

# ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΓΚΥΛΩΤΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Παναγιώτης Αθανασίου  
Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα είναι νόσημα που προσβάλλει τον αξονικό σκελετό, προκαλεί ιερολαγονίτιδα και μπορεί να προκαλέσει αναπηρία. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα σε συνδυασμό με άσκηση ήταν ο κλασσικός θεμέλιος λίθος της φαρμακευτικής αντιμετώπισης ασθενών με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, αλλά η επίδρασή τους στην πρόσοδο της νόσου είναι αβέβαιη. Πρόσφατα εισήχθησαν στη θεραπεία των ασθενών με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα οι βιολογικοί παράγοντες που δρουν έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-a (TNF-a). Ο βιολογικός παράγοντας infliximab, ένα χειμερικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα έναντι του TNF-a που εξουδετερώνει τη διαλυτή κυτταροκίνη και δεσμεύει την κυτταροκίνη που είναι δεσμευμένη στην κυτταρική μεμβράνη και ο βιολογικός παράγοντας etanercept, ανασυνδυασμένος υποδοχέας του TNF-a, χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία ασθενών με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα. Αποτελέσματα από ανοιχτές και τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ευνοϊκή δράση του infliximab και του etanercept στην αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα. Ο βιολογικός παράγοντας infliximab και ο βιολογικός παράγοντας etanercept που είναι αντί-TNF-a παράγοντες, φαίνεται ότι βελτιώνουν σημαντικά τους ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα και αποτελούν μια πραγματική επανάσταση στη θεραπεία των ασθενών με τη νόσο αυτή.

**Λέξις ευρετηρίου:** αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, παράγοντας νέκρωσης των όγκων-a (TNF-a), αντίσωμα έναντι του TNF-a, infliximab, υποδοχέας του TNF-a, etanercept

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι σπονδυλαρθροπάθειες είναι νόσοι που προκαλούν αναπηρία. Εμφανίζονται με σπονδύλιτιδα, αρθρίτιδα των περιφερικών αρθρώσεων και ενθεσοπάθεια<sup>1</sup>. Η αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα αποτελεί το πρωτότυπο από τα νοσήματα αυτά. Άλλες οντότητες είναι η αντιδραστική αρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η αρθρίτιδα σε ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Η σπονδύλιτιδα μπορεί να προσβάλλει τον αξονικό σκελετό και

καταλήγει σε φλεγμονώδες άλγος και δυσκαμψία, ενώ οι ακτινογραφίες αποκαλύπτουν ιερολαγρίτιδα, συνδεσμόφυτα και μεταβολές των αποφυσιακών αρθρώσεων οδηγώντας τελικά στη σπονδυλική στήλη με μορφολογία baboo. Η αρθρίτιδα προσβάλλει κυρίως τα κατώτερα άκρα με ασύμμετρη κατανομή. Διακυλίτιδα παρατηρείται σε μερικές μορφές σπονδυλαρθροπάθειας, ειδικά στη σπονδυλαρθροπάθεια που σχετίζεται με τη νόσο του Crohn και την ψωριασική σπονδυλαρθροπάθεια. Η ενθεσοπάθεια είναι συχνή εκδήλωση που προσβάλλει την ένθεση του Αχιλλείου τένοντα ή την περιτονία της παλάμης.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα σε συνδυασμό με έντονη άσκηση ήταν ο κλασσικός θεμέλιος λίθος της φαρμακευτικής αντιμετώπισης ασθενών με σπονδυλαρθροπάθεια. Η επίδραση των μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων με ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση όπως η πιροξικάμη, η φαινυλβουταζόνη ή η ινδομεθακίνη είναι ταχεία, αλλά παροδική, με υποτροπή του άλγους με τη διακοπή της αγωγής. Η επίδραση των φαρμάκων αυτών στην πρόσοδο της νόσου, ειδικότερα στην αγκύλωση είναι αβέβαιη. Αν τα συμπτώματα της περιφερικής αρθροπάθειας επιμένουν, η σουλφασαλαζίνη μπορεί να συνδυασθεί με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα<sup>2</sup>. Η αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα είναι ένα από τα ρευματικά νοσήματα για τα οποία δεν υπήρχε αντιρρευματική θεραπεία τροποποιητική της νόσου.

Υπάρχουν σήμερα στη θεραπεία των χρόνιων αυτοαναστοσιδών σημαντικές πρόσοδοι, ειδικά μετά την είσοδο στη θεραπευτική των βιοτεχνολογικών παραγόντων. Οι ουσίες αυτές επιτρέπουν ειδική παρέμβαση στον άνοσο καταρράκτη που υπόκειται της νόσου. Παράγοντες που αποκλείουν τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-a (TNF-a), μονοκλωνικά αντισώματα ή διαλυτοί υποδοχείς, είναι τα πρώτα αντιπροσωπευτικά φάρμακα στην κατηγορία αυτή. Τα φάρμακα αυτά έχει ήδη δειχθεί να έχουν κλινικά σημαντική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας<sup>3</sup>. Τα φάρμακα αυτά έχουν καλύτερο αποτέλεσμα στα σημεία και συμπτώματα της αρθρίτιδας σε σχέση με τα κλασσικά αντιρρευματικά φάρμακα που τροποποιούν τη νόσο και έχουν και δράση που μεταβάλλει

τη δομή της άρθρωσης. Η απόδειξη ότι οι παράγοντες αυτοί έχουν θεραπευτική αποτελεσματικότητα στην αρθρίτιδα έχει δώσει τεράστια ώθηση στην έρευνα στον τομέα αυτό. Οι υπάρχοντες παράγοντες δοκιμάζονται σε μεγάλο και αυξανόμενο αριθμό ενδείξεων. Αναπτύσσονται επίσης άλλοι παράγοντες που παρεμβαίνουν εκλεκτικά σε διαφορετικές θέσεις στο φλεγμονώδη καταρράκτη.

