

Justificación del uso de terapias anti-TNF- α en espondiloartropatías

Juan de Dios Cañete Crespillo

Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. ICAL. Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción

Las terapias anti-TNF- α están demostrando una gran eficacia en el tratamiento de las espondiloartropatías. Ciertamente, estas terapias son eficaces en todas las manifestaciones características de las espondiloartropatías, y de ello se deduce que el TNF- α debe desempeñar un importante papel en la patogenia de este grupo de enfermedades. Sin embargo, no disponemos de evidencias científicas del papel patogénico del TNF- α en las espondiloartropatías comparables a las que existen respecto a la artritis reumatoide (AR). En este artículo intentaremos revisar brevemente los fundamentos que apoyan el tratamiento de las espondiloartropatías con terapias anti-TNF- α .

Como se ha expuesto previamente, las espondiloartropatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades relacionadas entre sí por sus características clínicas, radiológicas e inmunogenéticas. Globalmente tienen una prevalencia que oscila entre el 0,2 y el 1%, aunque en las clínicas de inicio reciente pueden tener una incidencia similar a la AR. Su tratamiento ha sido ampliamente revisado por los ponentes que nos han precedido, y lo único que nos interesa destacar ahora es que hasta un 30% de los pacientes con espondiloartropatías son refractarios a los tratamientos disponibles. Estos pacientes sufren una enfermedad persistente con rigidez axial y destrucción articular, y desarrollan una gran discapacidad funcional. La mayor incidencia de las espondiloartropatías en personas mayores, su importante prevalencia y la ausencia de tratamientos óptimos, condicionan que estas enfermedades tengan una gran repercusión económica y social, y que se busquen nuevas terapias que prevengan o palien sus consecuencias. La terapia anti-TNF- α puede satisfacer estas necesidades¹.

¿Cómo demostrar que el TNF- α es relevante en la patogenia de las espondiloartropatías?

Como describen Feldman et al², el hallazgo de que la concentración de una citocina está elevada en una enfermedad es sólo el inicio de un largo y difícil camino hasta demostrar que dicha citocina tiene un papel relevante en esta enfermedad. Este camino es, en esencia, el que se ha recorrido para demostrar que el TNF- α es un mediador importante en la patogenia de la AR. Se han creado ratones transgénicos para el gen TNF- α humano, que expresan dicho gen de forma constitucional y desarrollan una poliartritis erosiva parecida a la AR; la artritis se resuelve administrando anticuerpos anti-TNF- α . Por otra parte, ratones en los que se ha alterado el gen TNF- α para que no se exprese (*knockout*) no desarrollan artritis inducida por colágeno. Por tanto, la expresión desmesurada de TNF- α produce en animales un síndrome similar a la AR². El modelo animal de espondiloartropatía más genuino es el de las ratas transgénicas para los genes HLA-B27 y β 2m humanos, pero hasta el momento no se han realizado estudios en este modelo sobre la expresión de TNF- α ni sobre el efecto de la terapia anti-TNF- α en las manifestaciones de la enfermedad.

Los estudios en humanos para demostrar la relevancia de una citocina en la patogenia de una enfermedad pueden analizar la susceptibilidad genética asociada con el polimorfismo de dicha citocina, ya que mutaciones en la zona promotora del gen de la citocina pueden traducirse en el aumento o disminución de la expresión de ésta, con las consecuencias patológicas que de ello pudiera derivarse. En un artículo reciente, Rudwaleit et al³ analizaron la producción de TNF- α por células T de sangre periférica en relación con el polimorfismo del gen TNF- α y encontraron que un polimorfismo de la región promotora de dicho gen, -308A (TNF2), en el que una guanina (G) ha sido sustituida por una adenina (A), se asocia a una mayor producción de TNF- α en pacientes con espondilitis anquilosantes (EA) HLA-B27+, pero también en controles HLA-B27+. Puesto que otros autores encuentran también que las células T de sangre periférica de pacientes con espondiloartropatías presentan hiposecreción de TNF- α ⁴, este polimorfismo podría ser protector. Sin embargo, el estudio está compuesto por pocos

Correspondencia: Dr. J.D. Cañete Crespillo.
Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. ICAL.
Hospital Clínic de Barcelona.
Villaruel, 170. 08036 Barcelona.

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

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 395-399

casos y, como advierten los propios autores, la producción de TNF- α depende también de otros factores distintos de los genéticos. Otros autores han encontrado una mayor prevalencia del polimorfismo del promotor del gen TNF- α -238A en los pacientes con EA HLA-B27 negativos (Torre Alonso, comunicación personal). Aunque se necesitan más estudios para aclarar el papel patogénico del polimorfismo de los genes de citocinas en las espondiloartropatías.

