

Infliximab en el tratamiento de las espondiloartropatías

F. Díaz

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

Introducción

Las espondiloartropatías forman un grupo prevalente de enfermedades discapacitantes que se manifiestan clínicamente por espondilitis, artritis periférica asimétrica y entesitis. La espondilitis anquilosante (EA) es el prototipo de este grupo de enfermedades del que también forman parte las artritis reactivas, las asociadas a enfermedades inflamatorias intestinales y la artropatía psoriásica (AP). Las formas con afectación axial de las espondiloartropatías producen dolor inflamatorio con tendencia a la anquilosis en flexión. La afectación articular produce lesiones erosivas con predilección en extremidades inferiores. Además de las manifestaciones reumáticas, las espondiloartropatías pueden afectar al intestino (enfermedad inflamatoria intestinal), a la piel (psoriasis) y a los ojos (uveítis). Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son la piedra angular en el tratamiento de los pacientes con espondiloartropatías. La salazopirina asociada a AINE se utiliza si los síntomas articulares periféricos persisten. Sin embargo, esta asociación se ha demostrado ineficaz para las manifestaciones axiales¹, y la EA es una de las enfermedades reumáticas en la que no existe un tratamiento que haya demostrado capacidad para modificar la evolución de la enfermedad. La llegada a la clínica de los fármacos anti factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) están demostrando eficacia en el control de los síntomas axiales de las espondiloartropatías, y abren la posibilidad de variar el curso natural de esta enfermedad invalidante. Este trabajo revisa el papel del infliximab en el tratamiento de las espondiloartropatías; el núcleo principal está formado por los últimos datos procedentes de ensayos aleatorizados y controlados sobre la efectividad y la seguridad de este fármaco biológico en la EA y en la AP.

Mecanismo de acción del infliximab

El TNF- α es una citocina proinflamatoria producida por diversos tipos celulares, que incluyen linfocitos T, macrófagos, células *natural killer* (NK), queratinocitos y células endoteliales. El TNF- α se expresa en la membrana celular de las células que lo sintetizan, desde donde se libera al medio por la acción de una metaloproteasa de superficie que pertenece a la familia ADAM (*a disintegrin and metalloproteinase domain*) denominada TACE (*tumor necrosis factor- α -converting enzyme*) o ADAM-17. Las 2 formas, la soluble y la de membrana, son activas, aunque la soluble se considera biológicamente más activa². El TNF- α tiene múltiples efectos sobre la respuesta inmune, y propaga y mantiene la inflamación. Se ha demostrado que esta citocina tiene un papel esencial en la patogenia de muchas enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide (AR) y la psoriasis.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico producido mediante ingeniería genética usando una parte murina, que tiene la especificidad anti-TNF (fragmento Fab) y una parte constante procedente de inmunoglobulina IgG1 humana (fragmento Fc). Este anticuerpo se une con alta afinidad y neutraliza al TNF- α humano. El infliximab se utilizó por primera vez en 1995 en un ensayo abierto para el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria³ y hasta la fecha es el fármaco más utilizado de su grupo.

El infliximab se une de forma estable tanto a la forma soluble de TNF- α humano (monómero y trímero) como al TNF- α unido a membrana, lo que impide la cascada de señalización responsable de la transcripción de genes implicados en la respuesta inflamatoria⁴, al evitar la unión del TNF- α con su receptor. Estudios *in vitro* han demostrado que la unión del infliximab al TNF- α de membrana produce la lisis de la célula mediante citotoxicidad por activación del complemento⁵. Sin embargo, este efecto no se ha confirmado en estudios *in vivo*. Además, el infliximab, a diferencia del etanercept, ha demostrado que se une a linfocitos T activados de sangre periférica y aislados de lámina propia de pacientes con enfermedad de Crohn, e induce su muerte por apopto-

Correspondencia: Dr. F. Díaz.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Canarias.
Ofra, s/n. 38320 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: fdiaz@cnb.uam.es

sis^{6,7}. En este proceso de muerte celular programada parece desempeñar un papel importante la activación de la caspasa 3⁶. Esta reducción del número de células productoras de TNF- α parece contribuir al efecto antiinflamatorio de este fármaco biológico y puede explicar por qué el infliximab es efectivo en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, mientras que el etanercept no⁸.