Στην εργασία αυτή γίνεται ανασκόπηση της πρόσφατης προόδου που έχει λάβει χώρα στη θεραπεία ασθενών με σπονδυλαρθροπάθεια με βιολογικούς παράγοντες έναντι του TNF-α. Ειδικότερα, συζητείται η θεραπεία των ασθενών με σπονδυλαρθροπάθεια με το βιολογικό παράγοντα infliximab, ένα χειμερικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα έναντι του TNF-α που εξουδετερώνει τη διαλυτή κυτταροκίνη και δεσμεύει την κυτταροκίνη που είναι δεσμευμένη στην κυτταρική μεμβράνη<sup>4</sup> και το βιολογικό παράγοντα etanercept, που είναι ένας διαλυτός υποδοχέας του TNF-α.

#### ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΟΥΝ ΤΟΝ TNF-α

Σήμερα υπάρχουν τρεις κύριοι βιολογικοί παράγοντες που στόχο έχουν τον TNF-α. Οι παράγοντες αυτοί είναι το χειμερικό μονοκλωνικό αντίσωμα infliximab με σταθερό τμήμα ανθρώπειο και ποικίλο τμήμα μυός, ο ανασυνδυασμένος 75 kD υποδοχέας του TNF με IgG1 συνδυασμένη πρωτεΐνη etanercept και το πλήρως εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα adalimumab. Όλοι αυτοί οι παράγοντες δεσμεύουν το διαλυτό TNF-α στο πλάσμα. Το etanercept επίσης δεσμεύει τον TNF-β. Το infliximab επίσης δεσμεύει τον παράγοντα TNF-α που είναι δεσμευμένος σε μεμβράνες και οδηγεί σε λύση των κυττάρων. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του infliximab και του etanercept στο πλάσμα είναι 210 και 115 ώρες, αντίστοιχα. Οι διαφορές αυτές μπορεί να είναι υπεύθυνες για τη σχετικά διαφορετική κλινική αποτελεσματικότητα των παραγόντων αυτών. Όλοι αυτοί οι παράγοντες είναι αποτελεσματικοί στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Το infliximab έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη. Το etanercept έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ως μονοθεραπεία.

#### ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ANTI-TNF-α ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΙΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

Εκ παραλλήλου με την αποτελεσματικότητα του infliximab και του etanercept καθώς και άλλων παραγόντων που δεσμεύουν τον παράγοντα TNF-α στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι λόγοι για να εξετασθεί η θεραπεία με αντι-TNF-α παράγοντες σε ασθενείς που έχουν σπονδυλαρθρίτιδα είναι αφενός μεν η αυξημένη έκφραση του παράγοντα TNF-α στον ορό και στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις ασθενών με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα και αφετέρου η στενή ανοσιακή σχέση μεταξύ σπονδυλαρθροπάθειας και

νόσου του Crohn, καθώς η τελευταία έχει καταστεί μια καθιερωμένη ένδειξη για τη νέα αυτή βιολογική θεραπεία.

Οι Gratacos et al<sup>5</sup> μέτρησαν με ELISA τον TNF-α και άλλες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες σε ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα και βρήκαν υψηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα σε σχέση με ασθενείς που είχαν οσφυαλγία μη φλεγμονώδους αιτιολογίας. Τα επίπεδα του TNF-α δεν συσχετίζονταν με εργαστηριακές και κλινικές παραμέτρους ενεργότητας της νόσου. Με in situ υβριδισμό έχει βρεθεί υψηλή ποσότητα mRNA του TNF-α στην ιερολαγόνιο άρθρωση σε ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα<sup>6</sup>.

Κατά την τελευταία δεκαετία έχουν βρεθεί σημαντικές κλινικές, επιδημιολογικές και ανοσιακές ενδείξεις που συνδέουν τις σπονδυλαρθρίτιδες με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εποι:

1. Υποκλινική φλεγμονή του εντέρου έχει διαπιστωθεί με κολονοσκόπηση σε μέχρι και 2/3 των ασθενών με σπονδυλαρθροπάθεια<sup>7</sup>. Σε ασθενείς που έγινε δεύτερη κολονοσκόπηση, η ύφεση της φλεγμονής των αρθρώσεων συσχετίζοταν με εξαφάνιση της φλεγμονής του εντέρου, ενώ η επιμονή της φλεγμονής των αρθρώσεων συσχετίζοταν με επιμονή αυτής του εντέρου. Συνολικά, 6.5% των ασθενών με σπονδυλαρθροπάθεια που δεν είχε κλινικά σημεία διαταραχής του εντέρου εμφάνισε έκδηλη νόσο του Crohn κατά την πορεία της νόσου.