Otra manera de constatar la relación patogénica entre aumento de la expresión de TNF- α y espondiloartropatía es estudiar la expresión diferencial del TNF- α en tejidos patológicos respecto a los sanos o controles sin enfermedad. Como describiremos con detalle más adelante, se ha detectado TNF- α en tejidos y líquido sinovial de pacientes con espondiloartropatía.

Por último, no se han realizado cultivos de tejidos patológicos de pacientes con espondiloartropatía para analizar si continúan produciendo TNF- α y convertirse así en modelos *in vitro* de dichas enfermedades, susceptibles de ser utilizados para ensayos terapéuticos experimentales.

Acciones del TNF- α

A pesar de que la bioactividad del TNF- α se detectó en la década de los setenta, el conocimiento de sus efectos fisiológicos es todavía hoy día incompleto. Muchos de los experimentos con el TNF- α , de los que se han deducido sus acciones, se han realizado *in vitro* y a dosis suprafisiológicas y, por tanto, es posible que no sean un fiel reflejo de la situación *in vivo*.

La fuente más abundante de TNF- α son las células de la estirpe monocito-macrófago. Cualquier estímulo químico, físico o biológico puede inducir su producción y secreción. *In vivo*, el TNF- α es la primera citocina proinflamatoria que se detecta en sangre tras un estímulo lesivo, actuando como una señal de alarma y coordinando la respuesta de otras citocinas al daño tisular. La inducción por TNF- α de múltiples quimiocinas y moléculas de adhesión es fundamental para digerir la respuesta inmunoinflamatoria celular hasta el lugar de la lesión⁵.

En la articulación reumatoide, el TNF- α es también responsable de la liberación de otros mediadores proinflamatorios y de la producción y activación de metalproteasas, que participan en la inflamación y destrucción articular. A pesar de que la sinovitis reumatoide se caracteriza por tener una compleja red de citocinas, entre las que hay mucha redundancia de acciones, se ha conseguido definir el TNF- α como una citocina esencial en la regulación de la respuesta inmunoinflamatoria, ya que induce la producción de IL-1, IL-6 y GM-CSF, citocinas que están en la base de la respuesta inflamatoria. La demostración en cultivos de sinovial reumatoide

de que la inhibición del TNF- α inhibía otras citocinas, incluyendo IL-1, fue el fundamento de la aplicación de la terapia anti-TNF- α en la AR⁶.

Aunque el TNF- α induce una activación del sistema inmunológico en situaciones agudas, se ha demostrado que la exposición prolongada de las células T a un exceso de TNF- α produce un efecto inmunodepresivo sobre dichas células⁵. Este fenómeno podría explicar el hallazgo de que las células T de la sinovitis reumatoide son deficientes en la producción de citocinas (IFN, IL-2, IL-4)⁶. Este hecho también es importante para comprender ciertos aspectos de la patogenia de las espondiloartropatías.

Debido a su papel fundamental en los procesos inflamatorios e inmunológicos, no es de extrañar que la sobreexpresión del TNF- α se asocie a múltiples enfermedades bacterianas (meningitis, tuberculosis), virales (sida avanzado, meningitis), parasíticas (Malaria por *P. vivax*, toxoplasmosis), autoinmunes (AR, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, diabetes), shock séptico, fibrosis pulmonar, osteomielitis crónica, leucemia linfocítica crónica, etc. y la enumeración es tan sólo sucinta⁵.

Posibles implicaciones del TNF- α en la patogenia de las espondiloartropatías

A continuación apuntamos brevemente algunas hipótesis y hallazgos patogénicos de las espondiloartropatías para perfilar el papel patogénico que podría desempeñar el TNF- α . Recientemente, McGonagle et al⁷ han propuesto un método patogénico de las espondiloartropatías en que sitúan la entesitis/osteítis como la lesión original, y contemplan la sinovitis como secundaria a la entesitis. Proponen estos autores que la activación inmunitaria en las espondiloartropatías requiere dos acontecimientos: el primero sería la presentación de un péptido artrítico, unido a una molécula HLA-B27, a una célula T CD8⁺; el segundo sería una señal coestimuladora proveniente del microambiente. Argumentan que esta teoría se ha conseguido demostrar en modelos animales parecidos a la EA administrando antígeno cartilaginoso (péptido artrítico) con adyuvante (señal coestimuladora). Los acontecimientos que tendrían lugar en la entesis y tejidos adyacentes (microambiente) incluirían estrés biomecánico, microtraumas (liberación de contenido celular y citocinas proinflamatorias [IL-1, TNF- α]) y adyuvante microbiano (*heat shock protein* [HSP] y ADN). Estos elementos podrían actuar de forma sinérgica a través de factores de transcripción comunes (NF- κ B) y conducirían a la rotura de la tolerancia inmunológica. La convergencia de factores bioquímicos y bacterianos en los lugares de afectación típicos de la EA puede aportar una posible explicación para la entesitis, osteítis, autoinmunidad, predilección por las articulaciones

