

## Infliximab en espondiloartropatías ¿el primer fármaco realmente modificador de enfermedad?

Eduardo Collantes Estévez<sup>a</sup> y Carlos González Fernández<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Jefe de Servicio de Reumatología. Profesor Titular de la Facultad de Medicina. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

<sup>b</sup>Adjunto de Reumatología. Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

### Introducción

Las espondiloartropatías (Esp) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias crónicas que comparten rasgos clínicos, radiológicos e inmunogenéticos comunes que las diferencian de otras enfermedades inflamatorias osteoarticulares. Las enfermedades incluidas dentro de este grupo son: espondiloartritis anquilosante del adulto (EA) considerada el prototipo del grupo<sup>1</sup>, espondiloartritis juvenil (EAJ), forma pauciarticular de comienzo tardío de la artritis crónica juvenil (ACJ), formas espondilítica y oligoarticular de la artritis psoriásica (AP), artritis reactivas (incluido el Síndrome de Reiter) (ARe/SR), artritis de las enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (AEIIC: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), y espondiloartropatías indiferenciadas (EI).

Estas enfermedades comparten una base patogénica común actualmente bien conocida que se sustenta en tres hechos fisiopatológicos: una respuesta inflamatoria característica, una fuerte asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27, y su evidente relación con ciertas infecciones.

### Tratamiento de las espondiloartritis

Una de las características que mejor identifican al grupo, como expresión del mecanismo patogénico común que subyace en todas ellas, es la forma de respuesta terapéutica<sup>2</sup>, que es original y distinta a la de otras enfermedades inflamatorias crónicas del aparato locomotor<sup>3</sup>, en especial su exquisita sensibilidad a la acción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<sup>4</sup>; hasta tal punto que esta característica forma parte de los criterios de clasificación de espondiloartropatías de Amor B.<sup>5</sup>. En este sistema de criterios el número 12 corresponde a “mejoría

evidente en las 48 h siguientes al tratamiento con AINE o recaída al dolor tras dejar el tratamiento”; este criterio, que no forma parte de los propuestos por el Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG)<sup>6</sup>, es producto de la experiencia clínica y ha sido cualificado posteriormente demostrando una sensibilidad de 77% y una especificidad del 88%, que avalan científicamente la observación clínica. En gran parte de los pacientes, el tratamiento con AINE (generalmente indometacina, fenilbutazona, diclofenaco, aceclofenaco, etc.)<sup>7</sup> es suficiente para controlar el curso evolutivo del proceso<sup>8</sup>, y sólo en pocas ocasiones fármacos modificadores de enfermedad (FAME) como son la salazopirina o el metotrexato han demostrado cierta eficacia terapéutica.

### Fármacos modificadores de enfermedad (FAME)

Para las espondiloartritis resistentes a AINE existe un limitado número de alternativas terapéuticas que han mostrado mayor o menor eficacia en el control de la actividad de la enfermedad. Los resultados de los estudios que han evaluado los efectos de los FAME son difíciles de interpretar dado que la mayoría no dan información relativa a la forma clínica de los pacientes incluidos en dichos estudios.

### Sulfasalazina

Es el único fármaco, de los denominados FAME, que ha demostrado eficacia en algunos pacientes con EA<sup>9</sup>. Un estudio doble ciego placebo-control, multicéntrico, realizado de forma aleatoria, a 6 meses, ha evaluado su uso en pacientes con espondiloartritis<sup>10</sup> en los que la enfermedad persistía activa a pesar de tratamiento con AINE. La conclusión del estudio fue que había una significativa mejoría del dolor en el grupo tratado con sulfasalazina (3 g/día). Sin embargo, cuando se analizaban todos los sujetos incluidos en el estudio, el efecto era más evidente en las formas periféricas poliarticulares y en la artritis psoriásica, con dudas sobre su eficacia en las formas puramente axiales.

---

Correspondencia: Eduardo Collantes Estévez.  
Servicio de Reumatología.  
Hospital Universitario Reina Sofía. (H. Provincial 1.ª Planta).  
Av. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.  
Correo electrónico: ecollantes@hrs.sas.junta-andalucia.es

### Metotrexato

Existen pocos estudios con metotrexato y con un escaso número de pacientes para poder llegar a conclusiones definitivas sobre su eficacia en la EA. Mientras se ha descrito un mayor beneficio clínico en pacientes con artritis periférica<sup>11</sup>, un estudio reciente demuestra cierta eficacia sobre las manifestaciones axiales<sup>12</sup>.

