

La terapia biologica con anti-TNF α nelle spondiloartriti e in altre malattie autoimmuni

Biologic therapy with anti-TNF α in spondyloarthritides and other autoimmune diseases

G. Lapadula

DIMIMP, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Bari

SUMMARY

Objective: *To evaluate the efficacy of the anti-TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha) drugs in a variety of pathologic conditions such as psoriatic arthritis, undifferentiated entheso-arthritis, chronic inflammatory bowel diseases, adult onset Still's disease, Behcet disease.*

Methods: *Review of all published studies evaluating the efficacy of these drugs (mainly infliximab and etanercept, adalimumab to a lesser degree) on the above diseases.*

Results: *Results are reported for each pathologic condition. Both drugs showed to be very efficacious in all the above conditions, except Crohn disease where etanercept does not seem adequate.*

Conclusions: *Both drugs work extremely well, even though comparison between infliximab and etanercept efficacy cannot be performed, due to the lack of a direct comparison.*

Reumatismo, 2005; 57 - N. 4 (Suppl. 1):22-29

SPONDILITE ANCHILOSANTE (SA)

Le opzioni terapeutiche delle enteso-artriti in generale e della spondilite anchilosante (SA) in particolare sono state piuttosto ridotte fino al momento in cui si sono resi disponibili i farmaci biologici. La terapia di queste malattie si caratterizza per la scarsa utilità dei cortisonici e per la pressoché completa assenza di farmaci di fondo tradizionali specifici per questo gruppo di malattie. Sono stati finora utilizzati ampiamente i FANS per ridurre flogosi e dolore articolare e, sostanzialmente come "symptom modifiers", sono stati utilizzati farmaci mutuati dall'armamentario terapeutico della artrite reumatoide senza che vi fosse uno specifico razionale d'uso.

Recentemente è invece stata dimostrata la possibile implicazione del TNF α nella malattia, con la dimostrazione dell'aumento del TNF α sierico (1),

nel tessuto sinoviale (2) e nelle articolazioni sacroiliache (3) degli spondilitici. Inoltre nel 1998 è stato descritta una malattia assai simile alla spondilite umana la quale si sviluppa in ratti transgenici con una aumentata espressione del TNF α (4).

Infliximab

Le esperienze terapeutiche con farmaci anti TNF α iniziano con due piccoli studi pilota in aperto (5, 6) che dimostravano l'efficacia clinica su 10 pazienti affetti da SA, trattati con 5 mg/kg di infliximab alle settimane 0, 2 e 6.

8 pazienti su 10 hanno mostrato di mantenere una risposta positiva alla somministrazione del farmaco per 6 settimane dopo la terza infusione.

Segue, grosso modo nello stesso periodo, un studio *open* numericamente più consistente (7) orientato a determinare l'efficacia dell'infliximab nella spondilite, ma anche a identificare caratteristiche cliniche predittive di risposta al trattamento e a identificare le correlazioni fra le variazioni del quadro clinico e l'imaging in RMN. Sono stati trattati 21 pazienti spondilitici, con infusioni di 5 mg/kg di infliximab a 0, 2, 6, e 12 sett. I risultati di questo studio mostrano un miglioramento mag-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Giovanni Lapadula
DIMIMP - Sezione di Reumatologia
Università di Bari
Piazza G. Cesare, 11 - 70124 Bari
E-mail: g.lapadula@reumbari.uniba.it

giore del 60% del BASFI, del BASDAI e dell'HAQ, con un miglioramento significativo degli indici clinimetrici e di laboratorio alla 6^a e 14^a settimana. I dati RMN dimostrano, con splendide immagini, un impressionante miglioramento dell'edema entesitico. I pazienti con la risposta migliore al trattamento si identificano in quelli con malattia di minor durata e con punteggi clinimetrici migliori al baseline.

La efficacia clinica dell'infliximab è stata confermata in uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, short term (12 settimane) su 70 pazienti suddivisi in due gruppi (gruppo placebo e gruppo infliximab) (8). Hanno completato lo studio il 70% dei pazienti del gruppo in Infliximab e l'85% di pazienti in placebo. L'indice ASAS 50 è migliorato in maniera statisticamente significativa ($P < 0,001$) già dalla seconda settimana di trattamento ed il risultato è stato mantenuto fino alla fine dello studio (12^a settimana); lo stesso si deve dire del BASDAI. I parametri globali di valutazione e gli indici di laboratorio hanno avuto miglioramenti della stessa entità; diversamente si sono comportati gli indici di coinvolgimento delle articolazioni periferiche e la componente mentale dell'SF-36 (Tab. I).

