

Terapias biológicas en artritis psoriásica: experiencias con agentes anti-TNF α

Luis R. Espinoza

Profesor y Jefe de la Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina del Estado de Louisiana, New Orleans, EE.UU.

Resumen

La artritis psoriásica (APs) es una artropatía inflamatoria crónica de las entesis, articulaciones periféricas, y articulaciones sacroilíacas y espinales. Se caracteriza por tener un curso clínico variable y presentar varios subtipos clínicos. La artritis psoriásica posee características clínicas y de laboratorio que la distinguen de otras artritis, especialmente artritis reumatoidea (AR). En los últimos años, la presencia o ausencia de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados ha facilitado su distinción de la AR. La gran mayoría de pacientes afectados con APs responden al tratamiento tradicional

con agentes antiinflamatorios no esteroideos y/o agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad o de segunda línea, incluyendo metotrexato. Sin embargo, como también ocurre en la AR y otras espondiloartropatías, existe un subgrupo de pacientes con APs que exhiben una respuesta pobre al tratamiento tradicional y requieren el uso de los nuevos agentes biológicos, los inhibidores del TNF α . Describiremos la evidencia que apoya el uso de estos agentes en la APs.

Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una artropatía inflamatoria crónica que afecta las entesis, articulaciones periféricas y centrales o axiales incluyendo las sacroilíacas en pacientes con psoriasis. Se caracteriza por su gran variabilidad clínica y presencia de subgrupos clínicos, desde la descripción original hecha por Alibert en 1818 cuando por primera vez describió la asociación entre psoriasis y artritis, gran progreso ha ocurrido lo cual ha permitido su diferenciación de otros procesos artríticos especialmente de la artritis reu-

matoidea (AR). Se considera como parte de las espondiloartropatías con las cuales mantiene similitudes clínicas, de laboratorio y tratamiento^{1,2}.

Investigación sobre su patogénesis ha revelado ciertas características de la enfermedad en la membrana sinovial, estructuras vasculares, entesis, y óseas de pacientes con APs que son similares a, y distintas a las que se observan en la AR como otros trastornos del grupo de espondiloartropatías^{3,4,5}. De gran relevancia e importancia ha sido la demostración que anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados están presentes en APs en títulos bajos y con una frecuencia no mayor del 5%. Esto permite una diferenciación con AR, en la cual la frecuencia de estos anticuerpos está presente con mucha mayor frecuencia y a títulos más altos⁶.

Correspondencia

Prof. Dr. Luis R. Espinoza
luisrolan@msn.com

La prevalencia de psoriasis en la población general es del 1 al 2%, cifras más altas se ven en poblaciones caucásicas. La artropatía asociada a psoriasis ocurre entre el 7 y el 42% de los pacientes con psoriasis. Frecuencia más alta se observa en pacientes hospitalizados. La APs se observa con la misma frecuencia en individuos de uno u otro sexo, aunque el compromiso axial es más frecuente en varones, mientras que el compromiso de articulaciones periféricas es más común en mujeres. La edad de inicio es por lo general entre los 30 y los 50 años de edad.

Clasificación

La heterogeneidad del cuadro clínico de APs presenta serios retos en la práctica clínica diaria y también en la ejecución de estudios clínicos terapéuticos intervencionales. La falta de criterios diagnósticos o de clasificación validados presenta grandes dificultades en el estudio de esta entidad clínica. La clasificación clásicamente empleada es la de Moll y Wright, y debido a la falta de consenso en la clasificación de pacientes con APs llevó a la formación del proyecto CASPAR (International Multicenter Validation of Diagnostic Criteria for Psoriatic Arthritis), esfuerzo internacional de un grupo de expertos reconocidos internacionalmente que tuvieron como objetivo fundamental el establecer criterios de diagnóstico y clasificación, basados en hallazgos prospectivos y estudiando diversos aspectos de esta enfermedad.

El grupo CASPAR recientemente publicó criterios de clasificación para APs, basados en un estudio prospectivo grande de 30 clínicas reumatológicas en 13 países. Se recogieron datos derivados de 588 pacientes con APs vistos en la clínica de manera consecutiva y 536 sujetos controles con otros trastornos artríticos incluyendo AR y EA (Tabla 1)⁷. Comparada con otras clasificaciones previas, el esquema CASPAR se mostró más específico, pero menos sensitivo que otra clasificación que mostró mejores resultados de todas las existentes en la literatura⁸.

