

ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



Artritis psoriásica y etanercept

J. Pedraz^{a,*} y E. Daudén^b

^aServicio de Dermatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

PALABRAS CLAVE

Anti-TNF;
Artritis psoriásica;
Etanercept;
Terapia biológica

KEYWORDS

Anti-TNF;
Psoriatic arthritis;
Etanercept;
Biological therapy

Resumen

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica cuyos síntomas suelen aparecer después de los cutáneos. Resulta de vital importancia la realización de un diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad debido al potencial desarrollo de artritis deformante o mutilante. Los tratamientos clásicos de la APs incluyen la utilización de antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), como metotrexato, sulfasalazina o el oro y, últimamente, leflunomida. Las investigaciones sobre la fisiopatología de la psoriasis y de la APs han llevado a la incorporación de los tratamientos biológicos, concretamente los fármacos anti-factor de necrosis tumoral (TNF). Los tres tratamientos más utilizados en APs son etanercept, infliximab y adalimumab. De todos ellos vamos a hacer una revisión sistemática de los principales estudios disponibles de etanercept para el tratamiento de la APs.

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

Psoriatic arthritis and etanercept

Abstract

Psoriatic arthritis (PA) is a chronic inflammatory condition whose symptoms generally appear after the skin symptoms. Making an early diagnosis and treatment of the disease is of vital importance because of the potential development of mutilating and deforming arthritis. Classical treatments of PA include the use of non-steroid anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) such as methotrexate, sulfasalazine, or gold, and finally, leflunomide. Research on the pathophysiology of psoriasis and of the PA has led to the incorporation of biological treatments, specifically anti-TNF drugs. The three treatments used most in PA are etanercept, infliximab and adalimumab. Of all these, we are going to make a systematic review of the principal studies available on etanercept for the treatment of PA.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javierpedraz@aedv.es (J. Pedraz)

Caso clínico

Se trata de un paciente varón de 59 años, sin otros antecedentes médicos de interés, que presenta una psoriasis crónica en placas de 44 años de evolución con gran afectación ungueal y una artritis psoriásica de tres años de evolución, localizada principalmente en las articulaciones de las manos. El paciente había realizado tratamiento previamente con radiación ultravioleta A y B, etretinato, ciclosporina y mofetil micofenolato, con mejorías parciales de la psoriasis o rebrote de la enfermedad al suspender la medicación. Tras la realización de las pruebas complementarias necesarias se decidió instaurar tratamiento con etanercept 50 mg dos veces a la semana. Las distintas variables recogidas en este paciente a lo largo del tratamiento se exponen en la figura 1.

Las características basales de este paciente eran las siguientes: PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 18,3; BSA (*Body Surface Area*, 0-100) 23%; artritis (escala analógica, 0-10) 6; PGA (*Static Physician Global Assessment*) grave; PGPA (*Patient's Global Psoriasis Assessment*, 0-10) 6; EuroQoL (0-100) 70; prurito (escala analógica, 0-10) 3.

En el primer mes de tratamiento el paciente había conseguido una notable mejoría: PASI: 2,3; BSA: 10%; artritis: 4; PGA: leve; PGAch: excelente; PGPA: 2; EuroQoL: 70; prurito: 1. El paciente se mantuvo estable e incluso mejoró discretamente con el tratamiento. Ocasionalmente utilizaba un corticoide tópico para alguna zona específica. El paciente mantuvo el tratamiento con etanercept 50 mg dos veces a la semana durante 4 meses, momento en el que se decidió disminuir la dosis a 50 mg una vez a la semana, lo que no supuso ningún cambio en la mejoría que había experimenta-

do hasta ese momento. La afectación ungueal también había mejorado notablemente con el tratamiento. A los 9 meses de iniciado el mismo, estando el paciente en remisión casi completa, se decide suspenderlo.

El paciente vuelve a tener un brote de psoriasis a los dos meses de dejar la medicación, con lo que se decide reintroducir un segundo ciclo de etanercept 50 mg dos veces a la semana. En este momento presentaba los siguientes parámetros: PASI: 12; BSA: 17%; artritis: 5; PGA: grave; PGPA: 6; EuroQoL: 70; prurito: 5.

En el plazo de un mes vuelve a presentar muy buena respuesta al tratamiento: PASI: 0,7; BSA: 1%; artritis: 2; PGA: mínimo; PGAch (*Physician Global Assessment of change*): excelente; PGPA: 3; EuroQoL: 85; prurito: 0. El tratamiento se mantiene con la misma dosis durante 5 meses, momento en el que se decide disminuirla de nuevo a 50 mg una vez a la semana. El paciente se ha mantenido estable, en remisión casi completa hasta la actualidad. En este momento lleva aproximadamente 4 años de tratamiento con etanercept con buena respuesta al mismo. Presentó un brote al suspender el tratamiento, pero la reintroducción de etanercept consiguió una mejoría similar o más marcada que la obtenida durante el primer ciclo de tratamiento.