Racionalidad para el uso del infliximab en las espondiloartropatías

La racionalidad que soporta la utilización de un fármaco en una enfermedad se suele basar en datos experimentales aislados y en los resultados de modelos animales. Sin embargo, este procedimiento argumental puede inducir a errores sobre todo cuando el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad que se estudia es limitado. Una muestra de esto es que aproximadamente el 80% de los nuevos fármacos fracasan en fases II y III de su desarrollo en humanos.

Entre los fundamentos más sólidos para sugerir la utilidad de un fármaco en una enfermedad está el que este haya demostrado eficacia previa en una patología con cierta tendencia a asociarse o con similitudes patológicas a la que se pretende tratar. El infliximab se ha demostrado eficaz en el control de los signos y síntomas de la AR⁹ y de la enfermedad de Crohn¹⁰. Si se tiene en cuenta esto, las razones para considerar el bloqueo del TNF como una potencial terapia en las espondiloartropatías se agrupan en 3 puntos: *a)* las similitudes entre las espondiloartropatías y la AR, que comparten la formación del *pannus* y las características de las poblaciones leucocitarias y del patrón de citocinas con elevación del TNF- α en el líquido sinovial¹¹; *b)* el aumento que se detecta en la concentración de TNF- α en sangre periférica¹² y en las sacroilíacas de pacientes con EA¹³, y *c)* la frecuente asociación clínica^{14,15} y el trasfondo inmunológico¹⁶ que comparten las espondiloartropatías y las enfermedades inflamatorias intestinales.

Efecto del infliximab en las espondiloartropatías

De 2000 a 2002 se publicaron varios artículos sobre el efecto del infliximab en diversas espondiloartropatías. Los estudios eran abiertos y mezclaban diversas formas de espondiloartropatías, e incluían a algo más de 100 pacientes. En general, se administraban 3 bolos de infliximab (3-5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6) y evaluaban diferentes parámetros clinicobiológicos al mes de la última perfusión. De forma invariable, en todos estos estudios se describió una alta tasa de respuesta clínica favorable, sin efectos secundarios relevantes¹⁷⁻²².

En 2002 se hicieron públicos 2 estudios controlados y aleatorizados, que evaluaban la efectividad del infliximab en las espondiloartropatías^{23,24}. Uno de ellos se realizó en la Universidad de Ghent, Bélgica, e incluyó a 40 pacientes con AP, EA y espondiloartropatías indiferenciadas activas. Se aleatorizaron y recibieron: 20 pacientes infliximab (5 mg/kg) y 20, placebo a las 0, 2 y 6 semanas. El objetivo principal fue la eficacia, que se evaluó con la utilización del estado global de la enfermedad en una escala visual analógica (EVA) por el paciente y el médico. A las 12 semanas se demostró una mejoría significativa respecto del placebo en el objetivo principal, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) y proteína C reactiva (PCR), pero no en la metrología²³. El segundo estudio era multicéntrico e incluyó a 70 pacientes con EA activa. Los pacientes fueron aleatorizados, 35 al grupo de infliximab y 35 a placebo. La dosis y la pauta de administración fueron iguales que el estudio belga, y el objetivo principal fue el número de pacientes que obtenían una mejoría en el BASDAI > 50% de la cifra basal. A las 12 semanas el 53% de los pacientes del grupo de infliximab y el 9% del grupo placebo alcanzaron el objetivo principal de mejoría. En este trabajo, el infliximab sí demostró una mejoría en la metrología²⁴. El infliximab se toleró bien, pero 3 pacientes tuvieron que suspenderlo por tuberculosis sistémica, granulomatosis alérgica y leve leucopenia. Una extensión de este estudio se llevó a cabo para conocer la eficacia de infliximab en EA a largo plazo²⁵ (véase más adelante).

