



ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



Eficacia y seguridad a corto plazo de etanercept en la psoriasis

A. Zulaica*, L. Pérez-Pérez y F. Allegue

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Etanercept;
Eficacia;
Seguridad

Resumen

La psoriasis es una enfermedad crónica, que cursa por brotes, y que en un momento determinado de su evolución, o en ciertos pacientes, puede afectar una gran parte de la superficie corporal con graves repercusiones físicas y psíquicas. Los tratamientos utilizados en este tipo de pacientes se asocian a múltiples efectos secundarios y requieren numerosos controles clínicos y analíticos.

La aparición de las nuevas terapias biológicas en el arsenal terapéutico del dermatólogo ha aportado numerosas ventajas para el control y mantenimiento del paciente psoriásico. La facilidad de uso, limpieza, comodidad posológica y sencillez de su manejo han cambiado la perspectiva de la enfermedad. Su eficacia parece comparable o superior a la conseguida por terapias sistémicas clásicas como la fototerapia, los retinoides, metotrexato o ciclosporina.

Presentamos un caso clínico de psoriasis grave, que presentó una rápida y completa respuesta a etanercept. A propósito del mismo realizamos una revisión bibliográfica dirigida a los aspectos de seguridad y eficacia a corto plazo —menos de 12 semanas de tratamiento— en pacientes psoriásicos tratados con esta molécula.

© 2010 Elsevier España, y AEDV. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Psoriasis;
Etanercept;
Efficacy;
Safety

Short term efficacy and safety of etanercept in psoriasis

Abstract

Psoriasis is a chronic disease that occurs in episodes and which, in a certain moment of its evolution or in some patients, may affect a large portion of the body surface with serious physical and psychological repercussions. The treatment used in this type of patient is associated to many side effects and requires numerous clinical and laboratory controls.

The appearance of the new biological therapies in the therapeutic armamentum of the dermatologist has provided many advantages for the control and maintenance of the psoriatic patient. Their ease of use, cleanliness, dose comfort and ease-of-management have changed

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ander.zulaica.garate@sergas.es (A. Zulaica)

the patient's perspective. Their efficacy seems to be comparable or superior to those achieved by the classical systemic therapies such as phototherapy, retinoids, methotrexate or cyclosporine.

We present a clinical case of severe psoriasis that presented a rapid and complete response to etanercept. Based on this case, we performed a bibliographic review aimed at the short-term safety and efficacy aspects, less than 12 weeks of treatment, in psoriatic patients treated with this molecule.

© 2010 Elsevier España, and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica que en los casos graves tiene una importante repercusión en la calidad de vida del paciente. El arsenal terapéutico utilizado en estas situaciones se asocia a múltiples efectos secundarios y requiere numerosos controles clínicos y analíticos. La aparición de las nuevas terapias biológicas ha cambiado el enfoque terapéutico de la psoriasis moderada y grave. En pocos años han conseguido un lugar destacado, reforzado por la gran aceptación por parte del paciente debido a su facilidad de uso, limpieza y excelentes resultados. Apesar de la limitada experiencia temporal en nuestra especialidad tenemos ya series extensas propias que avalan su eficacia y seguridad, además de poder aprovechar la experiencia acumulada de su uso en otro tipo de patologías, especialmente en las enfermedades reumáticas.

Etanercept, una de estas terapias biológicas, es una proteína de fusión recombinante y dimérica obtenida de la fusión de dos receptores solubles (p75) del factor de necrosis tumoral (TNF) y la fracción constante (Fc) de la IgG1 humana. La molécula se une al TNF α circulante y a la membrana, por lo que actúa como un antagonista del TNF α .

Presentamos un caso clínico de psoriasis generalizado, con diversas comorbilidades asociadas, fracasos terapéuticos previos y finalmente una respuesta excelente con etanercept, consiguiendo un blanqueamiento total en 5 semanas.