### Bifosfonatos

Recientemente se han publicado interesantes series de pacientes con Esp tratados con pamidronato<sup>13</sup>, cuyos resultados sugieren un efecto favorable, aunque moderado, sobre los síntomas dolorosos y funcionales. El escaso número de pacientes tratados hace que los datos no pueden ser considerados más que como preliminares no permitiendo precionar aún este tipo de tratamiento<sup>14</sup>.

### Talidomida

Existen algunos casos publicados con buena respuesta a talidomida<sup>15</sup>, tanto sobre la sintomatología como sobre el síndrome inflamatorio biológico, aunque el número de pacientes tratados ha sido pequeño y las dosis utilizadas de talidomida muy altas (100 a 400 mg/día) lo que hace que no exista suficiente evidencia para obtener conclusiones válidas y aplicables a la práctica clínica.

### Espondiloartritis refractarias

Existe un porcentaje de pacientes, según las series entre el 10 y el 30%, que son refractarios a estos tratamientos (AINE y FAME) en los que la decisión terapéutica es difícil, muy variable y nada contrastada con estudios clinicoterapéuticos válidos, en su mayoría se trata de EA especialmente grave, artritis psoriásica o artritis de las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, en los que se han sugerido diversos tratamientos de fase activa (bolos de corticosteroides, irradiación hemitotal, u otras formas de irradiación) con resultados moderados cuando no escasos.

La definición de espondiloartritis refractaria no está clara y actualmente es causa de intenso análisis y discusión. Clásicamente se ha considerado una espondiloartritis como refractaria cuando no respondía a dosis adecuadas de AINE. Basándonos en los datos publicados en la bibliografía y en nuestra experiencia personal, consideramos una espondiloartritis refractaria cuando la enfermedad mantiene signos y síntomas de actividad inflamatoria a pesar de dosis adecuadas de AINE en las formas axiales puras y de dosis adecuadas de AINE más FAME (metotrexato, sulfasalazina) en las formas periféricas<sup>16</sup>. Además, estudios retrospectivos<sup>17</sup>, que anali-

zan la evolución de pacientes con diferentes espondiloartropatías a 10 años, han demostrado que la refractariedad al tratamiento se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad, así un 39% de pacientes que desarrollan formas severas y el 12% de las formas moderadas habían mostrado pobre respuesta terapéutica a AINE. Por tanto, parece haber correlación entre las formas refractarias y la severidad evolutiva de la enfermedad.

En definitiva, se puede asumir que existe un porcentaje no despreciable de enfermos de espondiloartritis (en cualquiera de sus formas clínicas: axial, periférica, entesítica o extraarticular) que presentan una forma refractaria al tratamiento clásico y para los que no disponíamos de una alternativa terapéutica eficaz hasta la aparición de las terapias biológicas (terapias anti-TNF- $\alpha$ ).

### Agentes biológicos bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa

En esta situación no parece, pues, sorprendente que las expectativas que se han creado tras los excelentes resultados publicados<sup>18-21</sup> de los recientes estudios sobre la eficacia de infliximab (un anticuerpo monoclonal de clase IgG1 quimérico murino/humano) en diferentes espondiloartropatías hayan hecho vislumbrar, por vez primera, que se pueda contar con una terapéutica eficaz, quizá realmente modificadora de la enfermedad.

### TNF- $\alpha$ (factor de necrosis tumoral alfa)

El TNF- $\alpha$  se considera como el mediador clave en el desarrollo de la respuesta inflamatoria, y su sobreproducción puede dar lugar al desarrollo de enfermedades inflamatorias: es capaz de inducir diversas bioactividades con otras citocinas y actuar sobre procesos de diferenciación y/o proliferación sobre varios tipos celulares (inducción distinta según el tipo celular, por lo que los efectos del TNF- $\alpha$  pueden ser beneficiosos o perjudiciales); entre ellos:

- la mediación sobre remodelamiento tisular.
- protección frente a infecciones parasitarias.
- estímulo para la producción de proteínas (reactantes) de fase aguda de la inflamación.
- citotoxicidad.
- caquexia.
- lesiones tisulares, shock irreversible e incluso muerte.