Complessivamente i dati di questo lavoro indicano che la terapia con infliximab determina una riduzione rapida della attività della malattia, con miglioramento significativo della funzionalità motoria e della mobilità assiale ed una riduzione del consumo di FANS.

Lo studio randomizzato multicentrico tedesco dopo la fase di 3 mesi di placebo è stato seguito dalla somministrazione in aperto di infliximab alla do-

se di mantenimento di 5 mg/kg/6 sett. In tutti i 69 pazienti, la terapia ha consentito di mantenere significativamente ridotta l'attività di malattia e, a 54 settimane, erano ancora in trattamento il 78% dei pazienti (9).

Il report del secondo anno di trattamento (10) documenta che dei 54 pazienti in trattamento alla fine del primo anno 52 continuano la terapia con infliximab. Il miglioramento ottenuto durante il primo anno di trattamento viene mantenuto durante il secondo anno di cura. 49 pazienti giungono alla 102^a settimana; 30 pazienti raggiungono il miglioramento del 50% del BASDAI, gli indici clinimetrici e i dati di laboratorio rimangono complessivamente stabili. L'efficacia della terapia si dimostra durevole.

L'efficacia del trattamento long-term con infliximab è stata documentata anche in uno studio greco *open*, condotto per 1 anno (11). Sono stati trattati 20 pazienti con spondilite refrattaria ed impegno assiale con infliximab 5 mg/Kg a 0, 2, 6 e ogni 8 settimane fino a 12 mesi. Le variazioni della PCR e del BASDAI sono state statisticamente significative il *global assesment of pain (VAS)* si è ridotto del 20% nel 92%, del 50% nell'84% dei pazienti.

Etanercept

L'esperienza d'uso dell'etanercept nella spondilite nasce con uno studio *open* condotto su 10 pazienti affetti da SA (12). Si tratta di uno studio descrittivo longitudinale (6 mesi) concepito per evidenziare gli effetti dell'etanercept sulle manifestazioni cliniche dei pazienti spondilitici e sulle lesioni entesali periferiche, mediante l'uso della RMN. I parametri clinici utilizzati sono stati la conta del-

Tabella I - Valutazioni globali, parametri di laboratorio e QoL.

	Infliximab (n. 34)		Placebo (n. 35)		p
	Bas.	Set. 12	Bas.	Set. 12	
Valutazione del paziente	6,9	3,3	6,9	6,3	<0,0001
Valutazione del medico	6,5	3,0	6,2	5,7	<0,0001
N. articolazioni tumefatte	0,9	0,2	1,3	1,1	0,31
N. articolazioni entesitiche	1,7	0,7	2,0	1,6	0,05
PCR (mg/L)	24	6	18	15	<0,0001
VES (mm/ora)	29	6	26	30	<0,0001
SF-36 Comp. fisica %	46,5	61,5	47,6	46,0	<0,0001
SF-36 Comp. Mentale %	51,5	65,4	56,8	63,0	0,063

le entesi infiammate, il BASFI, il BASDAI e l'ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) questionnaire. Le entesiti e l'osteite associata, sono stati quantizzati in maniera semiquantitativa a tempo 0 e dopo 6 mesi di trattamento. I risultati consentono di dimostrare un miglioramento statisticamente significativo di tutti i parametri clinici e funzionali e, con la RMN, si è potuto dimostrare che l'86% delle lesioni entesitiche regrediscono parzialmente o del tutto.

Lo stesso gruppo ha documentato, inoltre, in uno studio in aperto su 20 pazienti con SA che l'etanercept migliora la densità della massa ossea (BMD) dei pazienti trattati con questa terapia rispetto ai pazienti in placebo (13).

Dopo il primo promettente approccio in aperto, si sono succeduti 3 studi doppio cieco controllati (14-16).