Se hace una revisión bibliográfica sobre la eficacia y seguridad del uso de etanercept a corto plazo en pacientes con psoriasis.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 63 años, con historia previa de psoriasis en placas, que nos fue remitido por el agravamiento de su cuadro. La superficie corporal afectada o BSA (*Body Surface Area*) era de un 70% el *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) de 29 y el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) de 14, en una situación clínica casi eritrodérmica, con eritema difuso en las zonas afectadas, infiltración superficial y descamación fina (figs. 1 y 2), respetando únicamente áreas amplias de las extremidades inferiores. No presentaba fiebre ni edemas y el estado general era bueno. En sus antecedentes personales destacaban dos episodios de angor severo, una intervención vascular por obstrucción carotídea 6 meses antes, prostatismo, hipercolesterolemia, sordera, cataratas y una avanzada artrosis de cadera en lista de espera para implantar una prótesis quirúrgica. Refería haber recibido cuatro ciclos de fototerapia en los últimos 10 años, en otro centro hospitalario. Estaba medicado con amlodipino, ramipril, aspirina, clopidogrel, torasemida, metamizol, ibuprofeno, paracetamol, lansoprazol, atorvastatina y 5 mg/día de prednisona. Los análisis generales, la serología del virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la serología de lúes y la radiografía de tórax eran normales. El Mantoux repetido fue negativo. Fue tratado inicialmente con fototerapia ultravioleta B de banda estrecha, recibiendo 45 sesiones y una dosis acumulada de 43,13 j/cm², con una mejoría mínima, por lo que se decidió finalizarla. Como



Figura 1 Psoriasis. Situación basal con eritema difuso, descamación fina e infiltración superficial de la piel.



Figura 2 Situación basal. Cara dorsal.

tratamiento complementario recibió calcipotriol con beta-metasona propionato y tacrolimus al 0,1%. Posteriormente se le administró ciclosporina oral, a dosis de 3,9 mg/kg/día, teniendo que ser suspendida a los pocos días por intolerancia digestiva. Se pautó finalmente tratamiento con etanercept, 50 mg subcutáneos dos veces a la semana, obteniendo un resultado óptimo al conseguir en 5 semanas un blanqueamiento total (figs. 3 y 4) con excelente tolerancia.

La decisión terapéutica en la elección del etanercept frente a otros agentes biológicos se basó principalmente en la rapidez de acción y en la necesidad de interrumpir el tratamiento en un plazo breve, una vez conseguida la mejoría clínica, al estar el paciente en una lista de espera quirúrgica para la implantación de una prótesis de cadera. El perfil farmacoterapéutico de etanercept, que alcanza una concentración sérica máxima en unas 48 horas, con una vida media de 80 horas, menor que la de infliximab y adalimumab, se ajustaba bien a estas premisas.

Revisión bibliográfica

Nos vamos a centrar en los aspectos de seguridad y eficacia a corto plazo, entendiendo como tales el periodo inferior a 12 semanas de tratamiento.

Eficacia

Los estudios de eficacia y seguridad de etanercept a corto plazo (12 semanas) en la psoriasis moderada y grave son ya numerosos, y han demostrado un excelente perfil terapéutico. En un comienzo, durante las fases de ensayo clínico, se trató de demostrar la eficacia del etanercept en la psoriasis moderada y grave, y definir las dosis con mejor perfil de seguridad y eficacia. Posteriormente se estudiaron los efectos de la interrupción de la terapia y de la reintroducción del tratamiento, así como los resultados de la terapia de mantenimiento a largo plazo. La mayor parte de los estudios demuestran una eficacia mayor de la dosis de 50 mg dos veces a la semana respecto a la de 25 mg dos veces a la semana.

Gottlieb et al¹, en un ensayo clínico en fase II, estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con dosis de 25 mg subcutáneos dos veces por semana, encontraron mejorías del 50% (PASI 50) en un 70% y del 75% (PASI 75) en un 30% de los pacientes tratados con etanercept en la semana 12, frente a un 11 y un 2% respectivamente, de los que recibieron placebo. La mejoría fue significativa en la segunda semana de tratamiento.

Leonardi et al², en un estudio en fase III, con 672 pacientes aleatorizados, que recibieron dosis de 25 mg a la semana, 25 mg dos veces a la semana y 50 mg dos veces a la semana y placebo, mejoraron el PASI en un 50, en un 41, un 58, un 74 y un 14% respectivamente, llegando a un PASI 75 en un 14, un 34, un 49 y un 4% respectivamente, en la semana 12 de tratamiento. El estudio concluyó a las 24 semanas, demostrándose la eficacia del etanercept y el mantenimiento de la respuesta terapéutica. La valoración global por el médico (PGA) y paciente (PtGA), así como la medición del DLQI —instrumento específico para Dermatología que mide la calidad de vida—, demostraron su eficacia.