Es de esperar que la clasificación CASPAR provea un instrumento de gran utilidad para el manejo diario de nuestros pacientes con APs y al mismo tiempo sirva para poder estandarizar los estudios clínicos para el uso de nuevos agentes terapéuticos.

Terapia

Respecto de la evaluación de la eficacia y respuesta a las intervenciones terapéuticas en la APs, es importante men-

cionar que la mayoría de las medidas usadas actualmente fueron desarrolladas y validadas en pacientes con AR o psoriasis, y no con APs. Tales medidas incluyen los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (ACR20, ACR50 y ACR70), los criterios de respuesta de APs (PsAARC) (un índice compuesto que incluye mejoría en por lo menos 2 de los siguientes elementos: recuento de articulaciones dolorosas o hinchadas de 30% o más, evaluación de la mejoría global por el paciente o médico de por lo menos 1 punto en una escala Likert a 5 puntos, uno de los cuales debe ser la evaluación articular y no empeoramiento de ningún elemento), y el score del índice de severidad y área psoriásica (PASI) (un score de piel en 4 sitios [cabeza, miembros superiores, tronco y miembros inferiores] que evalúa la extensión de eritema, induración, y descamación junto con la extensión de las lesiones por sitio). Felizmente, estas medidas han sido efectivas en estudios clínicos comparado con placebo. Sin embargo, se están desarrollando instrumentos específicos para la APs, incluyendo la evaluación para entesitis, compromiso axial, y dactilitis, para poder evaluar más acertadamente los resultados funcionales y de enfermedad en la APs⁹.

El grupo GRAPPA (Grupo para investigación y evaluación de psoriasis y APs) recientemente ha publicado sus recomendaciones para el manejo de APs basado en la mejor evidencia que existe en la literatura. Estas guías se apoyan en un consenso de expertos debido a la falta de información publicada y/o medidas específicas de resultado aceptadas

Enfermedad articular inflamatoria (articular, espinal, o enteseal) más lo siguiente:

- Psoriasis: actual (2), historia de (1), historia familiar de (1)*
- Distrofia de unas (1)
- Factor reumatoideo negativo (1)
- Dactilitis: Actual (1), historia de (1)**
- Radiografías (manos o pies) con formación yuxtaarticular nueva de hueso (1)***

Tabla 1. Criterios CASPAR para el diagnóstico de artritis psoriásica
Para reunir los criterios CASPAR, un paciente debe tener enfermedad inflamatoria articular y 3 o más puntos de las otras categorías; los scores asignados están en paréntesis. La especificidad de los criterios es de 98,7% y la sensibilidad es de 91,4%.

* Historia reportada por el paciente en un relativo primer o segundo grado.

** Determinado por el reumatólogo.

*** Excluye la formación de osteofitos.

para APs (particularmente compromiso axial y dactilitis). Sin embargo, esas recomendaciones servirán para proveer las bases necesarias para formalizar un manejo apropiado de la APs^{10,11}.

Tratamiento tradicional

El uso de AINEs, tanto selectivos como no selectivos, constituyen la terapia de primera línea en la APs, y típicamente controlan las manifestaciones clínicas en pacientes con síntomas leves a moderados y sin evidencia de daño articular progresivo. Los AINEs tienen la habilidad de reducir la inflamación y mejorar el dolor y movilidad articular, aunque los efectos adversos gastrointestinales son un factor limitante en un buen número de pacientes. El uso de corticosteroides orales e intralesional se asocia con empeoramiento de rebote de la psoriasis después de la discontinuación de la droga, por lo cual deben de ser usados con mucho cuidado. El uso intraarticular está reservado a pacientes con compromiso monoarticular o oligoarticular que no responden al tratamiento convencional¹².

Pacientes con APs que no responden a los AINEs o que exhiben progresión de la enfermedad, ya sea clínica o radiológica, deben ser tratados con agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (DMARDs), tales como el metotrexato (MTX), sulfasalazina y ciclosporina¹³.

La sulfasalazina controla con relativa eficacia la artritis periférica, pero no el compromiso espondilítico psoriásico y además existe una tasa alta de suspensión del medicamento debido a efectos adversos gastrointestinales. Sulfasalazina no tiene efecto en el compromiso de piel¹⁴.

El DMARD más usado en APs es el MTX debido a su comprobada eficacia para el compromiso cutáneo y articular. Dosis semanales entre 7,5 y 15 mg son efectivas, aunque se pueden utilizar dosis más altas 20 a 30 mg semanales en pacientes que no responden bien a las dosis bajas. Por lo general, no hay necesidad de hacer una biopsia hepática antes del comienzo del tratamiento con MTX, y muy raramente se debe hacer especialmente en pacientes que experimenten elevación persistente de enzimas hepáticas. El MTX no es efectivo en el tratamiento de espondilitis en el paciente con APs¹⁵.

