

ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ ad



Uso intermitente de etanercept en psoriasis

E. Herrera* y A.J. Alcaide

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

PALABRAS CLAVE

Etanercept;
Terapia continua e
intermitente;
Eficacia y seguridad

KEYWORDS

Etanercept;
Continuous or
intermittent therapy;
Efficacy and safety

Resumen

Para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave en España, hasta hace muy poco, únicamente estaba aprobado el uso de etanercept de forma intermitente o en ciclos de tratamiento no superiores a 24 semanas. A partir de septiembre de 2009 se aprobó su administración ininterrumpida para aquellos pacientes con psoriasis moderada-grave que, a criterio médico, así lo requieran. Esta decisión está avalada por los resultados de varios estudios que evaluaban la eficacia y seguridad de etanercept a corto y largo plazo, en terapia continua o intermitente. El estudio CRYSTEL evalúa la eficacia y seguridad de etanercept en tratamiento continuo o intermitente durante 54 semanas. Los resultados demostraron que tanto los pacientes que recibieron tratamiento continuo como los que recibieron tratamiento intermitente experimentaron mejorías significativas en su enfermedad y se mostraron muy satisfechos con el resultado, sin observarse hallazgos inesperados de seguridad en ambos grupos.

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

Intermittent use of etanercept in psoriasis

Abstract

Systemic treatment for psoriasis has radically changed since the emergence of new biological therapies. One of these biological agents is etanercept. Until recently, the use of etanercept for treatment of moderate-to-severe psoriasis in Spain was only approved in an intermittent way or in cycles of treatment (not exceeding 24 weeks). However, from September 2009, its administration has been also approved in a continuous way for patients who require it. This decision is based on the results of several studies that evaluate the efficacy and safety of etanercept administrated in short and long term and in a continuous or intermittent therapy. One of these studies is Crystel study, what evaluates the efficacy and safety of continuous and paused etanercept regimens in psoriasis patients for 54-week-period. Crystel study results showed that both continuous and paused etanercept therapies improved PGA and PASI scores and patient satisfaction rates, no unexpected adverse effects were observed. Therefore, doctors may use one treatment or another according to patients needs.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eherrera@uma.es (E. Herrera)

Introducción

Etanercept es una proteína recombinante completamente humana y dimerica, obtenida por la fusión de dos receptores solubles (p75) humanos naturales del factor de necrosis tumoral (TNF) y la fracción constante (Fc) de una IgG1 humana, que actúa mediante la unión reversible y competitiva al TNF (libre circulante y unido a membrana) evitando de esta manera su unión a los receptores específicos y bloqueando su función¹. En la actualidad, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) tiene aprobada la indicación de etanercept en la psoriasis en placas moderada-grave en adultos y grave en niños a partir de 8 años, en la artritis psoriásica, la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil y la espondilitis anquilosante.

Para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave en adultos en España, hasta hace muy poco únicamente estaba aprobado el uso de etanercept de forma intermitente o en ciclos de tratamiento (no superiores a 24 semanas), y así quedaba reflejado en la ficha técnica del producto; si bien estaba aceptado, en la práctica clínica habitual, en determinados pacientes que lo requerían, la realización del tratamiento de forma ininterrumpida.

La eficacia de etanercept administrado en forma de ciclos de retratamiento quedó demostrada en el estudio de Gordon KB et al. El diseño del estudio contempló dos fases; la primera se realizó conforme a un diseño doble-ciego y aleatorizado, de 24 semanas de duración, e incluyó a 672 pacientes con psoriasis que recibieron placebo o etanercept a dosis de 25 mg una vez a la semana, 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces a la semana. Transcurridas las primeras 12 semanas los pacientes del grupo placebo iniciaron tratamiento con etanercept a la dosis de 25 mg dos veces a la semana². Los pacientes respondedores a este ciclo de 24 semanas de tratamiento (mejoría en la puntuación PASI \geq 50% al comparar con el momento basal) pasaron a una segunda fase. En esta segunda fase³ los pacientes que presentaron una recaída —definida como una pérdida \geq 50% en la puntuación PASI alcanzada al finalizar el primer ciclo de 24 semanas— fueron retratados conforme a un diseño doble-ciego durante un segundo ciclo de 24 semanas de duración, a las mismas pautas posológicas utilizadas en la primera fase del estudio. En resumen, 409 pacientes alcanzaron una respuesta PASI 50 al finalizar las 24 semanas del primer ciclo de tratamiento y entraron en la fase de discontinuación. De estos, 347 presentaron una recaída y entraron en el segundo ciclo de tratamiento. En total, el 83% de los pacientes que había alcanzado respuesta PASI 50 en la semana 12 del primer ciclo de tratamiento lograron esa misma respuesta a las 12 semanas del retratamiento; adicionalmente, el 93% de los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 en la semana 12 del primer ciclo de tratamiento lograron una respuesta PASI 50 al finalizar la semana 12 del ciclo de retratamiento. Etanercept fue bien tolerado y se observó la presencia de anticuerpos neutralizantes.