Papp et al³ trataron de comprobar la eficacia y seguridad en el mantenimiento de la mejoría conseguida al reducir la dosis de etanercept. Se realizó un estudio multicéntrico fase III sobre 583 pacientes, en 24 semanas, con reducción de dosis a las 12 semanas a 25 mg dos veces por semana, del grupo de pacientes que recibió 50 mg dos veces por semana. A la semana 24 la mayoría de estos pacientes mantuvieron la respuesta.

La terapia a corto plazo conduce con frecuencia a la recaída, dada la naturaleza de la enfermedad. Gordon et al⁴ estudiaron la eficacia del retratamiento, encontrando una respuesta clínica igual de eficaz, aunque el estudio se limitó a un solo ciclo. El tiempo medio de recaída (pérdida del 50% de la mejoría del PASI obtenido) era de tres meses, sin que apareciesen rebotes (empeoramiento de la psoriasis sobre el valor basal que aparece en los dos meses siguientes a la suspensión del tratamiento).

Las repercusiones en la calidad de vida del paciente con psoriasis moderada y grave han sido bien estudiadas, siendo interesante conocer la repercusión de los tratamientos aplicados en los índices de estos instrumentos de medida. Tyring



Figura 3 Etanercept. Blanqueamiento a la semana 5. Frontal.



Figura 4 Etanercept. Blanqueamiento a la semana 5. Dorsal.

et al⁵ realizaron un estudio fase III con 618 pacientes tratados con etanercept 50 mg dos veces a la semana frente a placebo, observando la mejoría clínica y su correlación con los síntomas de fatiga y depresión. Concluyeron que estos síntomas mejoraban con el tratamiento con etanercept. En cuanto a su eficacia a la semana 12, el 47% de los pacientes tratados con etanercept alcanzaron un PASI 75, mientras que sólo lo consiguieron un 5% de los que recibieron placebo.

Aunque las pautas continuas obtienen mejores resultados globales, es útil en algunos pacientes la terapia con pausas y retratamientos en el rebrote. Daudén et al⁶ realizaron un estudio multicéntrico europeo, con dos grupos de pacientes: uno de 352 fue tratado con una pauta continua de 25 mg dos veces a la semana durante 54 semanas seguidas, y otro de 359 con 50 mg dos veces a la semana durante un tiempo máximo de 12 semanas, que se volvían a tratar en caso de empeoramiento. Las diferencias fueron mínimas en lo referente a la mejora de los parámetros de calidad de vida entre ambos grupos.

Hay menos trabajos en los que se haya utilizado una dosis de 50 mg una vez a la semana. Van de Kerkhof et al⁷ estudiaron la seguridad y eficacia de esta pauta. En la primera fase de 12 semanas los casos eran aleatorizados a doble ciego con placebo, alcanzando a las 12 semanas un PASI 75 el 38% de los pacientes tratados con etanercept, frente a un 2,2% los del placebo, sin diferencias en los efectos adversos graves.

Series más recientes y amplias, como las de Moore et al⁸, comparan las pautas continuas (1.272 pacientes) con las intermitentes (1.274 pacientes, interrupción a la semana 12), obteniendo buenos resultados en ambos grupos, aunque con mejores parámetros globales en el grupo continuo. La reintroducción del fármaco obtuvo buenas respuestas nuevamente.

Series españolas, como la de Jiménez-Puya et al⁹, recogen retrospectivamente los datos de 58 pacientes que separan en dos grupos según recibieran 50 o 100 mg de etanercept a la semana. Con mediciones del PASI, BSA y PGA, encuentran que, salvo una mayor rapidez en la mejoría inicial en el grupo de 100 mg, los resultados a las 48 semanas son similares en ambos.