2. Χρονική σχέση μεταξύ των εξάρσεων της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και αρθρίτιδα έχει αναφερθεί με συσχέτιση της βαρύτητας της αρθρίτιδας με τη βαρύτητα και την έκταση της νόσου στο έντερο<sup>8</sup>.

3. Επιπρόσθετα προς τα κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα που δείχνουν υποκλινική ή κλινική φλεγμονή του εντέρου σε ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθειες, ανοσοϊστοχημικές μελέτες του εντέρου σε ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθεια και νόσο του Crohn δείχνουν ότι οι πρώιμες άνοσες βλάβες του εντέρου σε ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθεια θυμίζουν τις βλάβες της νόσου του Crohn.

4. Μετά την ενεργοποίηση των κυττάρων T, μπορεί να εμφανισθούν διάκριτοι πληθυσμοί λεμφοκυττάρων. Τα λεμφοκύτταρα Th1 χαρακτηρίζονται από την παραγωγή ιντερφερόντης-γ και ιντερλευκίνης-2 και τα λεμφοκύτταρα Th2 εκκρίνουν ιντερλευκίνη-4, ιντερλευκίνη-5 και ιντερλευκίνη-10. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα T λεμφοκύτταρα στο βλεννογόνο των ασθενών με σπονδυλαρθροπάθεια και νόσο του Crohn έχουν μελετηθεί. Βρέθηκε ότι στο βλεννογόνο των ασθενών με αμφότερες τις νόσους υπάρχει υπεροχή των Th1 κυττάρων<sup>9</sup>.

5. Ενας νέος δείκτης στο πεδίο της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου είναι τα αντισώματα έναντι του μύκητα *Saccharomyces cerevisiae*. Τα αντισώματα αυτά περιγράφηκαν για πρώτη φορά σε ασθενείς με νόσο του Crohn

και πρόσφατα βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα<sup>10</sup>.

Ολες αυτές οι κλινικές, επίδημιολογικές, ιστολογικές και ανοσιακές μελέτες σε ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθεια και φλεγμονώδη νόσο του εντέρου συνδέουν τα νοσήματα αυτά με κοινό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο και μπορεί να υποδεικνύουν ότι οι μοριακές μεταβολές στο έντερο σε ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθεια είναι πρώιμα άνοσα φαινόμενα στον καταρράκτη που οδηγεί από τη σπονδυλαρθροπάθεια στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Η θεωρητική αυτή ιδέα οδήγησε στην πειραματική εφαρμογή του infliximab και παρακολούθηση της επιδρασης του στα αρθρικά συμπτώματα σε ασθενείς με έκδηλη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και ενεργό σπονδυλαρθροπάθεια. Οι Van den Bosch et al<sup>11</sup> θεράπευσαν 4 ασθενείς με ανθεκτική νόσο του Crohn που συσχετίζοταν με σπονδυλαρθροπάθεια με infliximab. Σε όλους τους ασθενείς το infliximab προκάλεσε ύφεση όχι μόνο των γαστρεντερικών αλλά και των αρθρικών συμπτωμάτων. Η επιδραση εκδηλώθηκε σύντομα μετά την έγχυση του infliximab. Η πιλοτική αυτή εφαρμογή οδήγησε στην ελπίδα ότι η αποτελεσματικότητα του νέου αυτού σκευάσματος θα υπήρχε και σε ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθεια που δεν συσχετίζοταν με έκδηλη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Ετοι, το infliximab χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα και άλλες μορφές σπονδυλαρθροπάθειας κυρίως στην Ευρώπη.

#### **ΑΝΟΙΧΤΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ INFILXIMAB ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΩΝ**

Ανοιχτές μελέτες με infliximab στη σπονδυλαρθροπάθεια έγιναν σχεδόν ταυτόχρονα σε δύο Ευρωπαϊκά κέντρα. Η ομάδα επιστημόνων του Ghent<sup>12</sup> χορήγησε το βιολογικό παράγοντα infliximab σε 21 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της σπονδυλαρθροπάθειας της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης της Σπονδυλαρθροπάθειας (European Spondyloarthropathy Study Group). Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο ανθεκτική στη θεραπεία. Από τους 21 ασθενείς 11 είχαν αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, 3 είχαν μόνο αξονική νόσο, 7 με συσχετιζόμενη περιφερική αρθρίτιδα και 1 με ταυτόχρονη ψωριασική αρθρίτιδα. Όλοι οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο. Οι ασθενείς έλαβαν 3 εγχύσεις infliximab 5 mg/kg κατά τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Ο πόνος στη σπονδυλική στήλη βελτιώθηκε σημαντικά σε 7 από 11 ασθενείς μετά την πρώτη έγχυση. Από τους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη 9 είχαν ψωριασική αρθρίτιδα. Οι ασθενείς αυτοί βελτιώθηκαν σημαντικά. Καλή ανταπόκριση παρατηρήθηκε και σε 2 ασθενείς που είχαν μη διαφοροποιημένη σπονδυλαρθρίτιδα.