Il primo studio (14) è uno studio monocentrico condotto in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo della durata di 4 mesi, seguito da una fase in aperto di 6 mesi. Sono stati arruolati 40 pazienti con malattia attiva (20 per braccio), 37 pazienti (19 del gruppo etanercept e 18 del gruppo placebo) hanno proseguito in aperto. È stata consentita la continuazione della terapia con DMARDs e steroidi. End point primario è stata la risposta ASAS 20%. Durante la fase in doppio cieco la risposta al trattamento nel gruppo etanercept è stata rapida e si è mantenuta nel tempo. Ai mesi 1, 2 e 4 il numero di pazienti responders all'etanercept era significativamente maggiore di quello dei soggetti in placebo; si è, inoltre, ottenuto un miglioramento significativamente maggiore della qualità della vita ($p < 0,05$), soprattutto per la componente fisica e la salute in generale nei pazienti in etanercept, rispetto al placebo. Durante la fase in aperto si dimostra che i pazienti originariamente in etanercept hanno mantenuto la risposta alla terapia fino ai 10 mesi (termine dello studio), men-

tre i pazienti originariamente in placebo hanno rapidamente risposto al trattamento con etanercept, azzerando, così, le differenze fra i due gruppi di trattamento. Il 66% dei pazienti in trattamento con steroidi, il 63% di quelli in sulfasalazina, il 63% di quelli in methotrexate (MTX), il 73% di quelli che assumevano FANS, hanno potuto ridurre il dosaggio iniziale.

Il secondo studio (15) è uno studio multicentrico di 6 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, seguito da 6 mesi di estensione in aperto, condotto su 30 pazienti (14 in etanercept, 16 in placebo) con malattia attiva (BASDAI > 4). Durante lo studio non erano consentiti né DMARDs né steroidi. Gli endpoints erano il miglioramento del BASDAI di almeno il 50% a 6 settimane e il miglioramento del low back pain (misurato su di una scala numerica), del BASFI, del BASMI, del SF-36, dei criteri ASAS, della PCR e della VES. In questo studio il trattamento con etanercept si è dimostrato significativamente migliore del placebo nel ridurre l'attività di malattia nel 57% dei pazienti alla 6ª settimana (il 6% nel gruppo placebo). Anche i livelli medi di PCR sono diminuiti significativamente nel gruppo etanercept rispetto al placebo; miglioramenti simili sono stati rilevati alla 6ª settimana anche nei punteggi ASAS, BASFI e BASMI. La recidiva di malattia è sopravvenuta in media a $6,2 \pm 3$ settimane dalla sospensione dell'etanercept.

Il terzo studio, più recente (16) è uno studio multicentrico internazionale, randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane, condotto su 277 pazienti affetti da SA moderata o severa. I pazienti sono stati trattati con etanercept ($n = 138$) o con placebo ($n = 139$). È stata permessa la continuazione di dosi stabili di FANS, di prednisone fino ad un massimo di 10 mg/die, di sulfasalazina, idrossiclorochina e MTX. L'endpoint primario, il raggiungimento dell'ASAS 20, è stato raggiunto nel 59% dei pazienti in eta-

Tabella II - Risposte ASAS a 12 settimane.

	Studio Calin 2004		Studio Davis 2003	
	Enbrel	pla	Enbrel	pla
N	45	39	138	139
ASAS 20%	60%*	23%	59%*	28%
ASAS 50%	49%*	10%	45%*	14%
ASAS 70%	24%	10%	30%*	7%
* $p < 0.0001$				

Tabella III - BASDAI.

	Studio Calin 2004		Studio Davis 2003	
	Enbrel	placebo	Enbrel	placebo
Baseline	61*	59	58*	60
% di riduzione a 12 settimane (media)	44*	14	42*	11
% di riduzione a 24settimane (media)			40*	6
50% di riduzione a 12 settimane			48*	15
*miglioramento significativo rispetto al basale				

nercept (il 28% nel gruppo placebo) alla 12^a settimana. Le percentuali erano, invece, del 57% e del 22% rispettivamente alla 24^a settimana.

Molto simile allo studio appena descritto è il recente studio europeo multicentrico, doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, della durata di 12 settimane, condotto su 84 pazienti con SA attiva (17). Endpoints e disegno dei due studi sono sostanzialmente simili. I risultati a 12 settimane di questo studio, confrontati con il precedente (americano) sono sintetizzati nelle tabelle II e III.

Ovviamente nessun confronto fra infliximab ed etanercept è possibile utilizzando gli studi finora descritti, per l'ampia variabilità delle condizioni di studio, dei parametri valutati, dei tempi di trattamento, dei disegni sperimentali. Il raffronto fra gli studi documenta l'indubitabile efficacia di entrambi i farmaci, ma non consente di estrapolare giudizi per la mancanza di uno studio di confronto diretto.