Etanercept ha sido autorizado recientemente para su uso en niños y adolescentes con psoriasis tras haber demostrado su eficacia. Paller et al¹⁰ realizaron un ensayo clínico doble ciego aleatorizado durante 48 semanas con 211 pacientes de 4 a 17 años de edad con psoriasis moderada y grave, encontrando una mejoría con PASI 75 a las 12 semanas en el 57% de los que recibieron etanercept, frente a un 11% en los que recibieron placebo. Los efectos adversos graves fueron escasos y sin consecuencias fatales, por lo que parece seguro, aunque el número de casos en este grupo de pacientes es aún limitado.

Seguridad

La experiencia acumulada con amplias series en otras enfermedades, desde las fases de precomercialización hasta la actualidad, hace posible afirmar que etanercept es un fármaco con un buen perfil de seguridad^{1-5,7-9}.

Las reacciones leves y moderadas en el lugar de inyección son los efectos adversos detectados con mayor frecuencia

en los pacientes tratados con etanercept frente a placebo^{3,11,12}. Las reacciones locales se describen en un 37% de los casos, especialmente en el primer y segundo mes de tratamiento; duran habitualmente menos de 5 días y consisten en un simple eritema, edema y prurito o dolor¹²⁻¹⁴. Zeltser et al¹⁵ estudiaron el patrón de reacción histopatológico encontrando infiltrados inflamatorios linfocitarios con algunos eosinófilos de predominio perivascular, sin vasculitis leucocitoclástica. La reacción local apareció en 21 de sus 103 pacientes, porcentualmente un 20%. Concluyeron que se trataba de una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T, que desaparece con el tiempo probablemente por la aparición de tolerancia inmunológica.

El riesgo de infección es muy bajo, no diferenciándose significativamente del grupo placebo en series amplias y períodos cortos de tratamiento hasta las 12 semanas, siendo habitualmente infecciones del aparato respiratorio superior y sinusitis¹⁶. Son escasas las infecciones graves y potencialmente fatales, habiéndose descrito en la literatura casos de neumonía, meningitis neumocócica, micobacteriosis, criptococosis, histoplasmosis y listeriosis articular¹⁷⁻²⁵. Uno de los riesgos que más preocupa en zonas endémicamente afectadas por la tuberculosis es el riesgo de infección o reactivación de la misma en pacientes tratados con anti-TNF. Tubach et al²⁶ han publicado recientemente que parece haber un riesgo mayor en los pacientes que reciben infliximab o adalimumab que en los que reciben etanercept. En todo caso, una quimioprofilaxis tuberculosa deficiente y residir en una zona endémica incrementan notablemente el riesgo de activación de una tuberculosis latente. Es prudente realizar no sólo pruebas de cribado de tuberculosis previas al tratamiento, sino repetirlas con una periodicidad anual para detectar nuevas infecciones²⁷. Un estudio de Gómez-Peño et al²⁸, basado en la amplia muestra de pacientes recogidos por el registro BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología) destaca que el riesgo de infección tuberculosa activa se incrementa 7 veces si no se siguen estas recomendaciones. El fallo más destacable fue la no realización del re-test de tuberculosis para detectar el efecto *booster*. Sin embargo, si se siguen las guías y recomendaciones publicadas por los grupos de consenso, el riesgo de infección tuberculosa se considera muy bajo²⁹⁻³¹. En pacientes que necesiten quimioprofilaxis se ha considerado prudente la espera de uno a dos meses para la introducción del etanercept, aunque hay un estudio que lo considera seguro a pesar de que se administre concomitantemente³².

Las infecciones latentes, especialmente las hepatitis víricas y el VIH, obligan a ser escrupulosos en los protocolos de detección y seguimiento de los pacientes candidatos a un tratamiento con fármacos anti-TNF³³. Ting y Koo³⁴ han revisado los pocos casos publicados y un único ensayo clínico realizado en pacientes con VIH que reciben etanercept, en los que no detectan un incremento en sus tasas de morbilidad y mortalidad. Otros estudios, principalmente casos aislados, tampoco encuentran aumentos en los efectos adversos de los fármacos ni incrementos de la carga viral³⁵⁻³⁷.

Aunque en número limitado, hay diversas publicaciones que recogen la seguridad de etanercept en pacientes con VHC, no habiéndose detectado empeoramiento de la función hepática ni de la carga viral^{38,39}. Este hecho es intere-

sante, ya que en un paciente con VHC la terapia con interferón supone un riesgo de brote psoriásico, para cuyo control tanto metotrexato como los retinoides podrían empeorar la función hepática, por lo que la elección de etanercept puede ser una alternativa eficaz y segura⁴⁰.