Asimismo, durante el tratamiento tuvo alguna elevación ocasional del colesterol en probable relación con su patología de base; refería la aparición de algún forúnculo en la región inguinal, pubis y espalda, algo que le ocurría de forma previa a iniciar el tratamiento.

Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica que normalmente aparece en pacientes con psoriasis (Ps), patología que afecta aproximadamente a un 2-3% de la población general¹. La artritis inflamatoria y la Ps en placas se describieron por primera vez en el año 1818, pero la APs como tal fue descrita por primera vez en 1973². La incidencia de la APs es similar en hombres y mujeres. La mayor edad de incidencia de esta enfermedad está comprendida entre los 30 y los 50 años³. La prevalencia estimada de APs varía entre un 6 y un 39% de los pacientes con Ps⁴⁻⁷. Habitualmente los síntomas cutáneos aparecen antes que los articulares. Sin embargo, un 30% de los pacientes con Ps en placas habían tenido previamente síntomas y/o signos de APs⁸.

Los síntomas articulares pueden incluir rigidez, dolor e inflamación articular⁹. La APs habitualmente se caracteriza por exacerbaciones y remisiones crónicas y deterioro progresivo de las articulaciones. El compromiso ungueal o el ocular, por ejemplo la conjuntivitis, pueden ser indicadores de APs¹⁰.

Cuanto antes se inicia la enfermedad peor pronóstico suele tener. Así, en un estudio sobre 220 pacientes se sugiere que la aparición de la artropatía a una edad más temprana estaría relacionada con el desarrollo de artritis deformante y artritis mutilante¹¹. Por otra parte, en un estudio radiográfico se observó que un 67% de los pacientes con APs presentan artritis erosiva, lo que demuestra la importancia de un diagnóstico precoz de la enfermedad¹¹.

La APs es una patología que potencialmente puede provocar discapacidad. En un estudio sobre 180 pacientes con APs

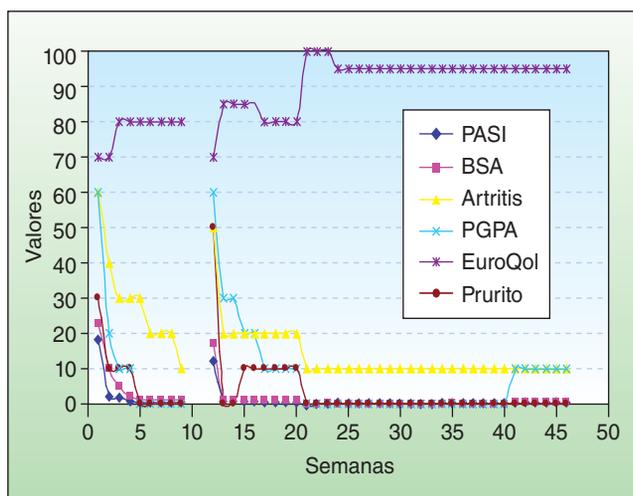


Figura 1 Parámetros de efectividad y calidad de vida del paciente. Los datos no representados en torno a la semana 10 corresponden a la suspensión del tratamiento y nuevo rebrote de las lesiones del paciente.

Artritis (escala analógica): escala 0-10 adaptada a escala 0-100; BSA: *Body Surface Area* (escala 0-100); EuroQoL (escala analógica de calidad de vida): escala 0-100; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index* (escala 0-72); PGPA: *Patient's Global Psoriasis Assessment* (escala 0-10 adaptada a escala 0-100); prurito (escala analógica): escala 0-10 adaptada a escala 0-100.

Tabla 1 Variables de efectividad de los principales estudios de etanercept en artritis psoriásica

Autor y año	Fármaco (dosis)	Número pacientes	Duración enfermedad (media)	Valoración	PsARC	ACR 20	ACR 50	ACR 70	PASI 75
Mease et al, 2000 ²⁸	Etanercept (25 mg 2 veces/semana)	60	9 años	12 semanas	87%	73%	50%	13%	26%
Mease et al, 2004 ²⁹	Etanercept (25 mg 2 veces/semana)	205	9 años	12 semanas	72%	59%	38%	11%	—
				24 semanas	70%	50%	37%	9%	23%

ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria.

un 57% presentaron artropatía erosiva y un 19% una discapacidad clase III o IV, según la clasificación de la *American Rheumatology Association*¹². En otro estudio se observó que la mortalidad de los pacientes con APs es aproximadamente un 60% más elevada en comparación con la población general¹³.

