/día) se realizaron en las semanas 0,2 y 6. Todas las variables estudiadas (actividad global y valoración periférica, axial y cutánea) mejoraron de forma estadísticamente significativa al tercer día de tratamiento, manteniéndose esta mejoría 6 semanas después de la última infusión. No se recogieron efectos adversos mayores que ocasionasen interrupción del tratamiento. Estos mismos autores<sup>45</sup> evaluaron la respuesta sinovial después de las 3 infusiones. El análisis a las 12 semanas demostró una disminución de neutrófilos, macrófagos y sinoviocitos, así como una menor expresión de VCAM-1 y de la vascularización sinovial. Estos datos sugieren que la mejoría clínica se acompaña de una disminución del proceso inflamatorio en la sinovial.

Antoni et al<sup>46</sup> comunicaron en los congresos EULAR 2000 y ACR 2000 los resultados de un estudio en 10 pacientes con artritis psoriásica grave. Todos los

pacientes fueron sometidos a tratamiento con infliximab, 5 mg/kg, en 3 infusiones. Los pacientes tenían una enfermedad poliarticular clínica y serológicamente activa que era refractaria a diferentes FAME. En la semana 10 todos los pacientes presentaban una respuesta ACR 50 y siete de ellos cumplían criterios de ACR 70. La mejoría en el número de articulaciones dolorosas y tumefactas era del 93 y del 90%, respectivamente. La mejoría de la PCR y velocidad de sedimentación globular era del 90 y el 83%, respectivamente. Los resultados del estudio de imagen con resonancia magnética sugerían que el proceso inflamatorio había disminuido.

Estos resultados sugieren un papel primordial del TNF- $\alpha$  en la patogenia y en las manifestaciones clínicas de la artritis psoriásica. Los agentes bloqueadores del TNF- $\alpha$ , según estos estudios, pueden ser considerados como fármacos eficaces en el control del proceso inflamatorio, rápidos en la disminución de la sintomatología y con escasos efectos secundarios, a corto plazo al menos. Todo esto nos sugiere que pueden ser una buena opción terapéutica en aquellos pacientes con una enfermedad agresiva y rebelde a diferentes FAME. No obstante, dado el coste de estos fármacos, los posibles efectos secundarios a largo plazo y la aparición de tuberculosis en los pacientes tratados con anti-TNF- $\alpha$ , creemos que la inclusión de enfermos se debe realizar bajo estrictos criterios. Son necesarios nuevos estudios que determinen la dosis óptima, el intervalo interdosis y la capacidad de estos fármacos para evitar la progresión del daño articular.

## Bibliografía

1. Alibert JL. Précise theorique et pratique sur les maladies de la peau. París: Caille et Ravier, 1818.
2. Hollander JL. Introduction to arthritis and the reumatic disease. En: Hollander JL, editor. Arthritis and allied condition. A textbook of rheumatology (6.ª ed.). Londres: Kimpton, 1960; 20-21.
3. Baker H, Golding DN, Thompson M. Psoriasis and arthritis. Ann Intern Med 1963; 58: 909-925.
4. Baker H. Epidemiological aspects of psoriasis and arthritis. Br J Dermatol 1966; 78: 249-261.
5. Wright V. Psoriasis and arthritis. Ann Rheum Dis 1956; 15: 348-356.
6. Jajic I. Radiological changes in sacroiliac joints and spine of patients with arthritis and psoriasis. Ann Rheum Dis 1968; 27: 1-6.
7. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheumatism 1973; 3: 55-78.
8. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Torrella M, Vignone L, Riccio A et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. Br J Rheumatol 1984; 23: 246-250.
9. O'Neill TO, Silman AJ. Psoriatic arthritis: historical background and epidemiology. Baillieres Clin Rheumatol 1994; 8: 245-261.
10. Winchester R. Psoriatic arthritis. Dermatol Clin 1995; 13: 779-792.
11. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years old. Arthritis Rheum 1999; 42: 1080-1086.