La coexistencia de infección por el VHB presenta, sin embargo, más objeciones por haberse constatado reactivaciones virales con el empleo de etanercept^{41,42}. El uso de terapia antiviral para el VHB, específicamente la lamivudina, parece aumentar la seguridad si es imprescindible su utilización^{43,44}.

En relación con la seguridad del etanercept con respecto al posible aumento del riesgo de neoplasias, los estudios apuntan a un bajo riesgo, aunque la mayor parte de ellos carecen de un seguimiento a muy largo plazo y contraste con placebo. Debido a la mayor experiencia recogida en Reumatología y a la terapia crónica en pacientes con artritis reumatoidea, los datos actuales se refieren principalmente a este grupo de pacientes, por lo que la extrapolación de los resultados a enfermos con psoriasis podrían estar sesgados. Además, se sabe que la artritis reumatoidea incrementa el riesgo de malignidades, especialmente hematológicas. Hay que añadir a estos factores de confusión el hecho de que la propia psoriasis se asocia a comorbilidades y que los pacientes que reciben terapia biológica han recibido otras que se sabe que incrementan estos riesgos, principalmente metotrexato, ciclosporina, micofenolato mofetil o fototerapia⁴⁵. En todo caso, las terapias a corto plazo no es probable que supongan un aumento en la incidencia de malignidades.

Aunque etanercept no está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, son escasas las referencias en las que se pueda demostrar una relación causa-efecto entre el fármaco y un deterioro de la función cardíaca. En un reciente estudio de terapia anti-TNF en pacientes con artritis reumatoidea con una amplia muestra de pacientes, se concluye que no se incrementa el riesgo de fallo cardíaco⁴⁶.

Los pacientes con enfermedades neurológicas desmielinizantes tampoco son buenos candidatos para el uso de etanercept, extendiéndose esta recomendación incluso a los familiares en primer grado en caso de esclerosis múltiple^{47,48}. Por el contrario, hay estudios piloto en pacientes con enfermedad de Alzheimer que, tratados con etanercept, experimentan una marcada mejoría clínica⁴⁹. Otro campo de experimentación es su uso en tetraparesia traumática, con el fin de reducir el daño secundario a la inflamación posttraumática donde el TNF desempeña un importante papel⁵⁰. Es probable que su uso sea potencialmente peligroso en aquellas entidades neurológicas en las que los virus puedan tener alguna implicación etiopatogénica, como en la leucoencefalopatía multifocal progresiva, y beneficioso en las que la inflamación sea la principal amenaza (neuropatías asociadas a enfermedades del colágeno, traumatismos, enfermedad de Behçet, radiculopatía lumbosacra, etc.).

La aparición de anticuerpos contra etanercept se ha descrito entre el 0-18% de los pacientes, pero al tratarse de anticuerpos no neutralizantes su repercusión en la respuesta terapéutica no es relevante, a diferencia de los anticuerpos anti-infliximab, que aparecen en un 12-44% y cuya manifestación tiene una relación inversa con sus niveles séricos y su eficacia clínica^{51,52}. La aparición de anticuerpos antinucleares, anticardiolipina y casos de lupus inducido por la terapia anti-TNF están bien descritos, aunque son infre-

cuentes. Estos casos presentan patrones analíticos con mayor incidencia de anticuerpos anti-ADN de doble cadena, exantema e hipocomplementemia que los debidos a otros fármacos, aunque es muy difícil diferenciarlos. Algunos autores aconsejan determinar los niveles de los anticuerpos antinucleares antes de la utilización de estos fármacos^{53,54}.

En una reciente revisión en la que se recogen los datos de 252 pacientes con artritis reumatoide y 183 con espondiloartropatías, tratados con infliximab, adalimumab y etanercept, aparecieron manifestaciones cutáneas relacionadas con la inmunidad en 32 casos: placas psoriásicas, granuloma anular, vasculitis cutánea, alopecia areata, lupus eritematoso discoide, liquen plano o vitíligo. El periodo de aparición de tales manifestaciones oscilaba entre los 3 y los 36 meses⁵⁵, por lo que no son de esperar en terapias a corto plazo.