ARTRITE PSORIASICA (AP)

Etanercept

Il primo studio controllato per dimostrare l'efficacia dell'etanercept nella AP è lo studio di Mease et al. (18). Si tratta di uno studio randomizzato doppio cieco controllato con placebo della durata di 12 settimane, condotto su 60 pazienti con AP e psoriasi. È stata consentita la continuazione di MTX, steroidi e FANS alla dose massima di 10mg/die in prednisone, ma non il trattamento topico o sistemico di farmaci antipsoriasici. Gli endpoints per la AP comprendevano la percentuale dei pazienti che soddisfacevano i criteri di risposta per l'AP (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PSARC) e il criterio ACR20. Gli endpoints per la psoriasi comprendevano l'indice di miglioramento della psoriasi (psoriasis area and severity index, PASI) e il miglioramento di lesioni psoriasiche in-

dividuate prospetticamente. Al termine dello studio l'87% dei pazienti soddisfaceva il PSARC contro il 26% dei soggetti in placebo; l'ACR20 è stato raggiunto dal 73% dei pazienti trattati verso il 13% dei controlli. Anche la malattia cutanea ha mostrato un miglioramento (il 75% di miglioramento nel 26% dei pazienti trattati contro l'assenza di qualsiasi miglioramento nei controlli). Il valore medio del PASI nei pazienti in etanercept era del 46% verso il 9% del gruppo placebo.

I promettenti risultati di questo studio di fase II su un numero relativamente basso di pazienti ha portato alla impostazione di un ulteriore trial multicentrico randomizzato doppio cieco controllato con placebo di fase III, condotto su 205 pazienti con AP (18). I criteri di inclusione erano gli stessi dello studio precedente. In questo studio, invece, l'endpoint primario era l'ACR20 e lo PSARC il secondario, insieme all'ACR50 e ACR70. Alla prima fase in cieco di 24 settimane è seguita una II fase in "open" durante la quale poteva esser somministrato l'etanercept fino a 48 settimane. La valutazione dell'efficacia è stata fatta a 0, 4, 12, 24 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane. La valutazione radiologica di mani e polsi è stata eseguita al tempo 0, a 12 e a 48 settimane. Al termine del periodo in cieco (24 settimane) si è potuto documentare che i pazienti che raggiungono l'ACR20 sono significativamente più numerosi di quelli in placebo. Tuttavia la percentuale dei pazienti ACR20 tende a subire un calo dalla 12^a alla 24^a settimana (la quota scende dal 59 al 50%), mentre i pazienti in ACR50 non si modificano nel tempo. La percentuale dei pazienti che soddisfanno i PSARC (72%) è più alta di quelli che soddisfanno i criteri ACR e, per di più, questa percentuale non varia nel tempo. Dati molto interessanti vengono dalla valutazione della progressione radiologica (metodo di Sharp modificato, ulteriormente "adjusted" per la valutazione delle erosio-

ni della interfalangee distali): i pazienti in trattamento con etanercept hanno mostrato una erosività significativamente ridotta in confronto ai controlli, con riduzione sia del *total Sharp score* che dell'*erosion score*. Questi punteggi si sono mantenuti negativi alla 24^a come alla 48^a settimana, indicando di fatto l'arresto della progressione del danno.

Uno studio *open* del 2002 (20), condotto su 10 pazienti affetti da una grave poliartrite psoriasica simmetrica e resistente alle terapie tradizionali dimostra che l'etanercept è efficace anche nelle forme di artrite severa che non rispondono ai farmaci convenzionali e che la risposta al farmaco biologico è sostenuta e valida anche a due anni dall'inizio del trattamento. Si dimostra anche che 3 di 4 pazienti con malattia cutanea attiva vanno incontro a completa risoluzione delle lesioni.

Infliximab

Fra i primi studi sull'efficacia dell'infliximab nella AP vi è un piccolo studio *open* condotto su sei pazienti (21). Lo studio dimostra che anche l'infliximab determina un miglioramento della psoriasi e della artrite dopo 10 settimane di trattamento.

I dati segnalati vengono confermati da uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, monocentrico della durata di 12 settimane (22), nel quale, nell'ambito di 40 pazienti affetti da spondiloartriti, sono stati studiati 18 pazienti con AP. Gli endpoints primari erano il miglioramento nella valutazione globale del medico e del paziente, misurati con scala visuo-analogica; vengono utilizzati come parametri di valutazione dell'artrite la valutazione con VAS del dolore articolare, la conta delle articolazioni dolenti e tumefatte. Si dimostra il miglioramento significativo della attività di malattia nei pazienti trattati con infliximab.