En el tratamiento de la psoriasis con etanercept de forma intermitente se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces a la semana, dado que se consigue una mejoría más rápida y en mayores porcentajes que con 25 mg dos veces a la semana. La valoración de la posología de etanercept se debe hacer no más allá de los tres meses tras el inicio de la siguiente forma:

1. Cuando la respuesta es satisfactoria los pacientes que reducen la dosis de etanercept de 50 mg dos veces en semana a 25 mg dos veces en semana o 50 mg una vez por semana, después de 12 semanas de tratamiento, no suelen experimentar deterioro del control de la enfermedad.
2. Cuando la respuesta es menor y la reducción del PASI a las 12 semanas es del 50-75% se recomienda continuar con 50 mg dos veces en semana.
3. Si la mejoría del PASI a las 12 semanas es inferior al 50% se recomienda suspender etanercept.
4. Cuando se comienza el tratamiento con 25 mg dos veces por semana o 50 mg una vez por semana, y no se alcanza una mejoría suficiente, se debe considerar el aumento a 50 mg dos veces por semana.

Los ciclos de retratamiento se realizan cuando el especialista lo considere preciso. A la hora de reiniciar un tratamiento el médico debe tener en cuenta la velocidad del tiempo de recidiva del paciente, la repercusión de la enfermedad en la calidad de vida, la extensión de la misma y el grado de respuesta al tratamiento. La eficacia de la repetición del tratamiento parece ser similar a la del ciclo inicial^{3,4}.

En septiembre de 2009 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) dio su visto bueno a la administración ininterrumpida de etanercept a los pacientes con psoriasis de moderada a grave. Ha sido una gran novedad y se ofrece, así, la oportunidad de flexibilizar el tratamiento en función de la intensidad de la enfermedad y de la respuesta al mismo, permitiendo, asimismo, un acercamiento más individualizado a las necesidades del paciente. Etanercept se convierte de este modo en la primera y única terapia biológica que puede ser administrada, conforme a su ficha técnica, tanto de forma continua como en ciclos de retratamiento, de acuerdo con el criterio del dermatólogo y teniendo en cuenta los requerimientos individuales de los pacientes.

La AEMPS fundamentó esta decisión en los resultados de varios estudios^{2,3,5-9} que evaluaban la eficacia y seguridad de etanercept a corto y largo plazo, en terapia continua o intermitente. Uno de ellos es el estudio CRYSTEL⁹, que evalúa la eficacia y la seguridad de etanercept en tratamiento continuo o intermitente durante un periodo de 54 semanas.

Caso clínico

Se trata de un varón de 59 años de edad, con antecedentes personales de obesidad e hipertensión, en seguimiento en nuestra Unidad de Psoriasis por brotes repetidos de psoriasis desde que tenía 25 años. Previamente fue tratado con corticoides tópicos y análogos de la vitamina D, metotrexato y ciclos de fototerapia UVB de banda estrecha, con mejorías transitorias. En noviembre de 2006 acude a nuestra consulta por brote un extenso de lesiones eritematodescarnativas localizadas fundamentalmente en el tronco, aunque también afectaba las extremidades. Índice PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) de 36.

Tras realizar los estudios pertinentes, se instauró tratamiento con etanercept a dosis de 50 mg por vía subcutánea dos veces por semana durante 12 semanas, para posteriormente disminuir a 25 mg dos veces por semana durante otras 12 semanas. El índice PASI al inicio del tratamiento era de



Figura 1 A. Aspecto de nuestro paciente previo al tratamiento con etanercept. B. Después de 24 semanas de tratamiento conseguimos un blanqueamiento de las lesiones. C. Rebrote de la enfermedad tras 30 semanas sin tratamiento con etanercept. D. Después del ciclo de retratamiento obtenemos una nueva respuesta y un excelente control de la enfermedad.