grandes que soportan peso y la afección extraesquelética de la enfermedad⁷. Un estudio reciente apoyaría esta teoría al demostrar que en la médula ósea adyacente a la entesitis de los pacientes con espondiloartropatía existe un infiltrado de células T con predominio de CD8⁺. Este hallazgo apoya que las células T CD8⁺ son importantes en la osteítis/entesitis de las espondiloartropatías⁸. McGonagle et al⁷ proponen que la mejoría que experimentan los pacientes con EA tras la terapia anti-TNF- α podría deberse a que se inhibe el TNF- α , que es la citocina principal de la vía NF-kB. Según estos autores, el TNF- α tendría un papel fundamental en la patogenia de la EA, actuando como señal coestimuladora necesaria para la activación y el mantenimiento de la respuesta inmunoinflamatoria.

Otro aspecto estudiado de la patogenia de las espondiloartropatías es el equilibrio de citocinas Th1/Th2, puesto que un exceso de uno u otro tipo de citocinas podría tener consecuencias patogénicas y terapéuticas. Se sabe que la respuesta inmunológica inducida por un antígeno puede dar lugar a dos tipos funcionales de células T que se caracterizan por el patrón de citocinas que producen. En función del tipo y concentración del antígeno y de las citocinas que abundan en el medio se pueden generar células Th1 o Th2. Si están presentes las citocinas IL-18, IL-12 o IL-15 se producen células Th1 que secretan IFN γ e IL-1 y están implicadas en la respuesta inmunológica dirigida por células; si en el medio predomina IL-4 se diferenciarán en células Th2 que secretan IL-4, IL-5 e IL-10 y dirigen las reacciones de inmunidad humoral. Una sobreexpresión de citocinas Th1 puede conducir a enfermedades autoinmunes, mientras un exceso de respuesta Th2 produciría reacciones alérgicas⁹.

Existen diversos estudios que han analizado el patrón de citocinas derivadas de células T en pacientes con espondiloartropatías: en el tejido sinovial^{10,11}, sangre periférica^{3,4} o intestino¹². Todos ellos coinciden en que los valores de expresión de IFN γ son inferiores a las espondiloartropatías respecto a la AR. Diversos estudios también han demostrado que las células Th1 de sangre periférica de los pacientes con espondiloartropatía activa secretan concentraciones bajas de TNF- α , en comparación con controles. Dos estudios han demostrado que estos pacientes normalizan la producción de IFN γ y TNF- α por células Th1 tras ser tratados eficazmente con terapia anti-TNF- α ^{12,13}. Esto significaría que en las espondiloartropatías existe un déficit de citocinas Th1 que se restablece mediante la inhibición del TNF- α . La hiporreactividad de las células Th1 en las espondiloartropatías sería, de acuerdo con estos resultados, una consecuencia de los efectos mantenidos de altas concentraciones de TNF- α durante la actividad de la enfermedad, lo que apoyaría de forma indirecta que el TNF- α es un mediador fundamental en la patogenia de las espondiloartropatías.

Argumentos a favor de un papel del TNF- α en la patogenia de las espondiloartropatías

Braun et al¹⁴ detectaron expresión de ARNm y proteína de TNF- α en las articulaciones sacroilíacas de pacientes con EA. Nosotros hemos demostrado que el TNF- α se expresa con la misma frecuencia en membrana sinovial de pacientes con espondiloartropatías que enfermos con AR¹⁵. También hemos demostrado que los valores de TNF- α en el líquido sinovial de ambos tipos de reumatismos son similares¹¹.

Por otro lado, en la artritis psoriásica hay un aumento de la expresión de TNF- α en el tejido y en los líquidos sinoviales, así como en el suero y en la piel. De todas formas, la patogenia de la artritis psoriásica puede ser algo diferente a la de otras espondiloartropatías (p. ej., existe un predominio de citocinas Th1, como en la AR)¹⁶.