Recientemente se ha concluido un estudio prospectivo a 24 semanas comparando leflunomida con placebo. Un total de 190 pacientes con APs fueron incluidos, siendo el punto final primario de estudio la tasa de respuesta al PsARC.

El ACR20 y la lesión blanco y PASI fueron los puntos finales secundarios del estudio. Se observó una respuesta al PsARC de 59% con leflunomida comparado con 30% en el grupo placebo. La respuesta en el PASI y en la lesión blanco mostró un beneficio estadísticamente significativo con leflunomida. Hubo más abandono del estudio en el grupo placebo, y la leflunomida fue bien tolerada, pero con una incidencia alta de diarrea, elevación de enzimas hepáticas y fatiga¹⁶.

No existen estudios controlados y prospectivos con sales de oro, ciclosporina y otros DMARDs.

Pacientes con APs que fallan al tratamiento convencional o experimentan respuesta parcial, tienen la oportunidad de ser tratados con los nuevos agentes biológicos, especialmente los inhibidores del TNF α . El advenimiento de estos agentes ha cambiado el panorama para pacientes con APs¹⁵.

Las bases primordiales para el uso de agentes inhibidores del TNF α en pacientes con APs están dadas por la presencia de niveles elevados de TNF α en el líquido y membrana sinovial y piel comprometida, niveles séricos elevados en pacientes afectados y actividad biológica del TNF α más alta en piel comprometida que en piel no comprometida. Los 3 inhibidores del TNF α actualmente asequibles, etanercept (un receptor soluble (p75) del TNF-proteína de fusión IgG1), infliximab (un anticuerpo monoclonal específico para el TNF α soluble y unido a la membrana), y adalimumab (un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado anti-TNF), han sido aprobados por la FDA para tratamiento de la APs. Estos agentes han sido estudiados en APs y los resultados han mostrado mejorías dramáticas en todas las facetas de la enfermedad, incluyendo la piel, articulaciones periféricas y axiales, y entesis.

Etanercept

Etanercept fue aprobado por la FDA en los EE.UU. para el tratamiento de APs en el año 2002, después de ser completados y publicados los estudios de fase II y III. En el estudio de fase II, 47% de los pacientes estuvieron en dosis estables de MTX y tenían enfermedad de larga duración (un promedio de historia de psoriasis de 20 años y 15 años de historia de artritis). Al final de los 3 meses de la fase controlada con placebo, el grupo en etanercept mostró una mejoría significativa en todas las medidas de estudio comparado con el grupo placebo, con el punto final primario (la respuesta PsARC) logrado por 87% de los pacientes

que recibieron etanercept contra 23% del grupo placebo. El uso de MTX no influyó en los resultados.

En el estudio de fase III, multicéntrico con un número de pacientes grande, que siguió al anterior de fase II, fueron observadas mejorías significativas en lesiones de piel, calidad de vida y función en el grupo de etanercept. Además, se observó inhibición de la progresión de la enfermedad radiológicamente medida. En el seguimiento radiológico abierto a 48 semanas, no hubo deterioro del daño radiográfico medido por el score de Sharp en el grupo con tratamiento activo; además, el grupo placebo original, una vez que fue cambiado a etanercept no mostró progresión de la enfermedad. Ya nuestro grupo había comentado sobre la mejoría significativa radiológica observada con el uso de etanercept en un estudio piloto publicado unos años antes¹³. Nuevamente se mostró que el uso de MTX no influyó en los resultados. De manera interesante, los dos estudios demostraron que la respuesta de piel no es tan rápida como la respuesta de articulaciones, después de haberse comparado la mejoría en ambos compromisos^{17,18}.

Infliximab

Estudios abiertos mostraron la eficacia de infliximab tanto en compromiso de piel como articular en pacientes con APs. Posteriormente dos estudios controlados, IMPACT I e IMPACT II (Infliximab Multinacional Psoriatic Arthritis Controlled Trial) con o sin MTX u otros DMARDs, fueron realizados. El estudio IMPACT permitió el uso de otros DMARDs además de MTX (64% de pacientes recibieron DMARD de fondo, 46% de los cuales recibieron MTX), mientras que IMPACT II limitó el uso de DMARDs a MTX.