36 (fig. 1A), y tras 24 semanas de tratamiento, las lesiones blanquearon casi en su totalidad llegando a un índice PASI de 1 (fig. 1B), por lo que decidimos suspender el tratamiento con etanercept. Nuestro paciente permaneció libre de

lesiones y sin tratamiento durante 30 semanas, momento en el que ocurrió una recaída de la enfermedad (fig. 1C). Reiniziamos entonces el tratamiento con etanercept a dosis de 25 mg dos veces en semana durante otras 24 semanas, logran-

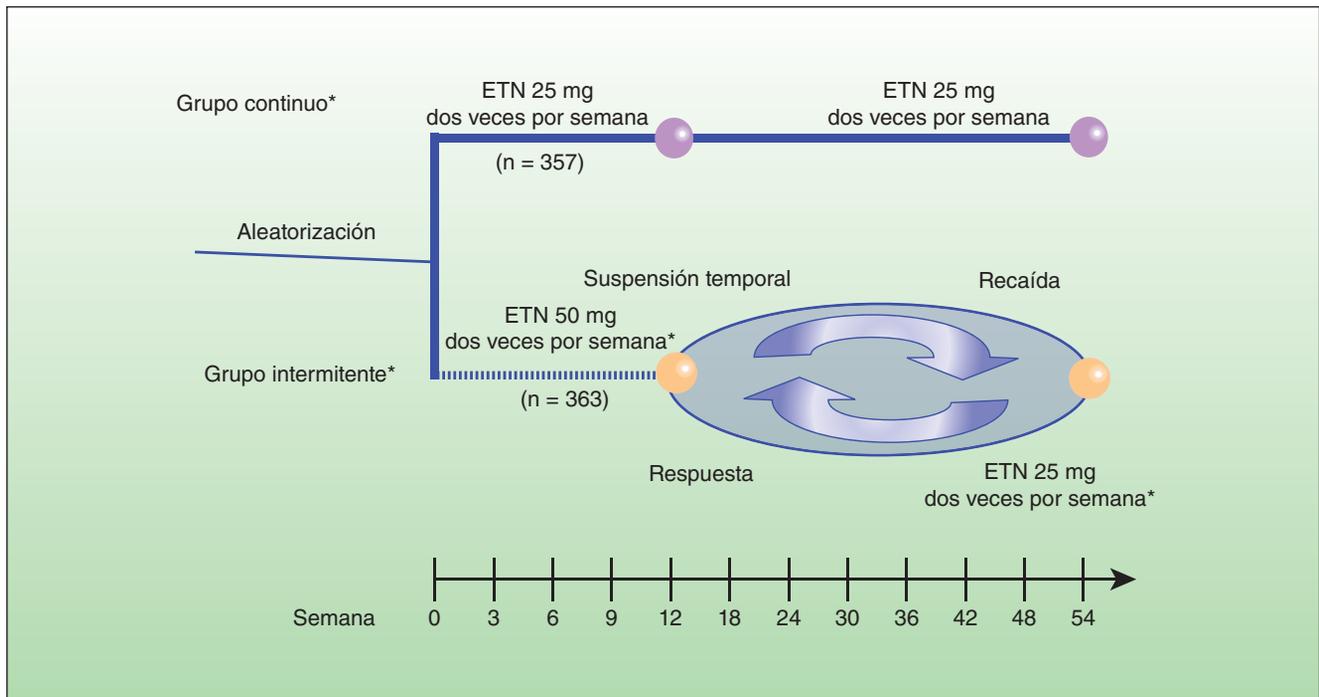


Figura 2 Diseño del estudio CRYSTEL. *Respuesta al tratamiento por objetivos (*Physician Global Assessment* [PGA] ≤ 2) durante 12 semanas, con posterior suspensión del tratamiento hasta la recaída (PGA ≥ 3) y reinicio del tratamiento con etanercept (ETN) 25 mg dos veces por semana. Si a la semana 12 sólo se obtenía una respuesta parcial (mejoría de la PGA en 1 pero ≤ 2) se continuaba con ETN 25 mg dos veces por semana hasta alcanzar el objetivo de respuesta. Tomada de Ortonne JP, et al⁹.

do nuevamente un blanqueamiento de las lesiones y alcanzando el PASI inicial de este rebrote, que era de 1 (fig. 1D).