Recientemente se han publicado los resultados iniciales de estudio ASSERT²⁶ (Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation on Infliximab Therapy), un ensayo aleatorizado y controlado con placebo sobre la eficacia y la seguridad del infliximab en pacientes con EA. Se incluyó a 201 pacientes en el grupo de tratamiento y 78 en el grupo placebo. Todos diagnosticados de EA según los criterios de Nueva York modificados (1984) y con enfermedad activa definida por un BASDAI \geq 4 y dolor espinal en una EVA \geq 4 cm. Se administró infliximab (5 mg/kg) o placebo en las semanas 0, 2, 6, 12 y 18. El objetivo principal de eficacia fue el número de pacientes que alcanzaron un ASAS 20. A las 24 semanas, el 61,2% de los pacientes en el grupo de tratamiento y el 19,2% en el de placebo alcanzaron el objetivo principal. El beneficio clínico se obtuvo desde la segunda semana de tratamiento y se mantuvo hasta la semana 24 (fig. 1). Los pacientes que recibieron infliximab también mejoraron significativamente el BASDAI, el BASFI y la metrología además de la PCR. El infliximab se toleró bien y el 3,5% de los pacientes presentó un efecto adverso grave pero ninguno obligó a retirar el fármaco. No se describieron casos de muerte, enfermedad neoplásica ni tuberculosis en este estudio. A partir de la semana 24 todos los pacientes (grupo infliximab y

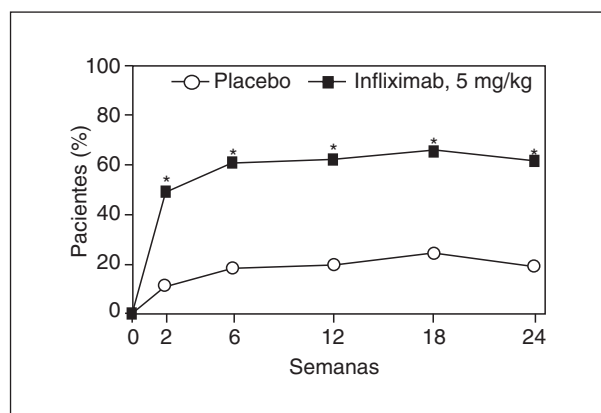


Figura 1. Proporción de pacientes con espondilitis anquilosante (EA) activa que alcanzó el 20% de mejoría a lo largo del tiempo según los criterios ASAS. * $p < 0,001$.

grupo placebo) se incluyeron en un estudio de extensión abierto con infiximab (5 mg/kg cada 6 semanas) para evaluar la efectividad y la seguridad a largo plazo. Una parte no publicada de este estudio evaluó la productividad. Se recogieron el número de días de trabajo perdidos durante las 6 semanas antes del comienzo del estudio y durante las 6 semanas anteriores a la semana 24 de seguimiento. Los pacientes tratados con infiximab estuvieron un 69% menos días de baja laboral que los pacientes del grupo placebo. La confirmación de estos datos en estudios más prolongados puede tener importantes repercusiones farmacoeconómicas.