También modula la actividad de lipoproteinlipasa e induce la producción de otras interleucinas, particularmente la IL-6, activa la adhesión de células endoteliales, incrementa actividades procoagulantes y estimula la proliferación de fibroblastos. La unión a infliximab (cA2-Infliximab<sup>®</sup>) anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  quimérico humano-murino que

se une con gran afinidad y especificidad al TNF humano, puede inhibir (neutralizando su actividad biológica) o evitar las interacciones de esta citocina con sus receptores celulares, previniendo así el efecto deletéreo causado por el exceso de esta citocina. El TNF- $\alpha$  está involucrado directamente en las lesiones características de AR, espondilitis anquilosante y en algunas patologías íntimamente ligadas a las espondiloartritis, tales como enfermedad de Crohn y psoriasis.

### Bloqueo de TNF- $\alpha$ en el tratamiento de la espondiloartritis<sup>22</sup>

El uso de anti-TNF- $\alpha$  en las espondiloartropatías, a pesar de que sus fundamentos científicos no están tan bien establecidos como en la artritis reumatoide (AR), se ha definido sobre la base de algunas consideraciones fisiopatológicas previamente observadas:

1. Se ha demostrado que el TNF- $\alpha$  se expresa en las espondiloartritis, aunque a concentraciones inferiores de las que se observan en AR, en tejido sinovial, líquido sinovial y suero.
2. En las células más características de este grupo de enfermedades, que se localizan en la interfase entre el cartílago y el hueso (entesis), J Braun et al<sup>23</sup> han demostrado una alta producción de TNF- $\alpha$ . Especialmente en los casos de EA de inicio, se han evidenciado densos infiltrados mononucleares que invaden el cartílago.
3. La participación intestinal en las EA ha sido confirmada exhaustivamente mediante ileocolonoscopía, y más recientemente mediante estudio de escintigrafía con leucocitos marcados con isótopos. Igualmente, hallazgos histopatológicos macro y microscópicos han sido bien documentados en todas las formas de expresión clínica de las espondiloartritis. TNF- $\alpha$  se expresa intensamente en el intestino inflamado de la EIIC y los tratamientos con anti-TNF- $\alpha$  se han mostrado muy eficaces en estas patologías.
4. En las espondiloartritis (especialmente en EA) se han observado niveles aumentados de TNF- $\alpha$  y de otras citocinas proinflamatorias como IL-6 o IL-8, lo que sugiere su participación en la etiopatogenia de este grupo de enfermedades. Se han documentado niveles elevados de IL-6 y TNF- $\alpha$  en situaciones de actividad inflamatoria de EA incluso en la forma clínica predominantemente axial<sup>24</sup>.

### Estudios con infliximab en espondiloartropatías

Desde los primeros resultados de los trabajos que se han publicado se ha venido reiterando una *dramática* mejoría de los síntomas axiales, junto con el descenso espectacular de los reactantes de fase aguda de la inflamación (VSG y PCR), así como un efecto muy beneficioso sobre la sintomatología arti-

cular periférica, también sobre las entesitis<sup>17</sup> e incluso en algunas manifestaciones extraarticulares tales como uveitis<sup>25</sup> o placas de psoriasis<sup>26</sup>. Todo ello sugiere una eficacia<sup>18-22</sup> no conocida hasta ahora en la terapia de la espondiloartritis, incluidas observaciones clínicas con terapia a un año<sup>27</sup>.

En pacientes con EA severa poco evolucionada (5 años de media de duración de la enfermedad), en un estudio piloto llevado a cabo en Berlín<sup>19</sup>, el infliximab mejoró la actividad de la enfermedad medida mediante el BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)<sup>28</sup>. En dicho estudio se incluyeron 11 pacientes a los que se les administró infliximab a dosis de 5 mg/kg en tres infusiones, (semanas 0, 2 y 6), y se observó mejora significativa desde el primer día de tratamiento. Sobre todo se notó la mejoría sobre el dolor raquídeo, fatiga, rigidez matinal y artritis periférica. Nueve de 10 pacientes mejoraron más del 50% del BASDAI; en el conjunto del grupo de estudio la media de mejora del BASDAI, tras 4 semanas, fue superior al 70%. Igualmente se observó una mejoría de la calidad de vida medida por el SF-36.