Actualmente el paciente continúa en terapia intermitente con etanercept, obteniendo en cada ciclo de retratamiento una buena respuesta y una cifra de PASI equivalente a la inicial.

Estudio CRYSTEL

Como hemos señalado anteriormente son varios los estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo previamente realizados en pacientes con psoriasis en placas en los que se demostró que la administración de 25 o 50 mg de etanercept dos veces por semana disminuía significativamente la gravedad de la psoriasis y tenía un perfil de seguridad favorable^{2,3,5-7}. Un reciente estudio, de 24 semanas de tratamiento, reveló que la terapia con etanercept, tanto de forma continua como intermitente, también es eficaz y generalmente bien tolerada en pacientes con psoriasis⁹.

Con el fin de explorar con más detalle las variaciones en las pautas de dosificación de etanercept se realizó el estudio CRYSTEL, que compara la eficacia y seguridad de las pautas continuas e intermitentes con este fármaco en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave durante un tratamiento abierto de 54 semanas⁹.

Material y métodos

El estudio CRYSTEL es un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico, en 119 centros médicos de 19 países de Euro-

pa y Asia. Se incluyeron 720 pacientes con psoriasis moderada-grave, estable y activa, con una puntuación de al menos 3 en la *Physician Global Assessment* (PGA). Todos los pacientes incluidos se asignaron aleatoriamente en la proporción 1:1 a un tratamiento continuo con etanercept con una dosis de 25 mg dos veces por semana o a un tratamiento intermitente durante 54 semanas.

El grupo de tratamiento intermitente recibió etanercept 50 mg dos veces por semana durante un máximo de 12 semanas, o hasta la obtención del objetivo de respuesta, definido como una puntuación de 2 o menos en la PGA, momento en el cual se interrumpió el tratamiento. En caso de recaída (PGA ≥ 3) se reanudó la administración de etanercept a dosis de 25 mg dos veces a la semana hasta obtener nuevamente una PGA de 2 o menos (fig. 2).

Como variable principal de evaluación de la eficacia se utilizó la puntuación media de la PGA durante las 54 semanas de tratamiento. Las variables secundarias de evaluación de la eficacia consistieron en los cambios, respecto al periodo basal, en la media de puntuación de la PGA, el PASI y la satisfacción del paciente con el tratamiento actual de la psoriasis. La seguridad se evaluó mediante la monitorización de los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves⁹.

Resultados

De los 720 pacientes incluidos en el estudio, en la población por intención de tratar modificada (que incluyó a todos los pacientes asignados al azar que habían recibido una o más dosis de etanercept y tenían al menos una evaluación