En lo que respecta a la AP, los resultados obtenidos en estudios abiertos sobre la efectividad de infiximab en las manifestaciones articulares y cutáneas de la AP refractaria^{27,28} llevaron al diseño del IMPACT (Infiximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial), un estudio ciego y controlado que incluyó a 100 pacientes con AP activa sin respuesta a uno o más FAME. Se aleatorizó a los pacientes para recibir, sobre el FAME previo, infiximab (5 mg/kg) o placebo en las semanas 0, 2, 6 y 14. El objetivo principal fue el número de pacientes que llegaban al ACR 20. A las 16 semanas, la respuesta ACR 20 la alcanzó el 69% de los pacientes con infiximab comparados con sólo un 8% de los que recibieron placebo, la respuesta ACR 50 la alcanzó el 49% de los pacientes con infiximab respecto de un 0% en los controles, y el 29% de los pacientes en el grupo de infiximab llegó al ACR 70, y ninguno entre los controles (fig. 2a). Un estudio en fase III con idéntico diseño denominado IMPACT 2, se ha publicado recientemente²⁹. En éste, 200 pacientes con AP activa se trataron, sobre su tratamiento previo con infiximab (5 mg/kg) o placebo a las 0, 2, 6, 14 y 22 semanas. En la semana 24, el 60% de los pacientes alcanzó un ACR 20, por sólo un 16% entre los controles. El porcentaje de pacientes con ACR 50 y 70 al final del

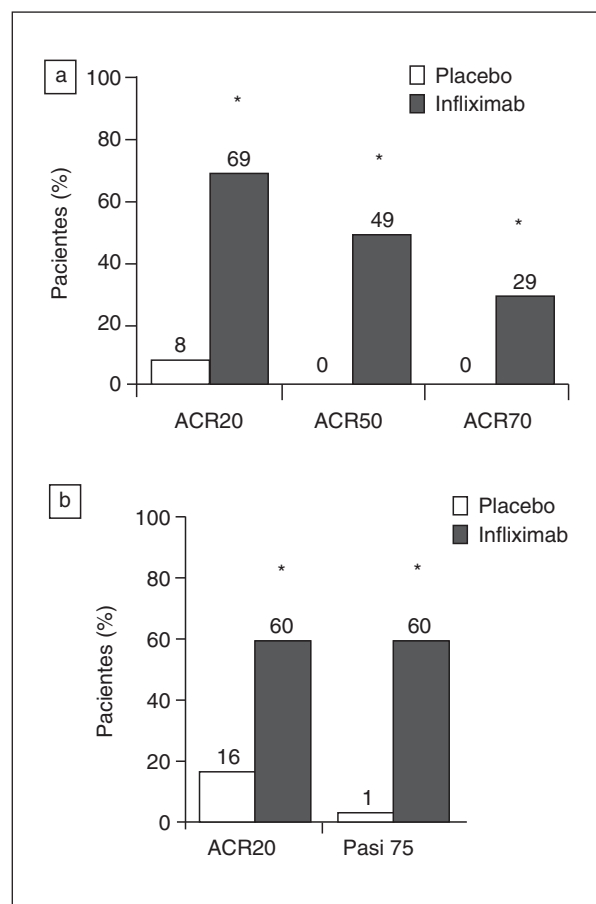


Figura 2. a) Porcentaje de pacientes con artropatía psoriásica (AP) activa tratados con infiximab y placebo que obtuvieron una respuesta ACR 20, 50 y 70 a las 16 semanas. * $p < 0,0001$; b) porcentaje de pacientes con AP activa que alcanzaron el ACR 20 y el PASI 75 a las 24 semanas de tratamiento con infiximab y placebo. * $p < 0,001$.

estudio fue similar al obtenido en el estudio IMPACT. En lo que respecta a la psoriasis, el 60% de los pacientes con una afectación cutánea inicial superior al 3% de la superficie corporal tratados con infiximab mejoraron en un 75% (Psoriasis Area and Severity Index 75 [PASI 75]) por un 0% en los controles (fig. 2b). En los estudios IMPACT e IMPACT2 no se demostraron diferencias en la respuesta a infiximab entre los pacientes que tomaban o no metotrexato. El infiximab se toleró bien y no demostró un aumento de efectos adversos respecto de los controles.