Durante el tratamiento con etanercept son necesarios los controles analíticos periódicos, aunque han sido escasas las incidencias publicadas en relación con su uso. Se han descrito casos en general leves y transitorios de anemia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, elevación de la creatinina y transaminasas^{3,17,56} y un caso aislado de anemia aplásica⁵⁷, aunque, de forma inversa, ha sido anecdóticamente utilizado con éxito como tratamiento en un caso de anemia aplásica refractaria⁵⁸.

Las interacciones medicamentosas son escasas, no recomendándose su asociación con anakinra, abatacept y sulfasalazina.

Puntos clave

- Etanercept ha demostrado ser eficaz para el control de la psoriasis en pautas breves de tratamiento (12 semanas).
- Etanercept es eficaz en monoterapia sin que aparezca taquifilaxia.
- La eficacia del etanercept no se pierde en las pautas intermitentes, aunque posiblemente el tratamiento continuo consiga resultados superiores.
- Se pueden pautar distintas dosis y frecuencias, aunque la más eficaz es la de 50 mg dos veces a la semana.
- El perfil farmacoterapéutico del etanercept es el de una molécula que alcanza niveles séricos rápidos y una vida media menor a las de otros anti-TNF, hecho que le confiere ventajas e inconvenientes, que se deben tener en cuenta en cada paciente.
- Etanercept es una buena opción en pacientes que requieran un control rápido de la enfermedad, seguido de suspensión, en situaciones que así lo precisen: cirugías previstas a medio plazo, comorbilidades, viajes, fecundación programada, etc.
- Etanercept ha sido autorizado para su uso en psoriasis en edad pediátrica y adolescentes.
- Etanercept ha demostrado su seguridad en tratamientos a corto plazo, sin haberse detectado aumentos importantes en las tasas de infecciones, neoplasias o insuficiencia cardíaca, siempre que se cumplan los protocolos clínicos establecidos.
- Etanercept no requiere una monitorización clínica y analítica intensa durante su manejo.
- Etanercept presenta escasas contraindicaciones absolutas y muy pocas interacciones.

Conflicto de intereses

A. Zulaica, L. Pérez-Pérez y F. Allegue han participado en ensayos clínicos, han efectuado asesorías, han recibido honorarios por conferencias, o financiación para asistir a actividades de formación con el patrocinio de Abbott, Merck-Serono, Wyeth, Schering-Plough y Novartis.

Bibliografía

- Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139:1627-32.
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349:2014-22.
- Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152:1304-12.
- Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:9-17.
- Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367:29-35.
- Daudén E, Griffiths C, Ortonne JP, Kragballe K, Molta C, Robertson D, et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 (en prensa).
- Van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008;159:1177-85.
- Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:598-603.
- Jiménez-Puía R, Gómez-García F, Amorrich-Campos V, Moreno-Giménez JC. Etanercept: efficacy and safety. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:402-5.
- Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2008;358:241-51.
- Boehncke WH, Brasie RA, Barker J, Chimenti S, Daudén E, de Rie M, et al. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:988-98.
- Casanova JM, Sanmartín V, Martí RM, Ferrán M, Pujol RM, Ribera M. Tratamiento de la psoriasis en placas moderada y grave con etanercept. *Piel*. 2009;24:105-13.
- Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:S105-11.
- Pomero-Mate A, García-Donoso C, Córdoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8:143-55.
- Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol*. 2001;137:893-9.
- Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, Ortonne JP, van der Kerkhof PC, Zitnik R, et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multi-study database. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:S92-100.
- Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143:719-26.
- Killingly B, Carpenter V, Flanagan K, Pasvol G. Pneumococcal meningitis and etanercept—chance or association? *J Infect*. 2005;51:E49-51.
- Maimon N, Brunton J, Chan AK, Marras TK. Fatal pulmonary *Mycobacterium xenopi* in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept. *Thorax*. 2007;62:739-40.
- Kang MJ, Kim MS, Choi EH, Lee KE, Kim YK, Choi HJ. Adenoviral pneumonia during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2007;22:63-6.
- Hoang JK, Burruss J. Localized cutaneous *Cryptococcus albidos* infection in a 14-year-old boy on etanercept therapy. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:285-8.
- Bourre-Tessier J, Fortin C, Belisle A, Desmarais E, Choquette D, Senecal JL. Disseminated *Histoplasma capsulatum* infection presenting with panniculitis and focal myositis in rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Scand J Rheumatol*. 2009;1-6.
- Schett G, Herak P, Graninger W, Smolen JS, Aringer M. Listeria-associated arthritis in a patient undergoing etanercept therapy: case report and review of the literature. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2537-41.
- Tubach F, Ravaud P, Salmon-Ceron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, et al. Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis*. 2006;43:e95-100.
- Sánchez Carazo JL, Mahiques Santos L, Oliver Martínez V. Safety of etanercept in psoriasis: a critical review. *Drug Saf*. 2006;29: 675-85.
- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1884-94.
- Sumner W, Feldman SR. Conversion to positive tuberculosis test during etanercept treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:1048.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Ángel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57:756-61.
- Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1031-42.
- Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:851-64.
- Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:209-17.
- Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS*. 2004;18:257-64.
- Domn S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of

- chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol*. 2008;159:1217-28.
34. Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int J Dermatol*. 2006;45:689-92.
 35. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67: 710-2.
 36. Mikhail M, Weinberg JM, Smith BL. Successful treatment with etanercept of von Zumbusch pustular psoriasis in a patient with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol*. 2008;144:453-6.
 37. Kaur PP, Chan VC, Berney SN. Successful etanercept use in an HIV-positive patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:79-80.
 38. Giannitti C, Benucci M, Caporali R, Manganelli S, Bellisai F, Sebastiani GD, et al. Efficacy and safety of anti-TNF-alpha therapy combined with cyclosporine A in patients with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22:543-6.
 39. Cavazzana I, Ceribelli A, Cattaneo R, Franceschini F. Treatment with etanercept in six patients with chronic hepatitis C infection and systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2008;8:104-6.
 40. Behnam SE, Hindiyyeh R, Fife DJ, Jeffes EW 3rd, Wu JJ. Etanercept as prophylactic psoriatic therapy before interferon-alpha and ribavirin treatment for active hepatitis C infection. *Clin Exp Dermatol*. 2009 (en prensa).
 41. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, Casis B, Sánchez F, Rodríguez S. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int*. 2008;28:718-20.
 42. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:757-90.
 43. Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38:208-17.
 44. Benucci M, Manfredi M, Mecocci L. Effect of etanercept plus lamivudine in a patient with rheumatoid arthritis and viral hepatitis B. *J Clin Rheumatol*. 2008;14:245-6.
 45. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:1001-17.
 46. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2008;58:667-77.
 47. Sukal SA, Nadiminti L, Granstein RD. Etanercept and demyelinating disease in a patient with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:160-4.
 48. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:826-50.
 49. Tobinick E. Tumor necrosis factor modulation for treatment of Alzheimer's disease: rationale and current evidence. *CNS Drugs*. 2009;23:713-25.
 50. Dinomais M, Stana L, Egon G, Richard I, Menei P. Significant recovery of motor function in a patient with complete T7 paraplegia receiving etanercept. *J Rehabil Med*. 2009;41:286-8.
 51. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfa E. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 (en prensa).
 52. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:40-6.
 53. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37:381-7.
 54. Bout-Tabaku S, Rivas-Chacon R, Restrepo R. Systemic lupus erythematosus in a patient treated with etanercept for polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:2503-4.
 55. Exarchou S, Voulgari P, Markatseli T, Zioga A, Drosos A. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol*. 2009;1-4.
 56. Lahbabi I, Adamski H, Le Jean S, Cannieux V, Polard E, Chevrant-Breton J. Neutropenia and thrombocytopenia in a patient presenting psoriasis treated with etanercept. *Ann Dermatol Venerol*. 2008;135:409-10.
 57. Kuruvilla J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al-Saab S, et al. Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Eur J Haematol*. 2003;71:396-8.
 58. Dufour C, Giacchino R, Ghezzi P, Tonelli R, Ferretti E, Ritto A, et al. Etanercept as a salvage treatment for refractory aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:522-5.