Ancora uno studio *open* di 54 settimane condotto in pazienti *non responder* ai DMARDs (10 pazienti) dimostra il raggiungimento dell'ACR20 in tutti i pazienti già alla 2^a settimana di trattamento. Otto pazienti raggiungono l'ACR70 alla decima settimana e sei di questi mantengono l'ACR70 fino alla 54^a settimana. Suggestivi i dati ottenuti dall'imaging in RMN che dimostra una riduzione del 83% dei segni di infiammazione rispetto alle condizioni basali. Il PASI si riduce del 71% nei pazienti trattati verso il 17% dei controlli.

La capacità di indurre una risposta clinica anche in pazienti refrattari al trattamento tradizionale è stata valutata in due studi *open* italiani (23, 24). Nel primo (23) 16 pazienti affetti da AP refratta-

ria sono stati trattati con successo con Infliximab associato a MTX. Fin dalla seconda settimana è stato registrato un miglioramento del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte, della VAS dolore, dei punteggi di valutazione globale del paziente e del medico, del HAQ, della VES e della PCR. Alla 30^a settimana le percentuali dei pazienti in ACR 20, 50 e 70 erano 64, 57 e 57%. Il miglioramento del PASI era 37% a 2 settimane e 86% a 30 settimane. Nel secondo lavoro (24), sempre *open* sono stati studiati 12 pazienti con AP refrattaria. Endpoint e valutazioni clinico-laboratoristiche sono sovrapponibili a quelli del primo studio. I miglioramenti, già presenti alla seconda settimana, sono stati quantizzati con l'indice ACR. Alla settimana 26 i valori di ACR20 erano raggiunti dal 63% dei pazienti, l'ACR50 e ACR70, rispettivamente dal 50 e dal 25% dei pazienti. Il PASI mostrava un notevole miglioramento così come la VES e la PCR.

Studi randomizzati, doppio cieco, controllati con placebo, multicentrici su pazienti con AP attiva, sono stati avviati (alcuni anche conclusi); tuttavia non compaiono in letteratura i lavori *in extenso* e, al momento, sono solo disponibili alcuni riassunti di presentazioni orali o di poster in congressi internazionali. Si tratta dei due studi IMPACT1 (25, 26) e IMPACT2 (27). Nel primo sono stati studiati 104 pazienti in cieco per 16 settimane; in una successiva fase in aperto i pazienti sono stati monitorati fino alla 102^a settimana. Alla settimana 16 vi è stato miglioramento (almeno il 20%) della conta delle articolazioni dolenti e tumefatte, della VAS dolore, della valutazione globale del paziente, del HAQ e della PCR. La risposta ACR20, 50 e 70 alla settimana 16 è stata, rispettivamente, di 65,4, 46,3 e 28,8% verso 9,6, 0 e 0 del gruppo di controllo. Il 77% dei pazienti in trattamento raggiungono il PsARC e il 67% raggiunge un miglioramento del PASI maggiore del 75%. Nella fase in aperto, durante la quale ai soggetti di controllo è stato sostituito il placebo con l'infliximab, la risposta ACR e il PSARC dei due gruppi ha finito con l'essere identica.

Lo studio IMPACT2 (27), riguarda 200 pazienti con AP attiva ed è stato avviato per confermare l'efficacia e la *safety* dell'infliximab in un più ampio numero di soggetti. Si documenta il miglioramento degli indici ACR e del PASI paragonabile a quello dello studio IMPACT1.

Il confronto dell'efficacia dei due farmaci, ancora una volta non è possibile in mancanza di un confronto diretto.

Le enteso-artriti non differenziate

Alcuni dati preliminari segnalano l'efficacia dell'infliximab nel trattamento delle enteso-artriti non differenziate (28, 29). La somministrazione di infliximab determina il miglioramento delle artriti, delle entesiti e dell'impegno clinico dell'asse. La dose più efficace appare quella di 5 mg/kg. In uno studio simile (30), condotto con 25 mg di etanercept 2 volte alla settimana s.c. in 10 pazienti con enteso-artrite non differenziata, le risposte appaiono altrettanto buone.