Η ομάδα του Βερολίνου θεράπευσε 11 ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα και ενεργό νόσο με 3 εγ-

χύσεις infliximab<sup>13</sup>. Ενας ασθενής αποσύρθηκε λόγω εμφάνισης κνησμάδους ξανθώματος. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε σε 9 από τους 10 ασθενείς. Η βελτίωση διήρκεσε για 6 εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση σε 8 από τους 10 ασθενείς. Στη μελέτη αυτή έγινε μαγνητική τομογραφία της σπονδυλικής στήλης σε 5 ασθενείς. Κατά την είσοδο στη μελέτη 3 από τους 5 ασθενείς είχαν ενδείξεις φλεγμονής στη σπονδυλική στήλη όπως φαινόταν από τη μαγνητική τομογραφία. Η μαγνητική τομογραφία που έγινε μετά την 3η έγχυση αποκάλυψε βελτίωση σε 2 ασθενείς.

Αρκετές άλλες ομάδες περαιτέρω αναφέρουν εμπειρία με το βιολογικό παράγοντα infliximab σε ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα ή άλλους τύπους σπονδυλαρθροπάθειας. Οι ομάδες αυτές είχαν ευνοϊκά αποτελέσματα. Οι Munoz-Villanueva et al<sup>14</sup> διενήργησαν ανοιχτή πολυκεντρική μελέτη στην Ισπανία κατά την οποία χορήγησαν infliximab σε 38 ασθενείς με ανθεκτική σε άλλες μορφές θεραπείας σπονδυλαρθροπάθεια. Από τους ασθενείς 29 είχαν αγκυλωτική σπονδυλαρθροπάθεια.

Η ενθεσοπάθεια είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της σπονδυλαρθροπάθειας που οδηγεί σε άλγος στην πτέρνα. Η ενθεσοπάθεια είναι ένα από τα πιο συχνά εξωσπονδυλικά συμπτώματα στη σπονδυλαρθροπάθεια. Εχει αναφερθεί σημαντική επιδραση του infliximab στην εκδηλώση αυτή της σπονδυλαρθροπάθειας.

Η πρόσθια ραγοειδίτιδα είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της σπονδυλαρθροπάθειας. Ο βιολογικός παράγοντας infliximab χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία σπονδυλαρθροπάθειας σε ασθενείς με HLA-B27(+) και υποτροπάζουσα πρόσθια ραγοειδίτιδα με καλή ανταπόκριση.

#### **ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ INFILXIMAB ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΩΝ**

Οι Van den Bosch et al<sup>15</sup> τυχαιοποίησαν 40 ασθενείς με ενεργό σπονδυλαρθροπάθεια σε χορήγηση infliximab ή εικονικού φαρμάκου. Τα σημεία αξιολόγησης της μελέτης ήταν η βελτίωση των ασθενών και η σφαιρική εκτίμηση από τον ιατρό της ενεργότητας της νόσου με οπτική κλίμακα. Τα σημεία αξιολόγησης βελτιώθηκαν σημαντικά στην ομάδα μελέτης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Οι Braun et al<sup>16</sup> τυχαιοποίησαν 70 ασθενείς με ενεργό αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα σε infliximab και εικονικό φάρμακο σε πολυκεντρική μελέτη 12 εβδομάδων. Σημείο αξιολόγησης της μελέτης ήταν η ύφεση της ενεργότητας της νόσου τουλάχιστον κατά 50%. Παρατηρήθηκε ίδιαίτερα σημαντική επιδραση του infliximab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που έλαβαν το βιολογικό παράγοντα 53% επέτυχαν το στόχο της μελέτης σε σύγκριση με 9% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Άλλες παράμετροι που καταμετρούσαν τη λειτουργία, την κι-

νητικότητα της σπονδυλικής στήλης και την ποιότητα ζωής έδειξαν παρόμοια βελτίωση. Οι συγγραφείς παρετήρησαν ότι οι ασθενείς που είχαν αυξημένη CRP είχαν μεγαλύτερη βελτίωση από τους ασθενείς που είχαν φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα CRP. Από τους ασθενείς που εισήλθαν στη μελέτη αυτή 20 υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία της σπονδυλικής στήλης κατά την έναρξη της μελέτης και τη 12η εβδομάδα. Οι δείκτες του gadolinium-diethylene triamine pentaacetic acid έδειξαν βελτίωση σε 40% των ασθενών που έλαβαν infliximab σε σύγκριση με 6% της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο, δείχνοντας έτσι ύφεση της φλεγμονής της σπονδυλικής στήλης.

Οι Baeten et al<sup>17</sup> ανασκόπησαν συστηματικά την ασφάλεια σε όλο τον πληθυσμό με σπονδυλαρθροπάθεια που θεραπεύθηκε με infliximab στο κέντρο της πόλης Ghent. Κατά την συστηματική παρακολούθηση, όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν. Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε 8 ασθενείς και η λοιμώξη οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με infliximab σε 5 ασθενείς. Σε 2 ασθενείς παρατηρήθηκε ενεργοποίηση φυματίωσης. Και οι 2 εμφάνισαν πυρετό και κακουχία 9 εβδομάδες μετά την έναρξη της μελέτης και παρουσίασαν λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου και οζώδεις βλάβες στο ήπαρ και το σπλήνα. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με βιοψία και καλλιέργεια υλικού από τους λεμφαδένες που ελήφθη με μεσοθωρακοσκόπηση. Και οι 2 ασθενείς βελτώθηκαν μετά από θεραπεία. Ενεργοποίηση της φυματίωσης παρατηρήθηκε και στην ομάδα του Bevrolíνου<sup>16</sup>. Από την ομάδα του Ghent 3 ασθενείς εμφάνισαν οπισθοφαρυγγικά αποστήματα<sup>17</sup>. Σε 1 από τους 3 ασθενείς οι αιμοκαλλιέργειες ήταν θετικές για τον πυογόνο στρεπτόκοκκο. Από την ομάδα του Ghent ένας ασθενής εμφάνισε κλινική εικόνα σηπτικής καταπληξίας. Σηπτική οστεομυελίτιδα αναφέρθηκε από τους Maksymowich et al<sup>18</sup> στην ανοιχτή μελέτη του Καναδά.