12. Tassioulas I, Duncan SR, Centola M, Theofilo-Poulos AN, Boumpas DT. Clonal characteristics on T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 1999; 60: 479-491.
13. Torre-Alonso JC, Rodríguez-Pérez A, Arribas-Castrillo JM, Ballina García J, Riestra Noriega JL, López Larrea et al. Psoriatic arthritis (PA): a clinical immunologic and radiological study. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 245-250.
14. Gladman DD, Shuckm R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis – clinical and laboratory analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62: 127-141.
15. Gladman DD, Farewell VT, Kopciuk K, Cook RJ. HLA antigens and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 730-733.
16. Lience E. Tratamiento de la artritis psoriásica. *Rev Esp Reumatol* 1997; 24: 374-378.
17. Kay L, Walker D. Therapy for psoriatic arthritis: sometimes a conflict for psoriasis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 234-235.
18. Gladman DD, Farewell VT. Progresion in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol* 1999; 26: 2409-2413.
19. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe H. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1115-1119.
20. Palit J, Hill J, Capell HA, Carey J, Daunt SO, Cawley MI et al. A multi-centre doubleblind comparison of auranofin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients with psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 280-283.
21. Mader R, Gladman DD, Long J, Gough J, Farewell VT. Injectable gold for the treatment of psoriatic arthritis (PsA) – long-term follow up. *Clin Invest Med* 1995; 18: 139-143.
22. Carette S, Calin A, McCafferty JP, Wallin BA and the Auranofin Cooperative Group. A double-blind placebo-controlled study of auranofin in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 158-165.
23. Kamer GM, Sotter NA, Gibson TJ, Schur PH. Psoriatic arthritis: a clinical, immunological and HLA study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 9: 75-97.
24. Black RL, O'Brien WM, Van Scott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JK. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. Double blind study on 21 patients. *JAMA* 1964; 189: 743-747.
25. Wilkens RF, Williams J, Ward JR, Eger MJ, Reading JG, Clements PJ et al. Randomized double blind placebo-controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 376-381.
26. Zacharias H, Zacharias E. Methotrexate treatment of psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol* 1987; 67: 270-273.
27. Espinoza LR, Zakraoni L, Espinoza CG, Gutiérrez F, Jara JL, Silveira LH et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects of methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1992; 19: 872-877.
28. Abu-Shakra M, Gladman D, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT et al. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiologic outcome. *J Rheumatol* 1995; 22: 241-245.
29. Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E et al. Sulphasalazine in the treatment of spondyloarthritis and randomized, multicenter double-blind placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618-627.
30. Clegg DO, Reda DJ, Mejías E, Cannon GW, Weirman MH, Taylor T et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2013-2020.
31. Rahman P, Gladman DD, Zhou Y, Cook RJ. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience. *J Rheumatol* 1998; 25: 1957-1961.
32. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Liote F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multi-centre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 664-668.
33. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Vorhess JJ et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995; 22: 894-898.
34. Steinsson K, Jonsdóttir I, Valdimarsson H. Cyclosporin A in psoriatic arthritis: an open study. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 603-606.
35. Piroo MH, Cash JM. Treatment of refractory psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 129-149.
36. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zappini A. Comparison of cyclosporin A and Methotrexate in treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 589-593.
37. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2274-2282.
38. Klinkhoff AV, Gertner E, Chalmers A, Gladman DD, Stewart WD, Schachater GD et al. Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 789-791.
39. Starcher B. Role of tumor necrosis factor alpha receptors in ultraviolet-induced skin tumours. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1140-1147.
40. Partsch G, Steiner G, Lfeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS et al. Highly increased levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and other pro-inflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997; 24: 518-523.
41. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joints biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.
42. Mease P, Goffe B, Metz J, Vanderstoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390.
43. Yazici Y, Erkan D, Lockshin MD. Etanercept in the treatment of severe resistant psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (Supl 9): 379.
44. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of 3 infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis. An open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 428-433.
45. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C et al. Immunomodulatory effects of anti-tumour necrosis factor alpha therapy in synovium in spondyloarthritis: histologic findings in 8 patients from an open label pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 186-195.
46. Antoni C, Dechant C, Lorenz H, Olgivie A, Kalden-Nemeth D, Kalden J. Successful treatment of severe psoriatic arthritis with infliximab. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (Supl. 9): 371.