Malattie infiammatorie croniche intestinali

Nel trattamento del morbo di Crohn l'etanercept sembra non essere adeguato (31-33), almeno ai dosaggi usuali, mentre l'efficacia dell'infliximab sembra essere fuori discussione (33). Non vi sono dati relativi all'adalimumab.

Adult onset Still's disease

Il trattamento del m. di Still dell'adulto con farma-

ci anti TNF è stato descritto in singoli casi o in piccole coorti di pazienti, per lo più utilizzando l'infliximab (34-37). Vi sono poche segnalazioni relative all'etanercept (38). In genere, sono descritti buoni risultati. Il morbo di Still può essere un potenziale target del trattamento con farmaci biologici, ma sono necessarie ulteriori indagini per poter definire la reale efficacia di questi farmaci in questa malattia.

M. di Behçet

L'efficacia del trattamento con farmaci biologici del m. di Behçet non è stato affrontato in maniera sistematica con studi controllati, esiste, piuttosto, una miriade di lavori condotti su pochi casi o segnalazioni di casi singoli che, complessivamente portano a ritenere che i farmaci biologici (quasi sempre è stato usato l'infliximab) siano efficaci nelle manifestazioni oculari, cutanee e mucose, intestinali, vascolari di questa malattia, ma non nell'eritema nodoso ad essa secondario (39-61).

RIASSUNTO

Questo lavoro consiste in una revisione degli articoli pubblicati in letteratura sull'utilizzo dei farmaci anti-TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha) in diverse condizioni patologiche tra le quali: la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica, le enteso-artriti non differenziate, le malattie infiammatorie croniche intestinali, il morbo di Still dell'adulto e la malattia di Behçet. Vengono discussi i risultati degli studi che riguardano soprattutto l'utilizzo in tali patologie dell'infliximab e dell'etanercept, in minor misura dell'adalimumab. Entrambi i farmaci appaiono molto efficaci nel trattamento di tali condizioni, anche se, per la mancanza di studi di comparazione diretti, non è possibile un confronto dell'efficacia dei due farmaci.

Parole chiave - Tumor Necrosis Factor alfa, inibitori del TNF α , efficacia, malattie autoimmuni.

Key words - Tumor Necrosis Factor alfa, TNF α inhibitors, efficacy, autoimmune diseases.

BIBLIOGRAFIA

1. Toussiot E, Lafforgue P, Boucraut J, Despieds P, Schiano A, Bernard D, et al. Serum levels of interleukin 1-beta, tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondylarthropathies. *Rheumatol Int* 1994; 13: 175-80.
2. Canete JD, Llana J, Collado A, Sanmarti R, Gaya A, Gratacos J, et al. Comparative cytokine gene expression in synovial tissue of early rheumatoid arthritis and seronegative spondylarthropathies. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 38-42.
3. 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.
4. Crew MD, Effros RB, Walford RL, Zeller E, Cheroutre H, Brahn E. Transgenic mice expressing a truncated *Peromyscus leucopus* TNF-alpha gene manifest an arthritis resembling ankylosing spondylitis. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18: 219-25.
5. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-52.
6. Brandt J, Haibel H, Sieper J, Reddig J, Braun J. Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2936-7.
7. 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.

8. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-93.
9. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab 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.
10. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two-year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 229-34.
11. Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Georgiadis AN, Voulgari PV, et al. Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1218-20.
12. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2112-7.
13. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, Green MJ, Stewart SP, Emery P. Bone mineral density improvement in spondyloarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1020-1.
14. Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-56.
15. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1667-75.
16. Davis JC, Jr., van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-6.
17. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1594-600.
18. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
19. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264-72.
20. Yazici Y, Erkan D, Lockshin MD. Etanercept in the treatment of severe, resistant psoriatic arthritis: continued efficacy and changing patterns of use after two years. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 115.
21. Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C, Manger B, Kalden JR, Schuler G, et al. Treatment of psoriatic arthritis with antitumour necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Br J Dermatol* 2001; 144: 587-9.
22. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, De KF, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-65.
23. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Macchioni P, Padula A, Niccoli L, et al. Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 541-5.
24. Provenzano G, Termini A, Le MC, Rinaldi F. Efficacy of infliximab in psoriatic arthritis resistant to treatment with disease modifying antirheumatic drugs: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 680-1.
25. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, Burmester G, Manger B, Tutuncu Z, et al. The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT): substantial efficacy on synovitis and psoriatic lesions with or without concomitant DMARD therapy. *EULAR 2003 Abstract*.
26. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B. The infliximab multinational Psoriatic arthritis controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (suppl. 985), S381.
27. Kavanaugh A, Krueger G, De Vlam, Birbara CA, Beutler A, Guzzo CA, et al. Infliximab significantly improves joint and skin involvement in psoriatic arthritis to a substantial extent and irrespective of baseline joint involvement or MTX use: analysis of clinical response from the IMPACT2 trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50 S617.
28. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De KF, 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.
29. 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.
30. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, et al. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31: 531-8.
31. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 74-6.
32. Sandborn WJ. Optimizing anti-tumor necrosis factor strategies in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 501-5.
33. Sandborn WJ, Targan SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1592-608.
34. Dechant C, Schauenberg P, Antoni CE, Kraetsch HG,