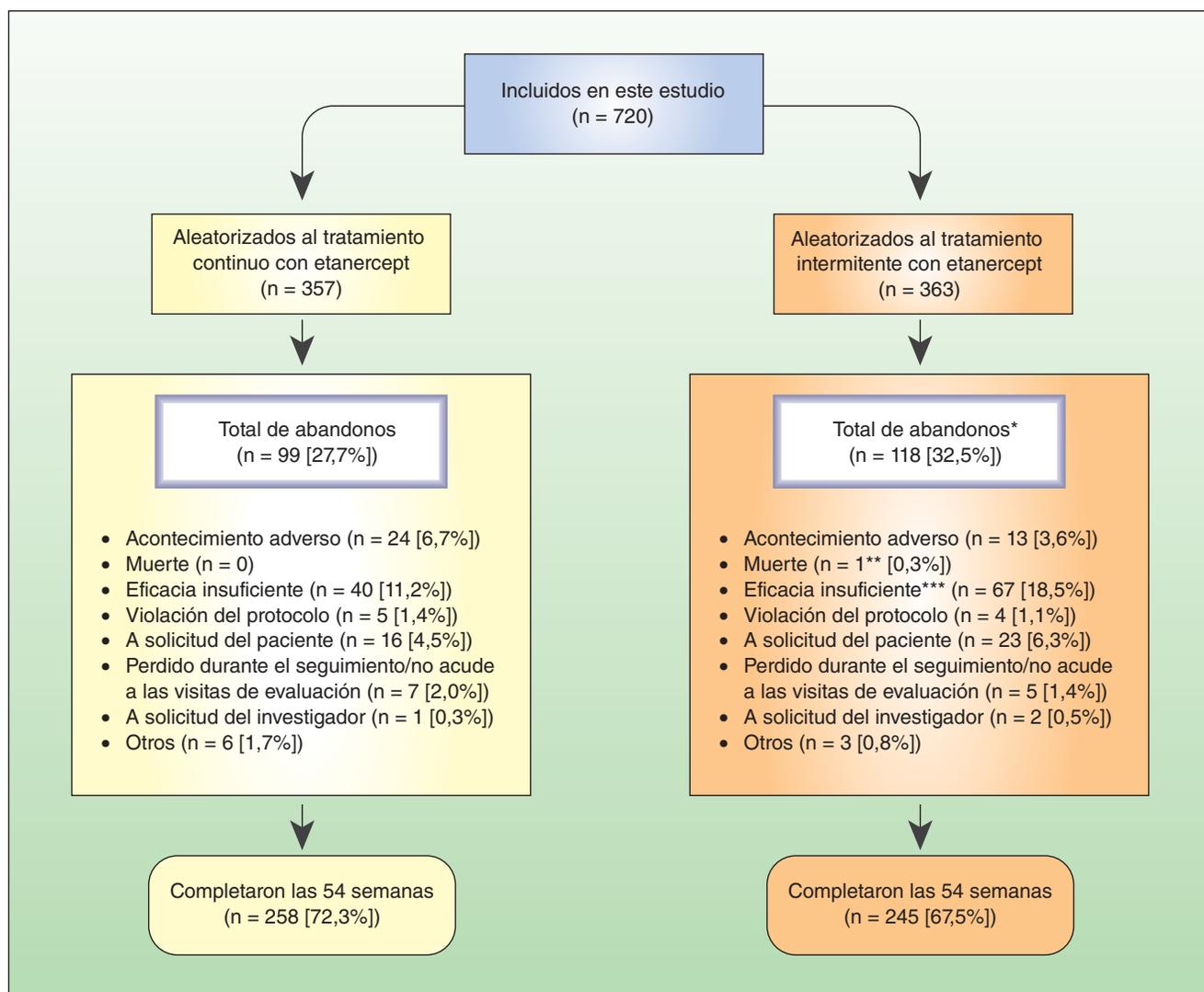


Figura 3 Distribución de los pacientes. *Abandonos debidos a la razón principal; **debido a infarto de miocardio (otro fallecimiento debido a un carcinoma gsatrointestinal, 172 días después de la suspensión del tratamiento); *** $p < 0,01$. Tomada de Ortonne JP, et al⁹.

post-basal de la eficacia) se evaluaron a 711 pacientes (352 del grupo de tratamiento continuo y 359 del grupo intermitente). La distribución de pacientes, abandonos y número de sujetos que completaron el estudio se pueden ver en la figura 3. Las características basales, demográficas y de la enfermedad no fueron significativamente distintas entre los grupos de tratamiento continuo e intermitente (tabla 1).

Dentro de las variables de eficacia la puntuación media de la PGA promediada a lo largo de 54 semanas (que era la variable principal de evaluación) fue significativamente menor en el grupo de tratamiento continuo que en el de tratamiento intermitente con etanercept (1,98 frente a 2,51, respectivamente; $p < 0,001$). La puntuación media de la PGA disminuyó significativamente desde el periodo basal (3,6 en ambos grupos) hasta la semana 54 en los grupos de tratamiento continuo (1,9) e intermitente (2,4; $p < 0,01$, comparaciones intragrupo) (fig. 4).

En cuanto a la puntuación del PASI la media de las puntuaciones descendió en los grupos de tratamiento conti-

nuo e intermitente, respectivamente, de 21,9 y 22,8 en el periodo basal a 7,1 y 9,5 en la semana 54 ($p < 0,01$, comparaciones intragrupo; $p < 0,001$, comparación entre los grupos). El PASI mejoró en un 68 y un 59% entre el periodo basal y la semana 54 en los pacientes que recibieron el tratamiento continuo y el intermitente de etanercept, respectivamente.

Las tasas de satisfacción de los pacientes mejoraron en el periodo basal, del 20,2 y del 22,5% respectivamente, en los grupos continuo e intermitente al 81,3 y al 72,6% respectivamente, en la semana 54⁹.