En el estudio IMPACT, entesitis y dactilitis fueron formalmente evaluados por primera vez, y mejoraron significativamente en los que recibieron infliximab. Diferencias radiológicas no fueron observadas entre los grupos al año de estudio, aunque la duración del tratamiento con placebo (14 semanas) se la consideró responsable por la falta de diferencia radiológica. Cuando se calculó la tasa de progresión radiológica anual, ésta fue reducida en ambos grupos de tratamiento, sugiriendo que el tratamiento con infliximab, aún después del retraso de 14 semanas en la iniciación de tratamiento, inhibe la progresión radiográfica en el APs.

En el estudio IMPACT II, un análisis de la respuesta de piel fue llevada a cabo en los que respondieron al ACR20 comparada con los que no respondieron, y los re-

sultados mostraron que la mejoría en el PASI fue de 87% en los que respondieron al ACR20 contra 74% en los que no respondieron. Estos resultados sugieren que infliximab puede mejorar la piel aun en aquellos pacientes que no presentan una respuesta articular prominente. Menor progresión radiológica fue observada a las 24 semanas en el grupo tratado con infliximab comparado con el grupo placebo. Sin embargo, no se observó mejoría de cambios radiológicos marcados como osteólisis y "pencil-in-cup". El uso de MTX no influyó en forma alguna en los estudios IMPACT^{19,20}.

Adalimumab

Adalimumab ha sido el último agente inhibidor del TNF α aprobado por la FDA. Su eficacia en el tratamiento de la APs fue demostrada en un estudio abierto. Posteriormente se realizó el estudio ADEPT (Adalimumab Effectiveness in PsA Trial), en el cual 57% de los pacientes tratados con adalimumab contra 15% del grupo placebo alcanzaron el punto final primario (la respuesta ACR20). Mejoría significativa de la enfermedad de piel junto con inhibición significativa de la enfermedad progresiva radiológica y mejoría de la calidad de vida e índices funcionales fueron observados en los pacientes tratados con adalimumab durante la fase inicial del estudio ADEPT, con una respuesta persistente a través de 48 semanas. El perfil de seguridad de adalimumab en pacientes con APs parece ser similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR tratados de igual manera^{21,22}.

Otros inhibidores del TNF- α

Existen varias preparaciones de inhibidores del TNF α que han sido o están siendo estudiados en pacientes con APs. Onercept, es una proteína de fusión recombinante completamente humanizada tipo I contra el receptor p55 del TNF α . Sin embargo, 2 estudios de fase II han sido discontinuados²³. Existen otros en estudio (Tabla 2).

En general el perfil de toxicidad de los inhibidores del TNF α en el tratamiento de la APs no ha revelado ninguna novedad, y es muy similar a la observada en AR. No afecta negativamente complicaciones de piel como el fenómeno de Koebner o celulitis. Sin embargo, se está observando una complicación hasta cierto punto paradójica, el desarrollo de lesiones psoriasiformes inducidas (típicamente pustulosis palmoplantar) con el uso de los 3 inhibidores del TNF α disponibles. Se desconoce la patogenia de estas

Agente	Blanco	Estado en Psoriasis	Estado en Artritis Psoriásica
Infliximab	TNF α	Aprobado por FDA	Aprobado por FDA
Etanercept	TNF α	Aprobado por FDA	Aprobado por FDA
Adalimumab	TNF α	Aprobado por FDA	Aprobado por FDA
Alefacept	CD2	Aprobado por FDA	Fase II terminada
Efalizumab	CD11 1 ^a (LFA-1)	Aprobada por FDA	Fase II terminada

Tabla 2. Modificadores de la respuesta biológica en artritis psoriásica y psoriasis. Estado actual

complicaciones, pero se especula participación de infección (bacteriana) y etiologías autoinmune^{24,25}.

Moduladores de función de células T

La psoriasis es considerada como una enfermedad inducida por linfocitos T, por lo tanto el uso de modificadores de la respuesta biológica que interfieren con la activación y/o tráfico de células T es una aplicación lógica para terapias dirigidas en psoriasis y APs. Dos agentes moduladores de función de las células T están aprobadas por la FDA para el tratamiento de psoriasis.

Alefacept

Alefacept fue aprobado en el año 2003 para el tratamiento de psoriasis y ha sido estudiada en pacientes con APs. Alefacept es una proteína de fusión LFA-3/IgG1 completamente humanizada que se une al receptor CD2 en las células T y bloquea la interacción entre LFA-3 en células presentadoras de antígeno y CD2 en células T. Este bloqueo de la vía co-estimuladora del LFA-3/CD2 resulta en la inhibición de la activación de las células T y eliminación de las células T a través de interacción con la porción Fc de la molécula. Alefacept es administrado intramuscularmente en forma semanal, alternando 12 semanas sí y 12 semanas no para permitir la recuperación de las células CD4, cuyos niveles son monitoreados durante el curso del tratamiento.