Seguridad y efectividad a largo plazo del infiximab en espondiloartropatías

Debido al papel que el TNF- α desempeña en la respuesta inmune, los fármacos anti-TNF han suscitado cierta preocupación acerca de su seguridad a largo pla-

zo, sobre todo en lo que respecta a la propensión a infecciones graves y a enfermedades malignas o autoinmunes. De la experiencia acumulada con el uso de anti-TNF en la AR y en la enfermedad de Crohn, la principal preocupación para su uso en las espondiloartropatías continúan siendo las enfermedades infecciosas graves, en especial en la reactivación de la tuberculosis latente. Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la seguridad del infliximab en pacientes con espondiloartropatías. En total, 107 pacientes incluidos en 3 cohortes con leves diferencias en la pauta de tratamiento, se siguieron durante 3 años, y acumularon un total de 191,5 años de tratamiento³⁰. Se reportaron 8 pacientes con infecciones graves, de los cuales 5 tuvieron que dejar la medicación. Lo más destacado fueron 2 pacientes que presentaron una tuberculosis extrapulmonar que se recuperaron con medicación tuberculostática. Estos 2 casos fueron similares a otros reportados en AR o enfermedad de Crohn³¹. Los otros 3 pacientes que dejaron la medicación lo hicieron por la presencia de abscesos retrofaríngeos que respondieron adecuadamente al tratamiento antibiótico. En esta serie, no se detectaron enfermedades neoplásicas, enfermedades desmielinizantes ni enfermedades lupus-*like*, a pesar de que más del 90% de los pacientes desarrolló ANA³².

La eficacia a largo plazo del infliximab en las espondiloartropatías también se ha evaluado. Braun et al agruparon, en un ensayo abierto de extensión, a todos los pacientes con EA (n = 65) que toleraron infliximab y a los del grupo placebo que participaron en el ensayo original²⁴. En este estudio se administró infliximab (5 mg/kg) cada 6 semanas a todos los pacientes y se evaluó la seguridad y la eficacia a lo largo de 3 años. Los resultados de los primeros 2 años de seguimiento se han publicado de forma fraccionada^{25,33}. El objetivo de eficacia fue el número de pacientes que mantenían una mejoría del 50% de la cifra inicial de BASDAI. El 71% de los pacientes que comenzaron el estudio se mantenían en él después de 2 años y el 58% completaba el objetivo principal de mejoría del BASDAI > 50% del basal. Respecto a la PCR de todos los pacientes que terminaron el segundo año, la mediana fue de 4,3 mg/l respecto de una basal al comienzo del estudio de 21,5 mg/dl. El infliximab se toleró bien con un porcentaje de abandonos por efectos secundarios al final del segundo año del 17%. No se reportaron casos de tuberculosis, neoplasia ni enfermedad lupus-*like*.

Infiximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn asociada a espondiloartropatías

La estrecha relación clínica e inmunológica que existe entre las espondiloartropatías y la enfermedad de Crohn ha impulsado la realización de un estudio abierto con un grupo control para evaluar la eficacia y tolera-

bilidad del infliximab en pacientes con espondiloartropatías activas asociadas a enfermedad de Crohn³⁴. Veintidós pacientes con espondiloartropatía activa (BASDAI > 40) resistente al tratamiento convencional (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], sulfasalazina, esteroides y fisioterapia) y diagnosticados de enfermedad de Crohn (15 activas, Crohn's Disease Activity Index [CDAI] > 150 y 6 inactivas) fueron medicados con infliximab (5 mg/kg) las semanas 0, 2 y 6. En ese momento y dependiendo de la actividad del Crohn, se administraron dosis variables de infliximab (3-5 mg/kg) cada 5-8 semanas durante 12 a 18 meses. Como control se siguió a 12 pacientes con enfermedad articular y enfermedad de Crohn activas tratados con terapia convencional (azatioprina oral, esteroides, salicilatos, antibióticos y metronidazol) durante 12 meses. El infliximab controló la enfermedad de Crohn activa de forma similar a la terapia convencional, sin que se reportara exacerbaciones en el grupo de pacientes con enfermedad intestinal inactiva. El infliximab mejoró la media de BASDAI de todos los pacientes por debajo de 40 desde la semana 6 hasta el final, mientras que los pacientes del grupo control permanecieron activos. Este estudio sugiere que el infliximab puede ser una terapia adecuada para el tratamiento de pacientes con espondiloartropatías y enfermedad de Crohn asociada.