Ο TNF-α είναι μια σημαντική κυτταροκίνη για την ενδογενή άνοση απόκριση και τις αμυντικές ικανότητες του ξενιστή. Εχει ειδικό ρόλο στην οργάνωση των κοκκιωμάτων, που είναι σημαντική για την άμυνα έναντι ενδοκυττάριων μικροοργανισμών όπως είναι το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Ετοι, η ενεργοποίηση της φυματίωσης δεν είναι τελείως μη αναμενόμενη σε σχέση με τον εκλεκτικό αποκλεισμό του TNF-α. Οι Keane et al<sup>19</sup> ανασκόπησαν την αναφερόμενη ενεργοποίηση φυματίωσης μετά τη χορήγηση του infliximab. Σε 70 αναφερόμενες περιπτώσεις το μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης του infliximab και της εκδήλωσης της φυματίωσης ήταν 12 εβδομάδες. Σε 48 ασθενείς η νόσος εμφανίστημε μετά από 3 ή λιγότερες εγχύσεις. Σημαντική αναλογία των ασθενών εμφανίστηκε με εξωπνευμονική νόσο. Η αναφερόμενη συχνότητα της φυματίωσης σε σχέση με το infliximab ήταν πολύ υψηλότερη από τη συχνότητα άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν

ότι πρέπει να γίνεται κατάλληλος έλεγχος πριν τη χορήγηση του infliximab και όταν αυτό ενδείκνυται να δίδεται αποτελεσματική αντιφυματική αγωγή σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής.

Κλινικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι το infliximab μπορεί να επάγει αυτοαντισώματα, όπως τα αντιπυρηνικά αντισώματα και τα αντι-dsDNA αντισώματα. Σύμφωνα με γενικά δεδομένα ασφάλειας για το infliximab 64% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 49% των ασθενών με νόσο του Crohn εμφανίζουν αντιπυρηνικά αντισώματα μετά τη θεραπεία με infliximab. Επίσης, 13% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που θεραπεύονται με infliximab και 22% των ασθενών με νόσο του Crohn έχουν θετικά αντι-dsDNA αντισώματα. Ωστόσο, οι συστηματικές μελέτες που αναφέρονται στη συχνότητα και τον ισότυπο των επαγγόμενων αυτοαντισωμάτων, ειδικά των αντι-dsDNA αντισωμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με infliximab είναι λιγές στα πλαίσια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και μη υπάρχουσες στα πλαίσια της σπονδυλαρθρίτιδας. Οι De Rycke et al<sup>20</sup> περιέγραψαν την επαγωγή αντιπυρηνικών αντισωμάτων, αντι-dsDNA αντισωμάτων και άλλων αντισωμάτων σε 35 ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα που θεραπεύονταν στα πλαίσια μιας ελεγχόμενης μελέτης στην οποία η ομάδα ελέγχου θα ελάμβανε θεραπεία με infliximab μετά από 12 εβδομάδες. Στην αρχή της μελέτης 6 από τους 35 (17.1%) ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα ήταν θετικοί για τα αντιπυρηνικά αντισώματα. Μετά τη θεραπεία με infliximab 31 από τους 35 ασθενείς ήταν θετικοί για αντιπυρηνικά αντισώματα. Στην αρχή κανείς από τους 35 ασθενείς δεν είχε ανιχνεύσιμα αντι-dsDNA αντισωμάτα. Κατά την 34η εβδομάδα 6 από τους 35 ασθενείς είχαν ανιχνεύσιμα αντι-dsDNA αντισώματα. Τα επαγόμενα αντι-dsDNA αντισώματα εξετάστηκαν ως προς τον ισότυπο τους. Κανείς από τους 6 ασθενείς δεν είχε αντι-dsDNA αντισώματα της τάξης IgG κατά την εβδομάδα 34. Σε 3 από τους 6 ασθενείς τα αντι-dsDNA αντισώματα ήταν IgM και IgA τάξης και σε 2 από τους 6 ασθενείς τα αντι-dsDNA αντισώματα ήταν της τάξης IgM. Επειδή τα αντι-dsDNA αντισώματα είναι δεικτής ειδικός για τη διάγνωση του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, ελέγχθηκε κατά πόσο οι ασθενείς που έγιναν θετικοί για το βιολογικό αυτό δείκτη εμφάνισαν κλινικά σημεία ή συμπτώματα του λύκου, αλλά τέτοια συμπτώματα δεν εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της ερευνητικής περιόδου.

#### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ETANERCEPT

Η αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα μπορεί επίσης να αντιμετωπισθεί με το βιολογικό παράγοντα etanercept. Ο βιολογικός παράγοντας etanercept είναι ανασυνδυασμένος 75-kD υποδοχέας του TNF με συνδυασμένη IgG1 πρωτεΐνη. Ο βιολογικός παράγοντας etanercept δεσμεύει το διαλυτό TNF-α στο πλάσμα, καθώς και τον TNF-β. Η θε-

ραπεία της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδα με το διαλυτό υποδοχέα του TNF-α etanercept έχει μελετηθεί τώρα σε μεγαλύτερη έκταση. Μετά την αρχική ανοιχτή μελέτη από το Leeds<sup>21</sup>, υπάρχουν τώρα δύο διπλές τυφλές μελέτες που δείχνουν καθαρά την αποτελεσματικότητα του etanercept<sup>22,23</sup>. Στη μελέτη που έγινε από τους Gorman et al<sup>22</sup> στην Καλιφόρνια, 40 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε etanercept 25 mg υποδρία 2 φορές εβδομαδιαίως ή εικονικό φάρμακο. Μετά από 6 μήνες κύριες παράμετροι έκβασης όπως η πρωινή δυσκαμψία και το νυκτερινό άλγος στη σπονδυλική στήλη βελτιώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς που ήταν σε θεραπεία με etanercept αλλά όχι στους ασθενείς με εικονικό φάρμακο. Η συνδυασμένη βαθμολογία ενεργότητας της νόσου που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη επίσης βελτιώθηκε σημαντικά μετά από 6 μήνες αλλά όχι μετά από 6 εβδομάδες. Στην πολυκεντρική μελέτη που έγινε στο Βερολίνο<sup>23</sup> 30 ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα με ενεργό νόσο, δείκτη BASDAI μεγαλύτερο από 4 και σπονδυλικό άλγος τυχαιοποιήθηκαν για την αρχική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των 6 εβδομάδων, ακολουθούμενη από φάση παρατήρησης που διάρκεσε 24 εβδομάδες. Η ενεργός νόσος ορίστηκε από δείκτη BASDAI 4 ή μεγαλύτερο και σπονδυλικό άλγος βαθμολογούμενο με 4 ή περισσότερο σε αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης. Οι ασθενείς με μέση ηλικία 36 έτη, που ήταν σε ποσοστό 73% άνδρες και είχαν μέση διάρκεια νόσου 13 έτη τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες που έλαβαν etanercept 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή εικονικό φάρμακο για 6 εβδομάδες. Κατόπιν, αμφότερες οι ομάδες θεραπεύθηκαν με etanercept για σύνολο 12 εβδομάδων και παρακολουθήθηκαν για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Η κύρια παράμετρος έκβασης ήταν 50% ή μεγαλύτερη βελτίωση του δείκτη BASDAI. Η θεραπεία με etanercept είχε σαν αποτέλεσμα 50% ύφεση της ενεργότητας της νόσου σε 57% των ασθενών, ενώ η θεραπεία με εικονικό φάρμακο είχε σαν αποτέλεσμα 6% των ασθενών να βελτιωθούν την 6η εβδομάδα ( $p<0.004$ ). Το αποτέλεσμα ήταν παρόμοιο όταν οι ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο έλαβαν etanercept, καθώς 56% των ασθενών βελτιώθηκαν. Ο μέσος δείκτης BASDAI βελτιώθηκε από  $6.5\pm1.2$  στην αρχή της μελέτης σε  $3.5\pm1.9$  την 6η εβδομάδα στην ομάδα που ήταν υπό etanercept αλλά όχι στην ομάδα που ήταν υπό εικονικό φάρμακο ( $p=0.003$ ). Ο πόνος, η λειτουργικότητα, η κινητικότητα και η ποιότητα της ζωής βελτιώθηκαν στους ασθενείς που ήταν υπό etanercept αλλά όχι στην ομάδα που ήταν υπό εικονικό φάρμακο την 6η εβδομάδα ( $p<0.005$ ). Τα μέσα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ελαττώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς που ήταν υπό αγωγή με etanercept από 19 mg/l σε φυσιολογικά επίπεδα <6 mg/l, αλλά όχι στην ομάδα που ήταν υπό εικονικό φάρμακο ( $p<0.001$ ). Υπήρχε συνεχιζόμενη βελ-

τίωση σε όλες τις παραμέτρους σε αμφότερες τις ομάδες μέχρι την 12η και 18η εβδομάδα, αντίστοιχα. Υποτροπή της νόσου παρατηρήθηκε μετά από μέση διάρκεια  $6.2\pm3.0$  εβδομάδες μετά τη διακοπή του etanercept. Η μελέτη αυτή δείχνει ότι η θεραπεία με etanercept είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ενεργό αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα.

## ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΟΣΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ

### Κυτταροκίνες

Ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθεια φαίνεται να έχουν διαταραγμένη την ισορροπία Th1/Th2 με ελάττωμένη την παραγωγή από τα T κύτταρα της ιντερφερόνης-γ και της ιντερλευκίνης-2 και αυξημένη τη σύνθεση ιντερλευκίνης-10<sup>24</sup>. Η θεραπεία με 3 εγχύσεις infliximab σε ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθεια είχε σαν αποτέλεσμα την ταχεία και σταθερή αύξηση των κυτταροκινών που παράγονται από τα Th1 κύτταρα, της ιντερφερόνης-γ και της ιντερλευκίνης-2, σε επίπεδα αντίστοιχα με αυτά των υγιών. Ελάττωση των T κυττάρων που ήταν σε θετικά για την ιντερλευκίνη-10 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν υψηλές βασικές τιμές. Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε μόνο κατά τις 4 πρώτες εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην παραγωγή της ιντερλευκίνης-4. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την άποψη ότι ο αποκλεισμός του TNF-α ουσιαστικά αναστρέφει την κατάσταση ανεργίας των Th1 κυττάρων, ενώ δεν παρατηρείται σημαντική επίδραση στα Th2 κύτταρα.