Hace unos años los tratamientos más utilizados para APs eran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los tradicionales fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), como metotrexato (Mtx), sulfasalazina y sales de oro. Estos fármacos han demostrado en ensayos clínicos sólo un beneficio parcial en la APs¹⁴⁻¹⁸. Leflunomida, un inhibidor de la síntesis de pirimidina, ha corroborado su eficacia en Ps y en APs, pero requiere una monitorización estrecha para controlar la elevación de enzimas hepáticas y la supresión de la médula ósea¹⁹. Un punto importante en el tratamiento de la APs es la terapia física, la terapia ocupacional y determinados tratamientos ortopédicos que pueden ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente con APs²⁰. Por otro lado, estudios recientes han sugerido el papel de determinadas citocinas proinflamatorias en el desarrollo de la Ps y de la APs, entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF), cuyos niveles se han encontrado elevados en el líquido sinovial²¹. Por ello, la utilización de los nuevos medicamentos biológicos anti-TNF²², tanto en Ps como en APs se ha convertido en práctica habitual^{23,24}. Los efectos más relevantes de los fármacos anti-TNF en el tratamiento de la APs se encuentran probablemente relacionados con su influencia en la angiogénesis y osteoclastogénesis²⁵. De todos ellos, etanercept (Enbrel®; Amgen Inc/ Wyeth Pharmaceuticals) ha sido el primer tratamiento biológico aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en enero de 2002 para el tratamiento de la APs²⁶. En diciembre de 2002 se convirtió en el primer fármaco anti-TNF aprobado por la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) para el tratamiento de dicha entidad²⁷. Actualmente los fármacos anti-TNF presentan un nivel de evidencia I en el tratamiento de la APs, por lo que son altamente recomendables en el manejo de esta patología.

Etanercept en artritis psoriásica

Etanercept tiene indicación por ficha técnica para el tratamiento de la APs activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con FAME ha sido inadecuada. Se ha demostrado que etanercept mejora la función física en pacientes con APs, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

La dosis recomendada por ficha técnica para esta indicación es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.

Existen dos estudios principales en los que se puede observar la eficacia de etanercept en la APs, que fueron en los que se basó la FDA para su aprobación como tratamiento de la APs y que se encuentran recogidos en la tabla 1.

Estudio de fase II de 12 semanas de duración

Diseño del estudio

Es un ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego y a 12 semanas en el que 60 pacientes recibieron o etanercept 25 mg dos veces a la semana subcutáneo o placebo. Los pacientes que estuvieran en tratamiento con Mtx (47%) podían continuar el tratamiento durante el estudio. Aunque se permitió el uso de AINE o prednisona (≤ 10 mg/día), otras medicaciones tópicas o sistémicas no estaban autorizadas. La edad de los pacientes se encontraba comprendida entre los 24 y los 70 años y la media de duración de la APs era de 9-9,5 años.

El primer criterio de eficacia fue el *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC). Otros criterios secundarios fueron el *American College of Rheumatology* (ACR) y se registró el dolor y la incapacidad mediante el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Si las lesiones de psoriasis ocupaban más de un 3% de la superficie corporal, estas fueron monitorizadas mediante el PASI²⁸.

Resultados

A las 4 semanas la respuesta de etanercept fue estadísticamente significativa comparada con placebo (PsARC), resultado que se mantuvo hasta la semana 12. A las 12 semanas un 87% de los pacientes (26/30) había mostrado respuesta comparado con un 23% del placebo (7/30).

La respuesta ACR resultó significativa sólo en el grupo de etanercept. A las 12 semanas un 73% de los pacientes (22/30) alcanzó ACR 20 comparado con un 13% (4/30) del grupo placebo. En el grupo de etanercept la media del porcentaje de mejoría fue del 75% para la sensibilidad de la articulación y de un 72% para la tumefacción, comparado con placebo, en el que se observó un empeoramiento del 5% en sensibilidad y una mejoría del 19% en tumefacción. La incapacidad, medida mediante el HAQ, disminuyó un 83% en los pacientes con etanercept, pero sólo un 3% en los pacientes con placebo. De los pacientes con etanercept un 34% no tenía discapacidad al cabo de las 12 semanas comparado con un 3% del grupo placebo. La mejoría también se observó en la rigidez matutina (el 39 etanercept frente al 3% placebo), en la velocidad de sedimentación globular (el 82

frente al 48%) y en la proteína C reactiva (el 75 frente al 32%). El uso combinado con Mtx en algunos pacientes no pareció afectar a los resultados. Las medidas clínicas de Ps también mejoraron más en el grupo etanercept que en el placebo.