En cuanto al perfil de seguridad etanercept fue bien tolerado en ambos grupos, sin que se observaran diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a acontecimientos adversos. Durante el estudio se retiraron 39 pacientes por acontecimientos adversos: 25 pacientes (7,0%) del grupo de tratamiento continuo y 14 pacientes (3,9%) del grupo de tratamiento intermitente ($p =$ no significativa). Los efectos colaterales más frecuentes en los dos grupos fueron infecciones del tracto respiratorio superior y cefaleas.

Tabla 1 Características demográficas, clínicas basales y tratamientos previos (población por intención de tratar modificada)

Característica	Tratamiento continuo con etanercept (n = 352) (%)	Tratamiento intermitente con etanercept (n = 359) (%)
Edad (años)	44,8 (11,8)	45,3 (11,9)
Peso (kg)	84,0 (18,4)	85,0 (19,0)
IMC (kg/ m ²)	28,0 (6,8)	28,2 (5,5)
Sexo masculino (pacientes, %)	71,6	71,6
Duración de la psoriasis (años)	21,9 (10,9)	21,7 (11,3)
Superficie corporal (%)	36,7 (21,9)	39,8 (23,7)
PASI	21,9 (10,3)	22,8 (10,3)
Puntuación PGA	3,6 (0,7)	3,6 (0,7)
Psoriasis moderada o grave evaluada por el médico (pacientes, %)	52	54
DLQI	12,8 (7,3)	13,8 (7,3)
Uso de fototerapia previa (pacientes, %)	87,4	88,2
Uso previo de medicamentos sistémicos (pacientes, %)	93,6	92,8
Uso previo de medicamentos tópicos (pacientes, %)	54,6	54
Uso de fototerapia concomitante (pacientes, %)	0,8	0,6
Uso concomitante de medicamentos sistémicos (pacientes, %)	12,6	14,3
Metotrexato	11,5	8,3
Acitretino	2,5	5,5
Uso concomitante de medicamentos tópicos (pacientes, %)	38,1	40,8
Corticosteroides	18,5	19

Tomada de Ortonne JR, et al⁹. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; IMC: índice de masa corporal; PASI: *Psoriasis Area Severity Index*; PGA: *Physician Global Assessment*.

Globalmente, el 7,5% de los pacientes (54 de 720) tuvieron acontecimientos adversos graves: 23 (6,4%) del grupo continuo y 31 (8,5%) del intermitente. En conjunto, se observaron 6 cánceres de piel (dos del grupo de tratamiento continuo y 4 del grupo de tratamiento intermitente) y dos neoplasias malignas (linfoma de Hodgkin y carcinoma gastrointestinal, ambos en el grupo de tratamiento intermitente), aunque la mayor parte de ellos se consideró que no guardaban relación con etanercept. Cuatro pacientes (dos por grupo) sufrieron infecciones graves. No se observaron casos de tuberculosis o enfermedades desmielinizantes⁹.

En este estudio, además de eficacia y seguridad, también se valoró el grado de satisfacción y mejoría subjetiva de los pacientes a través de diversos tests o instrumentos para medir la calidad de vida: el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), EuroQoL-5D (EQ-5D), la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) y el Cuestionario SF-36.

En el periodo basal la media de puntuación de DLQI de los pacientes del grupo de tratamiento continuo (12,8) e intermitente (13,8) indicaba una afectación importante de la calidad de vida. La media de puntuación de EQ-5D era de 0,65 y 0,66 para el grupo de tratamiento continuo e intermitente, respectivamente. El 30% de los pacientes del grupo de tratamiento continuo y el 37% del grupo intermitente tenían al menos síntomas moderados de depresión. El 40,2 y el 48,6%, respectivamente, tenían al menos síntomas moderados de ansiedad.

A la semana 54 ambos grupos mostraban mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en las cifras de DLQI (4,05 y 6,09 en los grupos de tratamiento continuo e intermitente, respectivamente) y EQ-5D (0,82 [26% mejoría] y 0,79 [20% mejoría] en los grupos de tratamiento continuo e intermitente, respectivamente). Las mejorías en HADS-D, HADS-A y SF-36 también fueron signifi-

cativas. Si comparamos entre ambos brazos encontramos que, si bien las mejoras en las cifras de DLQI y EQ-5D eran significativamente mayores en el grupo de tratamiento continuo que en el intermitente, estas diferencias no fueron clínicamente significativas (la diferencia debía ser al menos de 5 puntos). Las divergencias entre los brazos en HADS y SF-36 a la semana 54 no fueron significativas¹⁰.