Conclusiones

El infliximab ha demostrado ser eficaz en ensayos controlados y aleatorizados en el control clinicobiológico de las espondiloartropatías (EA y AP). Su efecto terapéutico en las espondiloartropatías se mantiene a largo plazo con un perfil de seguridad similar al mostrado en otras enfermedades de las que se dispone una mayor experiencia (AR, enfermedad de Crohn). El infliximab controla simultáneamente las manifestaciones articulares e intestinales cuando éstas aparecen asociadas a las espondiloartropatías. La unión al TNF de membrana confiere al infliximab la capacidad de controlar el espectro clínico de las espondiloartropatías lo que lo diferencia de otros fármacos anti-TNF.

Bibliografía

1. Dougados M, Vam der Linden S, 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.
2. Xu H, Sethi JK, Hotamisligil GS. Transmembrane tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibits adipocyte differentiation by selectively activating TNF receptor 1. *J Biol Chem.* 1999;274:26287-95.
3. Van Dullemen HM, Van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology.* 1995; 109:129-35.

4. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol*. 1993;30:1443-53.
5. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghraieb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine*. 1995; 7:251-9.
6. Van den Brande JM, Braat H, Van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infiximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124:1774-85.
7. Ten Hove T, Van Montfrans C, Peppelenbosch MP, Van Deventer SJ. Infiximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut*. 2002;50:206-11.
8. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001;121:1088-94.
9. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infiximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999;354:1932-9.
10. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-35.
11. Canete JD, Martínez SE, Farres J, Sanmartí R, Blay M, Gómez A, et al. Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: interferon gamma is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:263-8.
12. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Canete 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.
13. 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 joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:499-505.
14. De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, De Vlam K, Cuvelier C, Mielants H, et al. Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24:785-813.
15. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology*. 1996;110:1696-703.
16. Demetter P, Baeten D, De Keyser F, De Vos M, Van Damme N, Verbruggen G, et al. Subclinical gut inflammation in spondyloarthropathy patients is associated with upregulation of the E-cadherin/catenin complex. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:211-6.
17. Van den Bosch F, Kruithof 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 (infiximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:428-33.
18. Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infiximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2001;28:1605-14.
19. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, et al. Efficacy of infiximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1280-5.
20. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, et al. Infiximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol*. 2002;29:959-65.
21. 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 infiximab. *J Rheumatol*. 2002;29:118-22.
22. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, González J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infiximab. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1346-52.
23. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Hertsens A, De Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infiximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2002;46:755-65.
24. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infiximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359:1187-93.
25. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Long-term efficacy and safety of infiximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2224-33.
26. Van der Heijde D, Dijkman B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infiximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (AS-SERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:582-91.
27. Cauza E, Spak M, Cauza K, Hanusch-Enserer U, Dunky A, Wagner E. Treatment of psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris with the tumor necrosis factor inhibitor infiximab. *Rheumatol Int*. 2002;22:227-32.
28. Antoni C, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD, Wendler J, Ogilvie A, Lueftl M, et al. Open-label study of infiximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum*. 2002;47:506-12.
29. Antoni C, Krueger GG, De Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infiximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005.
30. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Hertsens A, Mielants H, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infiximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis*. 2003;62:829-34.
31. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infiximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
32. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IE, Van den Bossche N, Van den Bosch F, et al. Antinuclear antibodies following infiximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1015-23.
33. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infiximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:229-34.
34. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, et al. Infiximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1664-9.