Οι Zou et al<sup>25</sup> χορήγησαν infliximab και etanercept σε ασθενείς με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα και βρήκαν ότι οι παράγοντες αυτοί τροποποιήσαν την έκκριση κυτταροκινών από τα T κύτταρα.

### Αρθρικός υμένας

Οι Baeten et al<sup>26</sup> διερεύνησαν την ιστοπαθολογία του αρθρικού υμένα σε 8 ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στην ανοιχτή μελέτη του Ghent. Από τους 8 αυτούς ασθενείς 3 είχαν αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, 1 είχε μη διαφοροποιημένη σπονδυλαρθρίτιδα και 4 είχαν ψωριαστική αρθρίτιδα. Στους ασθενείς που έγιναν εγχύσεις infliximab 5 mg/kg, κατά τις εβδομάδες 0, 2 και 6, αρθρικές βιοψίες ελήφθησαν στην αρχή, και τη 2η και 12η εβδομάδα. Στην αρχή, ο αρθρικός υμένας είχε τα τυπικά χαρακτηριστικά της ορογονίτιδας της σπονδυλαρθρίτιδας, ήτοι μέτρια υπερπλασία του βλενογόνου με κυρίως CD55+ κύτταρα, υμενοκύτταρα τύπου ινοβλάστου, έντονη αγγειώση με ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και μέτρια και διάχυτη φλεγμονώδη διήθηση με μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και πολυμορφοπύρηνα. Εκτίμηση κατά τη 2η εβδομάδα έδειξε σημαντική ελάττωση του αρθρικού των μακροφάγων και πολυ-

μορφοπυρήνων στον υποβλεννογόνιο χιτώνα και ελαττωμένη έκφραση του VCAM-1, υποδηλώνοντας ότι το infliximab δρά στην υμενίτιδα της σπονδυλαρθροπάθειας με την ελάττωση της εισόδου των φλεγμονώδων κυττάρων. Η επίδραση στα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και το VCAM-1 διατρέπθηκε τη 12η εβδομάδα με επιπρόσθετη τάση για ελάττωση των CD4+ λεμφοκυττάρων. Κατά τη 12η εβδομάδα παρατηρήθηκε ελάττωση της υπεραγγείωσης και τάση για ελάττωση της υπερπλασίας του αρθρικού βλεννογόνου, δείχνοντας ότι το infliximab τροποποιεί τα δομικά χαρακτηριστικά της υμενίτιδας της νόσου. Κατά τη 12η εβδομάδα παρατηρήθηκε επίσης σημαντική αύξηση του αριθμού των B κυττάρων και των πλασματοκυττάρων στον αρθρικό υμένα των ασθενών που έλαβαν infliximab, υποδεικνύοντας ότι τουλάχιστον στις σπονδυλαρθροπάθειες το infliximab δεν επηρεάζει την ωρίμανση των B κυττάρων.

Οι Kruithof et al<sup>27</sup> επεξέτειναν τις παρατηρήσεις σε δεύτερη ομάδα ασθενών συμπεριλαμβάνοντας και ομάδα ελέγχου. Με την εργασία αυτή επιβεβαίωσαν τις παρατηρήσεις της προηγούμενης εργασίας και έδειξε ότι μετά τη θεραπεία με το infliximab παρατηρείται 1) σημαντική ελάττωση της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και της φλεγμονώδους διήθησης, 2) επίδραση στη δομή της υμενίτιδας με ελάττωση της υπεραγγείωσης και της υπερπλασίας του ενδοθηλίου και διαφορική επίδραση του infliximab στα T και B κύτταρα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με τη χορήγηση του βιολογικού παράγοντα infliximab και του βιολογικού παράγοντα etanercept έχει επιπευχθεί σημαντική πρόοδος στη θεραπεία ασθενών με αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα. Η αναγνώριση της έκφρασης και του ρόλου του TNF-α σε ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα και η αναγνώριση της σχέσης τους με τη φλεγμονή του εντέρου έχει οδηγήσει στην επιτυχή χρήση της εξουδετέρωσης του TNF-α στην αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, δημιουργώντας μια νέα ένδειξη για τη μορφή αυτή της θεραπείας. Τα στοιχεία υποδεικνύουν ίση απόκριση στις περιπτώσεις αξονικής και περιφερικής νόσου. Η θεραπεία με τους βιολογικούς παράγοντες infliximab και etanercept έχει τεκμηριωθεί εκτεταμένα για αυτή τη νέα ένδειξη της θεραπείας με αποκλεισμό του TNF-α. Δεδομένα για τη θεραπεία με το ανθρώπειο αντι-TNF-α μονοκλωνικό αντίσωμα adalimumab δεν υπάρχουν για τις σπονδυλαρθροπάθειες.