En otro estudio similar, abierto, llevado a cabo por el grupo belga<sup>18</sup>, en el que se incluyeron a 21 pacientes con diferentes espondiloartritis (diez de ellos eran EA), con tratamiento con infliximab similar al grupo alemán, los resultados se mostraron igualmente muy satisfactorios, mejorando todos los parámetros que exploran la actividad clínica de la enfermedad. Estos mismos autores han investigado el efecto de infliximab sobre la sinovitis periférica, comprobando la correlación de la acción terapéutica sobre la artritis periférica con la reducción de la capa externa de la membrana sinovial, de la vascularización y del infiltrado neutrófilo.

Más recientemente se han comunicado nuevos e interesantes resultados; el mismo grupo alemán<sup>29</sup> y el grupo Belga<sup>30</sup> ha demostrado la eficacia en estudios doble ciego frente a placebo, confirmando que la eficacia de la perfusión de infliximab en EA no se limita solamente a los casos de afectación axial, sino también en casos de compromiso periférico. Es de destacar que el mismo grupo alemán ha comunicado recientemente<sup>31</sup> una mejora significativa también en la calidad de vida valorada por el SF-36, en los pacientes con espondiloartritis refractarias tratadas con infliximab.

Estos resultados son similares a los observados por otros estudios no controlados, realizados en Francia<sup>32</sup> y en España<sup>21</sup>, y que han sido comunicados en el último Congreso Internacional de EULAR en Praga 2001 y discutidos ampliamente en el Simposio Internacional que sobre espondiloartritis se ha celebrado recientemente en Córdoba (octubre 2001)<sup>33</sup>.

También sobre artritis psoriásica se han comunicado buenos resultados con el tratamiento con infliximab. Así en el estudio de Van der Boek et al<sup>18</sup>, en los ocho pacientes con AP incluidos se observó

una mejoría tanto de la clínica articular como las lesiones de psoriasis, tras los primeros 14 días de tratamiento con infliximab 5 mg/kg, manteniéndose los resultados hasta la semana 14 después de la tercera infusión<sup>34</sup>. En otro estudio<sup>35</sup>, 10 pacientes con artritis psoriásica severa que estaban siendo tratados con metotrexato (15-25 mg/semana) recibieron adicionalmente infusiones de infliximab 5 mg/kg las semanas 0, 2, 6 (terapia de inducción) y luego 3 mg/kg cada 8 semanas (terapia de mantenimiento), con respuesta rápida y eficaz sobre las manifestaciones de piel y articulares que se mantuvieron a lo largo de un año de seguimiento.

En España existen actualmente en fase de elaboración varios estudios multicéntricos, uno de ellos doble-ciego controlado con placebo, en los que se estudia la eficacia del infliximab en el tratamiento de la artritis psoriásica, sin embargo no disponemos aún de resultados. En cuanto a la eficacia del infliximab en el tratamiento de diferentes tipos de espondiloartritis, en el año 2001 se han publicado los resultados de un estudio llevado a cabo por Brandt et al<sup>36</sup> en pacientes con espondiloartritis indiferenciadas, en el que se demuestra también una gran eficacia de este fármaco. En España se ha presentado recientemente los resultados de un estudio multicéntrico abierto en el que se han reclutado 42 pacientes de 6 centros hospitalarios españoles. El régimen terapéutico consistió en administrar en forma de monoterapia una primera dosis (semana 0) de 5 mg/kg de infliximab mediante infusión intravenosa lenta, y posteriormente en las semanas 2, 6, 14, 22 y 30. La respuesta al tratamiento se valoró mediante parámetros clínicos (actividad de la enfermedad y capacidad funcional) y analíticos (VSG, PCR) entre otros.

El objetivo de este estudio se centró en analizar la eficacia, tolerancia y efectos secundarios de la terapia con infliximab en pacientes con formas severas, activas y refractarias de espondiloartritis. Los resultados preliminares correspondientes a los 22 primeros pacientes que han llegado a la semana 30 fueron publicados en un reciente número de la REVISTA ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA; se objetivó una importante mejora, en ocasiones espectacular, de los parámetros clínicos y analíticos, así como de la capacidad funcional, que se evidenció tras la primera infusión<sup>33</sup>.