Terapias anti-TNF

La mayoría de los estudios en espondiloartropatías se han realizado con Remicade® (infliximab), un anticuerpo monoclonal quimérico unido a IgG1k que está aprobado para el tratamiento de la AR y de la enfermedad de Crohn. El etanercept® está compuesto de 2 moléculas del dominio extracelular del receptor para el TNF α -p75 unido al fragmento Fc de la IgG1 humana, y también ha sido utilizado en algunos estudios de espondiloartropatías. Estos fármacos tienen diferencias farmacocinéticas y de especificidad. El infliximab debe administrarse por vía intravenosa cada 6-8 semanas, produce una neutralización rápida y extensa del TNF- α , tiene una vida media larga y neutraliza específicamente el TNF- α . El etanercept se administra subcutánea-mente dos veces por semana y neutraliza TNF- α y TNF- β . La eficacia y los efectos secundarios en las espondiloartropatías parece similar entre ambos fármacos.

Fundamentos de la terapia anti-TNF- α en las espondiloartropatías

Junto con los hallazgos de un aumento de la expresión del TNF- α en las espondiloartropatías, que apoyan un papel patógeno para el TNF- α en estas enfermedades, se han utilizado diversos argumentos a favor de la utilización terapéutica de los anti-TNF- α , que son los siguientes:

1. TNF- α es un mediador inflamatorio en la enfermedad de Crohn. Se sabe que hay un aumento de la expresión del TNF- α en tejido intestinal de estos pacientes¹⁷.
2. Existe una asociación entre enfermedad de Crohn y espondiloartropatías. Gracias a los trabajos pioneros de Mielants sabemos que entre el 25 y el 75% de los pacientes con espondiloartropatías, se-

gún el subtipo, presentan inflamación intestinal subclínica (histológica) y una parte de ellos desarrollarán una enfermedad de Crohn clínica a los 5 años¹⁸.

3. Correlación entre actividad intestinal y articular de la enfermedad de Crohn. Los estudios ileonoscópicos han demostrado que la remisión de los síntomas articulares se asocia con la normalización de la histología intestinal¹⁸.

4. Infiximab ha resultado eficaz en pacientes con enfermedad de Crohn moderada, grave o con enfermedad fistulizante¹⁷.

5. Infiximab es eficaz a nivel articular en pacientes con enfermedad de Crohn asociada a espondiloartropatía. El grupo del Dr. Mielants demostró en 4 pacientes con Enfermedad de Crohn asociada a espondiloartropatía que el tratamiento con infiximab mejoraba rápida y sustancialmente las manifestaciones articulares asociadas a la enfermedad de Crohn. Esto resultaba un buen argumento para utilizar el infiximab en pacientes con espondiloartropatías¹⁹.

6. Infiximab es eficaz en AR. No obstante, la AR y las espondiloartropatías presentan entre sí diferencias clínicas, radiológicas, inmunogénicas y de respuesta terapéutica. Por ejemplo, la mayoría de fármacos modificadores de enfermedad (FAME) eficaces en la AR han demostrado ser ineficaces en las espondiloartropatías, sobre todo las axiales; la respuesta a bolos de corticoides en las espondiloartropatías es menos constante e importante que en AR. Algunos autores atribuyen esta diferente respuesta terapéutica a que la AR sería una enfermedad debida a una sinovitis primaria, mientras que las espondiloartropatías tendrían una sinovitis secundaria a la entesitis/osteítis, y los fármacos eficaces en la sinovitis pueden ser ineficaces en las entesitis/osteítis.

Sin embargo, según Feldman et al², la única prueba de la importancia de una determinada citocina en la patogenia de una enfermedad humana es un ensayo terapéutico en la población afectada, utilizando un inhibidor de dicha citocina. Estos ensayos se han realizado con terapias anti-TNF- α y han demostrado que la inhibición del TNF- α produce una mejoría sustancial de la enfermedad.

Principales dianas terapéuticas de la terapia antiinflamatoria en las espondiloartropatías. Terapias anti-TNF- α

A diferencia de la AR, en la que existe una diana terapéutica fundamental, la sinovitis, las espondiloartropatías se caracterizan por tener varias dianas terapéuticas: dolor inflamatorio vertebral, artritis periférica, entesitis, uveítis, psoriasis y colitis. Así, cualquier nueva terapia para la espondiloartropatía debería demostrar su eficacia en todo el espectro de sus manifestaciones clínicas²⁰.

La terapia anti-TNF- α ha demostrado su eficacia en todas las dianas terapéuticas mencionadas. Se han publicado diversos estudios abiertos que, en conjunto, incluyen a pacientes de todo el espectro clínico de las espondiloartropatías. Aquí realizamos una pequeña reseña; en el artículo que sigue se expondrán detalladamente los últimos resultados sobre esta terapia en las espondiloartropatías.