Διάφορες ερωτήσεις παραμένουν ανοιχτές σχετικά με τη δοσολογία, τη μακροχρόνια ασφάλεια και την επίδραση της θεραπείας αυτής στο δομικό αρθρικό επίπεδο. Ωστόσο, η θεραπευτική πρόοδος με τους βιολογικούς παράγοντες infliximab και etanercept είναι αναμφισβήτητη.

## ABSTRACT

Recent therapeutic developments in ankylosing spondylitis

Panagiotis Athanassiou

Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens, Greece

Ankylosing spondylitis is a disease which affects the axial skeleton, causes sacroileitis and may cause disability. Non steroid antiinflammatory agents in combination with intense physical exercise are the classical way of treatment, but their influence on the progress of the disease remains unknown. Recently biologic agents which neutralize human necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) have been introduced in ankylosing spondylitis therapy. The biological agent infliximab, a chimeric monoclonal IgG1 antibody against TNF- $\alpha$  which neutralizes the soluble cytokine and binds to the cytokine on the plasma membrane and the biological agent etanercept, a recombinant TNF receptor IgG1 fusion protein have been used in ankylosing spondylitis therapy. Results from open and randomized clinical trials have shown a beneficial effect of infliximab and etanercept in ankylosing spondylitis. The biologic agents infliximab and etanercept, which are anti-TNF- $\alpha$  factors, have been shown to improve significantly patients with ankylosing spondylitis. The introduction of anti-TNF factors in ankylosing spondylitis is a revolution in the treatment of this disease.

**Key words:** ankylosing spondylitis, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), antibody against TNF- $\alpha$ , infliximab, TNF receptor, etanercept

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wright V. Seronegative polyarthritis. A unified concept. Arthritis Rheum 1978, 21: 619-633.
2. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. Arthritis Rheum 1999, 42: 2325-2329.
3. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weissman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet 1999, 354: 1932-1939
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: 1443-1453
5. Gratacos J, Collado A, Fillela X, Sanmarti 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: 927-931.
6. 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.
  7. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Ileocolonoscopic findings in seronegative spondylarthropathies. Br J Rheum 1998, 27(suppl 2): 95-105.
  8. Gravallese EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1988, 83: 703-709.
  9. Van Damme N, De Vos M, Baeten D, Demetter P, Mielants H, Verbruggen G, et al. Flow cytometric analysis of gut mucosal lymphocytes supports an impaired Th1 cytokine profile in spondylarthropathy. Ann Rheum Dis 2001, 60: 495-499
  10. Hoffman I, Demetter P, Peeters M, De Vos M, Mielants H, Veys EM, et al. Anti-saccharomyces Cerevisiae antibodies are elevated in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondylarthropathy. Ann Rheum Dis 2003, 62: 455-459
  11. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondylarthropathy: effect of TNF-α blockade with infliximab on the articular symptoms. Lancet 2000, 356: 1821-1822.
  12. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of 3 infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (infliximab) in spondylarthropathy: an open pilot study. Ann Rheum Dis 2000, 59: 428-433
  13. 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 α monoclonal antibody infliximab. Arthritis Rheum 2000, 43: 1346-1352
  14. Munoz-Villanueva MC, Collantes E, Gratacos J, Sammarti R, Canete JD, Zarco P, et al. Successful treatment of active and refractory spondylarthritis with the anti-tumor necrosis factor A monoclonal antibody Infliximab. Ann Rheum Dis 2002, 61(suppl 1): 300.
  15. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, De Keyser F, 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: 755-765
  16. 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: 1187-1193
  17. Baeten D, De Keyser F, Kruithof E, Van den Bosch F, Mielants H, Veys EM, et al. A systematic review of the serious and atypical infections in spondylarthropathy patients treated with anti-TNF alpha: a clue to immune alterations of the innate immune system? Arthritis Rheum 2002, 46(suppl): S432.
  18. Maksymowich WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenoja H, Pedrycz E, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. J Rheumatol 2002, 29: 959-965
  19. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001, 345: 1098-1104
  20. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme M, Hoffman I, Van den Bosch F, Veys E, et al. Antinuclear antibody profile following infliximab treatment in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy. Arthritis Rheum 2003, 48: 1015-1023
  21. 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: 2112-2117
  22. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. N Engl J Med 2002, 346: 1349-1356
  23. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six months results of a double-blind placebo controlled clinical trial of etanercept in patients with active ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2003, 48: 1667-1675
  24. Baeten D, De Keyser F, Van Damme N, Veys EM, Mielants H. Influence of the gut and cytokine patterns in spondylarthropathy. Clin Exp Rheumatol 2002, 20(suppl 28): S38-42.
  25. Zou JX, Braun J, Sieper J. Immunological basis for the use of TNFalpha-blocking agents in ankylosing spondylitis and immunological changes during treatment. Clin Exp Rheumatol 2002, 20(suppl 28): S34-37.
  26. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. Arthritis Rheum 2001, 44: 186-195
  27. Kruithof E, Baeten D, Van den Bosch F, Mielants H, Veys E, De Keyser F. Differential effect of infliximab on the T and B cell synovial infiltration in spondylarthropathy: histologic evaluation of peripheral arthritis in 15 patients. Arthritis Rheum 2002, 46 (suppl): S430