#### Efectos secundarios del tratamiento con anti-TNF- $\alpha$

En los estudios publicados de terapia con infliximab en espondiloartropatías se han reportado algunos casos de efectos indeseables aunque, dado el limitado número de series, no pasan de ser meras observaciones clínicas. Infecciones del tracto respiratorio superior, algunas reacciones anafilactoides probablemente relacionadas más con el régimen de

la infusión que con el propio fármaco. En nuestro estudio hemos observado un caso de proctitis infecciosa, dos de hipertransaminasemia y una colecistitis aguda.

#### Resumen y perspectivas

La terapia con anti-TNF- $\alpha$  ha demostrado ser altamente eficaz en espondiloartropatías, particularmente en EA y AEIC. Los resultados disponibles hasta el momento indican que este tratamiento es, por lo menos, tan eficaz como en la AR<sup>37</sup>. En el caso particular de estas enfermedades en que, como se ha argumentado, no se dispone de otros tratamientos de fondo modificadores de la enfermedad realmente eficaces, los resultados de los estudios preliminares y piloto sugieren que, efectivamente, la terapia anti-TNF- $\alpha$  puede ser el primer tratamiento inmunomodulador en las formas activas y refractarias de espondiloartritis.

A la vista de estos resultados publicados en la bibliografía se puede sugerir que:

- La dosis de 5 mg/kg de peso parece una dosis de tratamiento adecuada para los pacientes con espondiloartritis, aunque evidentemente son necesarios más estudios con más pacientes y mayor variedad de dosis para establecer definitivamente este punto.
- El intervalo entre infusiones durante la fase de mantenimiento (cada 8 semanas) parece adecuado, aunque en nuestra experiencia y en las publicaciones previas se observa que puede ser insuficiente en algunos casos.
- Existe una mejoría claramente manifestada desde la primera dosis.
- La respuesta clínica y analítica es francamente satisfactoria.
- En general, el fármaco es bien tolerado.

No obstante, quedan aún algunas cuestiones por dilucidar. Entre ellas, destacamos los siguientes interrogantes:

- ¿Durante cuánto tiempo debe seguirse administrando el fármaco para seguir manteniendo una respuesta clínica satisfactoria?
- ¿Cuál es la pauta de administración más idónea, en la fase de mantenimiento de la respuesta?
- ¿Pueden aparecer más efectos adversos al prolongarse la administración del fármaco?
- ¿Tiene algún sentido asociar un FAME al tratamiento con infliximab?

Por otro lado, y como perspectiva de futuro, estos resultados plantean la hipótesis de que un tratamiento precoz, en formas iniciales agresivas de espondiloartritis, controlará eficazmente la actividad inflamatoria de forma potente y mantenida, limitando así la capacidad destructiva (secuencia: entesitis, fibrosis, osificación) que acontece tras cada brote inflamato-

rio, liberando al paciente del dolor y la limitación, permitiendo mejorar la eficacia de los AINE y facilitando la fisioterapia que deben realizar los pacientes. Todo este conjunto de efectos beneficios abocará a una mejor evolución del curso de la enfermedad y previsiblemente a un cambio en el mal pronóstico de estas formas refractarias de espondiloartritis.