Inicialmente, estudios abiertos mostraron eficacia de alefacept en pacientes con APs. Posteriormente se realizó un estudio prospectivo, de fase II controlado con placebo en 185 pacientes que recibieron ya sea alefacept (123)

o placebo por 12 semanas seguidos por 12 semanas de observación. Los puntos finales primarios fueron el ACR20 y el PASI. Se observó beneficio estadístico significativo en el ACR20 a las 24 semanas ($P < 0,001$), pero no diferencias en el ACR50 y ACR70. El beneficio obtenido es marginal, aunque el perfil de seguridad es bueno²⁶.

Efalizumab

Efalizumab fue aprobado por la FDA en los EE.UU. como una inyección subcutánea semanal para el tratamiento de psoriasis moderada a severa. Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG que se une a la subunidad CD11a de LFA-1 (una molécula de adhesión expresada por células T), por lo tanto inhibe la unión de LFA-1 a la molécula de adhesión ICAM-1 en las células presentadoras de antígeno resultando en inhibición de la activación de células T. También interfiere con la migración de células de la circulación a los sitios de inflamación. Un estudio de fase II en 117 pacientes con APs falló en mostrar mejoría significativa en la respuesta al ACR20 a 12 semanas; 28% de los pacientes que recibieron la droga alcanzaron una respuesta ACR20 comparada con 19% en el grupo placebo ($P = 0,2717$)²⁷.

Bibliografía

1. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 5-78
2. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PsA): an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62: 127-141
3. Espinoza LR, Vasey FB, Espinoz CG, Bocanegra TS, Germain BF. Vascular changes in psoriatic synovium: A light

- and electron microscopic study. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 677-681
4. Veale DJ, Ritchlin C, Fitzgerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2:ii 26-29
 5. Espinoza LR, van Solingen R, Cuellar ML, Angulo J. Insights into the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Am J Med Sci* 1998; 316: 271-276
 6. Candia L, Marquez J, Gonzalez C et al. Low frequency of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with psoriatic arthritis (PsA) but not in cutaneous psoriasis. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 226-229
 7. Taylor W, Gladman DD, Helliwell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-2673
 8. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthropathy. In Calin A, editor *Spondyloarthropathies*. Orlando, FL; Grune & Stratton. 1084: p. 151-185
 9. Turkiewicz AM, Moreland LW. Psoriatic arthritis. Current concepts o pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1051-1066
 10. Kavanaugh AF, Retchlin CT, and the GRAPPA Treatment Guideline Committee. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol* 2006; 33: 1417- 1422
 11. Helliwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis: a systematic review *J Rheumatol* 2006; 33: 1439-1441
 12. Cuellar ML, Citera G, Espinoza LR. Treatment of psoriatic arthritis. *Balliere's Clin Rheumatol* 1994; 8: 483-498
 13. Cuellar ML, Espinoza LR. Management of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 288-295
 14. Clegg Do, Roda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325-2329
 15. Cuellar ML, Espinoza LR. Psoriatic arthritis management. En: Hochberg M, ed. *Rheumatology*, London, Mosby;2003
 16. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman DD et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1939-1950
 17. Mease PJ, Goffe BS, Metz J et el. Etarnecept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390
 18. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX et al. Etarnecept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264-2272
 19. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1227-1236
 20. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT II trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150-1157
 21. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT et al. Adalimumab for the long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007;56: 476-488
 22. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying anti-rheumatic therapy. *J Rheum* 2007; 34: 1040-1050
 23. Nikas SN, Drosos AA. Onercept. *Curr Opin Invest Drugs* 2003; 4: 1396-1376
 24. Cohen JD, Bournerias I, Buffard V et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alfa antagonist therapy: a case series. *J Rheum* 2006; 33: 1-6
 25. Sari I, Akar S, Birlik M et al. Anti-tumor necrosis factor-alfa-induced psoriasis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1411-1414
 26. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC et al. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1638-1645
 27. Papp KA, Mease PJ, Garovoy M. Efalizumab in patients with psoriatic arthritis: results of a phase II randomized double-blind placebo-controlled study. In: *The International Psoriasis Symposium*; Toronto, Ontario- June 10-14, 2004