Discusión

De este estudio abierto, realizado en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave, cabe destacar que las pautas de tratamiento continuo e intermitente con etanercept administrado durante 54 semanas produjeron mejorías estadística y clínicamente significativas en la psoriasis y fueron bien toleradas, sin diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los acontecimientos adversos⁹. Las tasas de respuesta observadas en este estudio son muy similares a las comunicadas en otros ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo realizados previamente^{2,3,5,6,11}.

Otro hecho a señalar es que, aunque los pacientes que recibieron la pauta continua de etanercept mostraron un mayor grado de mejoría que los tratados con la pauta intermitente, los que suspendieron el tratamiento activo y más tarde lo reanudaron lograron, en líneas generales, una buena nueva respuesta y experimentaron un beneficio mantenido⁹.

En cuanto a la calidad de vida de los pacientes se encontró que en ambos regímenes de tratamiento se produjeron mejorías clínicas y estadísticamente significativas. Además, estos beneficios se alcanzaban rápidamente (semana 3) y eran mantenidos en el tiempo, incluso durante los periodos de retratamiento, en el grupo de tratamiento intermitente¹⁰.

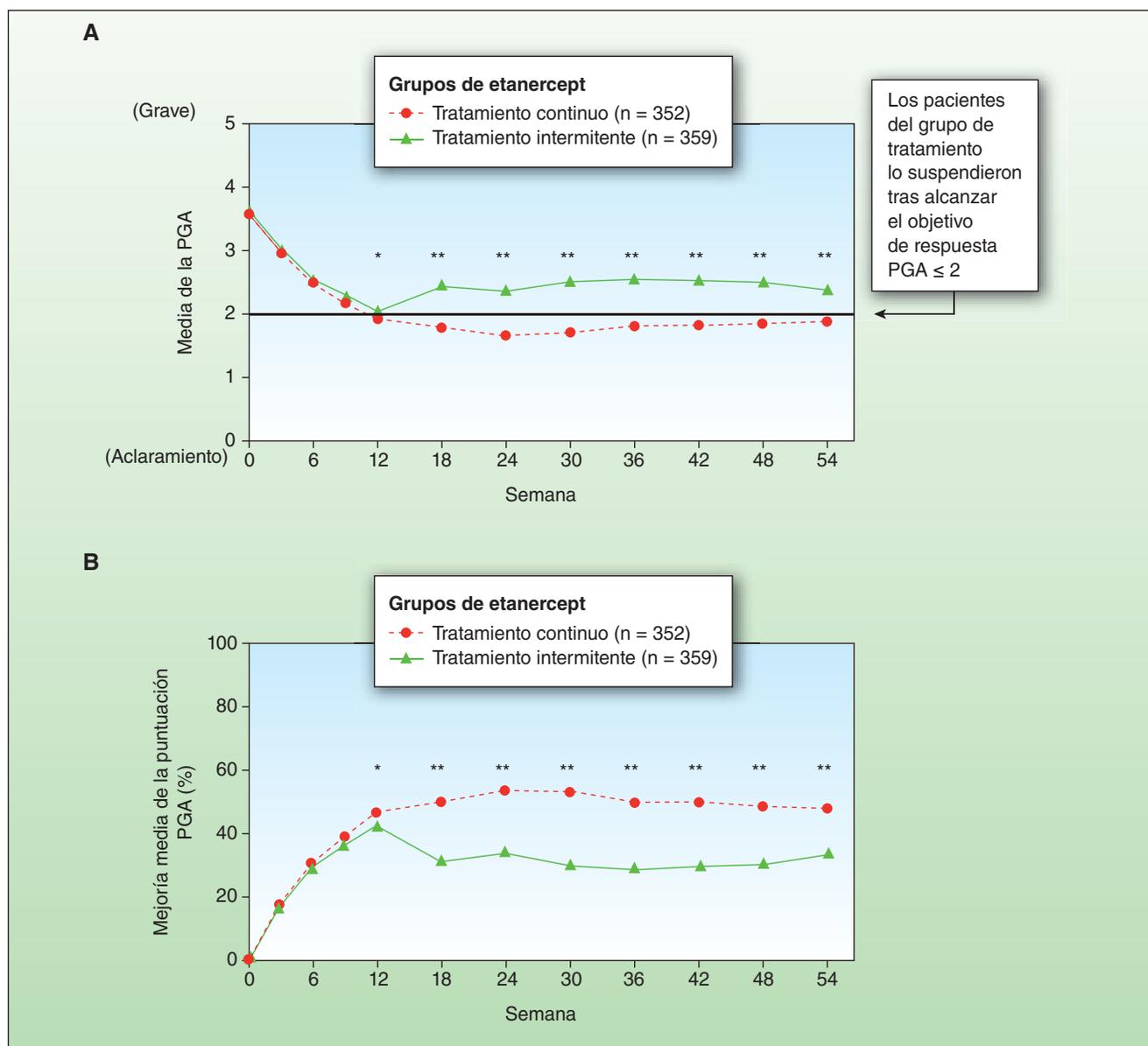


Figura 4 A. Puntuaciones media de la *Physician Global Assessment* (PGA) (variable principal de evaluación). B. Porcentaje medio de mejoría en la puntuación PGA por grupo de tratamiento durante 54 semanas. * $p < 0,05$, grupo continuo frente al intermitente; ** $p < 0,001$, grupo continuo frente al intermitente. Tomada de Ortonne JP, et al⁹.

Entre las limitaciones de este estudio cabe señalar su diseño abierto, que podría haber sesgado los resultados, y que el objetivo mínimo de respuesta definido, PGA de 2 (leve), quizás es menos estricto que el aceptado habitualmente en la práctica clínica. Finalmente, es posible que las comparaciones entre las pautas de etanercept hayan estado sesgadas a favor de la pauta continua, ya que, por un lado, los pacientes de este grupo de tratamiento sabían que estaban recibiendo el medicamento en todo momento, lo que podría haber influido en su percepción del efecto terapéutico. Por otro lado, el propio diseño del estudio limita la respuesta de los pacientes en el brazo de tratamiento intermitente, ya que estos recibieron etanercept durante un número de semanas significativamente menor que los del grupo de tratamiento continuo. De todas maneras, a pesar del sesgo

potencial a favor de la pauta de tratamiento continuo, las diferencias observadas entre los grupos de tratamiento en el PASI y las tasas de satisfacción del paciente a la semana 54 fueron pequeñas.