## Bibliografía

- Arnett FC. Seronegative spondyloarthropathies. *Bull Rheum Dis* 1987;37:1-2.
- Dougados M. Diagnosis and monitoring of spondyloarthropathy. *Compr Ther* 1990;16:52-6.
- Braun J, Sieppner J. Anti-TNF- $\alpha$ : a new dimension in the pharmacotherapy of the spondyloarthropathies? *Ann Rheum Dis*, 2001;40:4-6.
- Dougados M. Disease Controlling Antirheumatic Therapy in Spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 2001;28(Suppl 62):16-20.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Rheum Mal Ost* 1990;57:85-9.
- Dougados M, van Der Linden SM, Jhulin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group. Preliminary Criteria for the classification of Spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
- Yu DT, Wiessenhutter CW. Treatment and Prognosis of Ankylosing Spondylitis. *Up to Date in Rheumatology* 2000. Aug 24.
- Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H, et al. Ankylosing Spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology* 1999;38:235-44.
- Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Metaanalysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17:1482-6.
- Dougados M, van der Linden SJ, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27.
- Sampalo Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Metotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scan J Rheumatol* 2000;29:160-2.
- Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Pacor ML, Maleknia T, Bambara LM. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol* 2000;19(2):114-7.
- Maksymowich WP, Jhangri GS, Leclercq S, Skeith K, Yan A, Russell AS. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998;25: 714-8.
- Dougados M. Traitement des spondylarthropathies. Nouveautés et perspectives en 2001. *Rev Rheum* 2001;68:923-30.
- Breban M, Gombert B, Amor B, Dougados M. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999;42:580-1.
- Zarco P, Cañete JD, Sanmartí R, Collantes E, Muñoz MC, Gratacós J, et al. Valoración de la actividad, respuesta al tratamiento y criterios de refractariedad en espondiloartropatías. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28:387-94.
- Amor B, Silva-Santos R, Nahal R, Lustrat V, Dougados M. Predictive factors of the long term outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1883-9.
- Van de Bosch F, Kruihof E, Baeten D, de Keyser F, Mielants H, Veys EM. 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* 2000;59:428-33.
- Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, González J, Redding J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000;43:6:1346-52.
- Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with Infliximab in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2001;28:1605-14.
- Collantes E, Muñoz Villanueva MC, Sanmartí R, Cañete JD, Gratacós J, Zarco P, et al. Infliximab in refractory spondyloarthropathies. Preliminary results in a spanish population EULAR 2001. *Ann Rheum Dis* 2001;6 (Suppl 1)5.
- Cañete JD, Sanmartí R. Terapias biológicas en las espondiloartropatías. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:155-7.
- Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbs 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.
- Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete J, Llena J, et al. Serum Cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927-31.
- El-Shabrawi Y, Herman Graz J. Anti-TNF- $\alpha$  therapy with infliximab in the treatment of HLA-B27 Associated acute anterior uveitis- a one year follow-up [abstract]. *Artr Rheum* 2001;44(Suppl):425:S123.
- Gottlieb AB, Chaudhari H, Romano P, Mulcahy L, Dooley LT, Baker DD. Infliximab monotherapy in the treatment of plaque-type psoriasis [abstract] *Arthritis Rheum* 2001; 44 (Suppl);1980 S383.
- Boeger CA, Wittwer H, Schattenkirchner M, Kellner H, Kellner W. Treatment of ankylosing spondylitis with infliximab [letter]. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1159-60.
- Garret S, Jenkinson TR, Kennedy LG, Whitelock HC, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis. The Bath AS disease activity index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
- Brandt J, Alten R, Burmester G, Gromnica-Ihle, Kheliner H, Schneider M, et al. Three months results of a double-blind placebo controlled phase III clinical trial of infliximab in active ankylosing spondylitis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2001; 6(Suppl 1):61.
- Van den Bosch F, Kuithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):755-65.
- Brandt J, Listing J, Alten R, Krause A, Gromnica-Ihle E, Kellner M et al. Quality of life improvement in patients with severe ankylosing spondylitis upon treatment with the anti-TNF $\alpha$  antibody infliximab in a placebo controlled multicenter trial. San Francisco: November 1015-2001; *Arthritis & Rheum* 2001; 44: (abstract 221).
- Bréban M, Vignon E, Claudepierre P, Saraux A, Wedling D, Lespesaillies E, et al. Efficacy of Infliximab in severe refractory ankylosing spondylitis (AS): Results of an open-label study. EULAR 2001. *Ann Rheum Dis* 2001;6(Suppl 1)5 (OP0058).
- Grupos de Interés en el Estudio de las Espondiloartropatías: español, francés, belga y alemán. Eficacia del infliximab en espondiloartropatías refractarias. Resultados de la experiencia europea. *Rev Esp Reumatol* 2001;28(9):400-2.
- Antoni C, Dechant C, Lorenz H, Olgivich A, et al. Successful treatment of severe psoriasis arthritis with infliximab [abstract]. *Arthritis Rheum* 1999;42(Suppl) S371.
- Dechant C, Antom C, Hendler J, Ogalvie AL, Luefil A, Lorenz HM, et al. One year outcome of patients with severe psoriatic arthritis treated with infliximab. Philadelphia: October 28-November 2, 2000. *Arthritis & Rheum* 2000;43 (abstract 212).
- Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol* 2002;29:118-22.
- Sieppner J, Braun J. New Treatment options in ankylosing spondylitis: a role for anti-TNF alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2001;60:58-61.