- Kalden JR, Manger B. [Longterm outcome of TNF blockade in adult-onset Still's disease]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1308-12.
35. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 Suppl 3: iii55-iii57.
36. Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 329-32.
37. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, Bambara LM. A case of adult onset Still's disease treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 113.
38. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman SS, Fraser P, Gravallese EM, et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1171-6.
39. Falappone PC, Iannone F, Scioscia C, Grattagliano V, Covelli M, Lapadula G. [The treatment of recurrent uveitis with TNF-alpha inhibitors]. *Reumatismo* 2004; 56: 185-9.
40. Giansanti F, Barbera ML, Virgili G, Pieri B, Emmi L, Menchini U. Infliximab for the treatment of posterior uveitis with retinal neovascularization in Behcet disease. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14: 445-8.
41. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 744-5.
42. Mansour AM. Infliximab treatment of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2004; 111: 197-8.
43. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1362-8.
44. Sayarlioglu M, Cinal A, Topcu N, Demirok A. Effect of infliximab on refractory uveitis in Behcet's disease. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 901-2.
45. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 404-6.
46. Wechsler B, Sable-Fourtassou R, Bodaghi B, Huong DL, Cassoux N, Badelon I, et al. Infliximab in refractory uveitis due to Behcet's disease. *Clin* 7).
47. Yucel AE, Kart-Koseoglu H, Akova YA, Demirhan B, Boyacioglu S. Failure of infliximab treatment and occurrence of erythema nodosum during therapy in two patients with Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 394-6.
48. Gulli S, Arrigo C, Bocchino L, Morgante L, Sangari D, Castagna I, et al. Remission of Behcet's disease with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy: a case report. *BMC Musculoskelet Disord* 2003; 4: 19.
49. Katsiari CG, Theodossiadis PG, Kaklamanis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP. Successful long-term treatment of refractory Adamantiades-Behcet's disease (ABD) with infliximab: report of two patients. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 551-5.
50. Kram MT, May LD, Goodman S, Molinas S. Behcet's ileocolitis: successful treatment with tumor necrosis factor-alpha antibody (infliximab) therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 118-21.
51. Licata G, Pinto A, Tuttolomondo A, Banco A, Ciccia F, Ferrante A, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody therapy for recalcitrant cerebral vasculitis in a patient with Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 280-1.
52. Morris DS, Gavin MP, Sturrock RD. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha (infliximab) on sight-threatening uveitis in a patient with Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 557-9.
53. Saulsbury FT, Mann JA. Treatment with infliximab for a child with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 599-600.
54. Andreu M, Ramanoelina J, Fajnkuchen F, Mouthon L, Cohen P, Laroche L, et al. [Treatment of severe Behcet's disease with anti-TNF-alpha: infliximab. A case report]. *Ann Med Interne (Paris)* 2002; 153: 414-5.
55. Estrach C, Mpofo S, Moots RJ. Behcet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1213-4.
56. Scheinberg MA. Treatment of recurrent oral aphthous ulcers with etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 733-4.
57. Sfikakis PP. Behcet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 2: ii51-ii53.
58. Triolo G, Vadala M, Accardo-Palumbo A, Ferrante A, Ciccia F, Gardina E, et al. Anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody treatment for ocular Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 560-1.
59. Hassard PV, Binder SW, Nelson V, Vasiliauskas EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behcet's disease: a case report. *Gastroenterology* 2001; 120: 995-9.
60. Robertson LP, Hickling P. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behcet's syndrome with infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 473-4.
61. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bell AL. Treatment of intestinal Behcet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut* 2001; 49: 725-28.