Brandt et al²¹ demostraron la eficacia clínica y biológica del infiximab en pacientes con EA, valorando la mejoría entesítica/osteítica en algunos de ellos mediante RN. Van den Bosch et al²² demostraron que infiximab tiene una gran eficacia clínica, biológica y funcional en la EA axial, EA mixta, artritis psoriásica (incluida la afectación cutánea), artritis periférica y en las espondiloartropatías indiferenciadas. Mease et al²³ demostraron que el etanercept es eficaz en la artritis psoriásica y en la psoriasis. Marzo-Ortega et al²⁴, han demostrado que el etanercept es eficaz en el tratamiento de la entesitis y osteítis de las espondiloartropatías, valoradas clínicamente y por RMN antes y después del tratamiento. Smith et al²⁵ han demostrado que el etanercept y el infiximab son moderadamente eficaces en el tratamiento de la uveítis asociada a las espondiloartropatías.

En conclusión, las terapias anti-TNF- α constituyen un avance real en el tratamiento de las espondiloartropatías, puesto que son más eficaces que los FAME disponibles y actúan sobre todas las manifestaciones de estas enfermedades. En breve tendremos resultados de estudios doble ciego con placebo y confiamos en que en un futuro próximo dispondremos de información sobre la capacidad de esta terapia para alterar el curso natural de las espondiloartropatías. También hemos aprendido de la experiencia con la AR respecto a los efectos adversos de estas terapias, especialmente el cribado de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia. Todo ello perfila un futuro optimista para los pacientes con espondiloartropatías que tienen actividad persistente de la enfermedad a pesar de las terapias convencionales.

Bibliografía

- Cañete JD, Sanmartí R. Terapias biológicas en las Espondiloartropatías. *Rev Esp Reumatol* 2001; 12: 155-157.
- Feldman M, Brennan FM. Cytokines and disease. En: Feldman M, Oppenheim JJ, editores. *Cytokine reference*. Academic Press, 2000; 36-51.
- Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A et al. Low T cell production of TNF- α and IFN γ in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 36-42.
- Baeten D, Van Damme N, Van Den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, Mielants H et al. The impaired Th1 cytokine production in spondyloarthropathy is restored by anti-TNF. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 750-755.

5. Aggarwal BB, Samanta A, Feldman M. TNF α . En: Feldmann M, Oppenheim JJ, editores. Cytokine reference. Academic Press, 2000; 413-434.
6. Feldman M, Maini RN. Anti-TNF- α therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 163-196.
7. McGonagle D, Emery P. Entesitis. Osteitis, microbes, bio-mechanic, and immune reactivity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2295-2301.
8. Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier P et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 316-321.
9. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-793.
10. Simon AK, Sepielt E, Sieper J. Divergent T-cell cytokine patterns in inflammatory arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8562-8566.
11. Cañete JD, Martínez SE, Farrés J, Sanmartí R, Blay M, Gómez A et al. Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis. IFN γ is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 263-268.
12. Van Damme N, De Vos M, Baeten D, Demetter P, Mielants H, Verbruggen C et al. Flow cytometric analysis of gut mucosal lymphocytes supports and impaired Th1 cytokine profile in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 495-499.
13. Braun J, Xiang J, Brand J, Maetzel H, Haible H, Wu P et al. Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor alpha: first clinical and laboratory experiences. *Ann Rheum Dis* 2000; 50 (Supl 1): 10-14.
14. Braun J, Bollow M, Neure L, Siepelt E, Scyckbasan F, Herbst H et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.
15. Cañete JD, Llena J, Collado A, Sanmartí R, Gratacós J, Blay M et al. Comparative cytokine gene expression in synovial tissue of early rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 38-42.
16. Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 333-337.
17. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayor L, Present DH, Baakman T et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis alpha from Crohn's disease. Crohn's disease cA2 study group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-1035.
18. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology III: relation between gut and joint. *J Rheumatol* 1995; 22: 2273-2278.
19. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF- α blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000; 356: 1821-1822.
20. Braun J, De Keyser F, Brandt J, Mielants H, Sieper J, Veya E et al. New treatment options in spondyloarthropathies: increasing evidence for significant efficacy on anti-tumor necrosis factor therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 245-249.
21. Brand J, Haibel H, Conerly D et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-1352.
22. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 59; 428-433.
23. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Van der Stoep A, Finck B, Burge D et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390.
24. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy in the treatment of the Enteseal pathology in resistant spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2112-2117.
25. Smith JR, Levinson RD, Holland GN et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatoid disease. *Arthritis Care Res* 2001; 45: 252-257.