En conclusión, los resultados del estudio CRYSTEL demuestran que tanto la pauta de tratamiento continuo de etanercept como la intermitente son seguras y bien toleradas, por tanto, los especialistas pueden adaptar el tratamiento a las necesidades de cada paciente de forma individualizada.

Puntos clave

- Las pautas de tratamiento continuo e intermitente con etanercept administradas durante 54 semanas produjeron

mejorías estadística y clínicamente significativas en la psoriasis y fueron bien toleradas, sin diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los acontecimientos adversos.

- Aunque los pacientes que recibieron un tratamiento continuo de etanercept presentaron un mayor grado de mejoría que los tratados con la pauta intermitente, los que suspendieron el tratamiento activo y más tarde lo reanudaron volvieron a alcanzar una respuesta y obtuvieron un beneficio sostenido, a pesar de recibir etanercept durante un número de semanas significativamente menor que los del grupo continuo, y pese a que tenían un límite en su respuesta establecido en el protocolo.
- Puesto que la pauta de administración continua de etanercept fue tan segura y bien tolerada como la intermitente durante las 54 semanas de tratamiento en pacientes con psoriasis en placa moderada a grave, los médicos pueden adaptar el tratamiento a las necesidades de cada paciente.

Bibliografía

1. Specner-Green G. Etanercept (Enbrel): update on therapeutic use. *Ann Rheum Dis.* 2000;59 Suppl 1:46-9.
2. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in subjects with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2014-22.
3. 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 Dermatol Treat.* 2006;17:9-17.
4. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J, Chimenti S, Dauden E, de Rie M, et al. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: an european dermatology expert group consensus. *J EADV.* 2006;20:988-98.
5. 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.
6. 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.
7. Tying 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.
8. 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.
9. Ortonne JP, Griffiths C, Daudén E, Strohler R, Robertson D, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol.* 2008;3:657-665.
10. Daudén E, Griffiths CEM, Ortonne JP, Kragballe K, Molta CT, 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 EADV.* 2009 (en prensa).
11. Van de Kerkhof P, 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. *Br J Dermatol.* 2008;159:1177-85.