El efecto adverso más frecuente resultó ser las reacciones en el punto de inyección, que se resolvieron en su totalidad. Ningún paciente tuvo efectos adversos graves ni abandonó el estudio en el grupo de etanercept. En ambos grupos hubo infecciones respiratorias, sin requerir ingreso hospitalario ni antibioterapia intravenosa.

A los pacientes que completaron este estudio se les permitió recibir etanercept en un estudio abierto extensión del anterior. Los sujetos que habían recibido placebo lograron respuestas favorables al iniciar etanercept. A las 36 semanas habían logrado una media de mejoría de PsARC del 81% ACR 20 del 74% y ACR 50 del 55%. Los pacientes que previamente habían recibido etanercept mejoraron de media su respuesta ACR 20 de un 73 a un 87% y su respuesta ACR 70 de un 13 a un 33%. De los pacientes que estaban en tratamiento con Mtx, un 43% (12/28) disminuyeron su dosis y un 25% (7/28) suspendieron dicho fármaco. Etanercept fue bien tolerado en esta segunda parte del estudio.

Estudio de fase III de dos años de duración

Diseño del estudio

Se trata de un estudio doble ciego controlado con placebo, de 24 semanas de duración. Se recogieron datos de pacientes entre 18 y 70 años con APs activa y/o Ps que no hubieran respondido a AINE en 17 centros en Estados Unidos²⁹. Se realizó una evaluación de la eficacia tanto primaria: un 20% de mejoría según el ACR (ACR 20) y tasa anual de cambio en la puntuación total de Sharp modificada (medida de progresión radiológica), como secundaria³⁰: respuestas ACR 50 y ACR 70, PsARC, *Dermatologist Static Global Assessment* (DSGA) de la psoriasis, PASI 50 y PASI 75, HAQ, *Short-Form 36 Health Survey* (cuestionario resumido de salud SF-36).

Los pacientes elegidos fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo o etanercept a dosis de 25 mg, por vía subcutánea, dos veces por semana durante la fase inicial de diseño ciego de 24 semanas de duración. Durante este periodo 205 sujetos recibieron al menos una dosis del fármaco (104 en el grupo placebo y 101 en el grupo etanercept).

Los pacientes continuaron recibiendo tratamiento durante una fase de mantenimiento en la que desconocían qué se les estaba administrando, hasta que todos los pacientes completaron la fase de diseño ciego de 24 semanas y se cerró la base de datos. Una vez que el estudio dejó de ser ciego todos los pacientes fueron elegibles para recibir etanercept durante una fase adicional de 48 semanas de duración, cuyo diseño fue abierto. En esta fase de extensión abierta fueron incluidos 169 pacientes, 81 en el grupo placebo y 88 en el de etanercept.

Las evaluaciones clínicas se llevaron a cabo en el momento de la preselección (cribado) de los pacientes, al iniciarse el estudio, a las 4, 12 y 24 semanas y posteriormente cada 12 semanas.

El PASI promedio en el momento de ingreso en el estudio era de 10,9 en el grupo etanercept y 10,2 en el grupo placebo.

Se permitió la continuación del tratamiento con Mtx a dosis ≤ 25 mg por semana (aproximadamente un 50% de pa-

cientes en tratamiento estable con Mtx en ambos grupos). El tratamiento con otros FAME fue interrumpido al menos 4 semanas antes del inicio del estudio. Se permitió la continuación del tratamiento estable con corticosteroides en una dosis equivalente a ≤ 10 mg diarios de prednisona, pero no la fototerapia, los retinoides por vía oral, los preparados análogos de la vitamina A o D tópicos ni antralina. Sin embargo, sí se permitieron los tratamientos tópicos solamente en el cuero cabelludo, las axilas y la región inguinal.

Resultados

Los pacientes que recibieron tratamiento con etanercept durante la fase de diseño doble ciego del estudio y lo continuaron durante la fase de diseño abierto mantuvieron o mejoraron su respuesta ACR 20. Estos obtuvieron unas respuestas ACR 20 del 33, 59 y 50% a las 4, 12 y 24 semanas respectivamente durante la fase doble ciego, y una respuesta mantenida de aproximadamente el 64% durante la fase de extensión abierta.

Los pacientes que recibieron placebo durante la fase de diseño doble ciego mostraron mejorías similares una vez que comenzaron el tratamiento con etanercept durante la fase de diseño abierto. Estos pacientes obtuvieron unas respuestas ACR 20 del 11, 15 y 13% a las 4, 12 y 24 semanas respectivamente durante la fase doble ciego y una respuesta del 63% al final de la fase de extensión abierta (similar al grupo etanercept).

Los pacientes que recibieron tratamiento con etanercept durante la fase de diseño doble ciego del estudio y lo continuaron durante la fase de diseño abierto mantuvieron o mejoraron su respuesta ACR 20, 50 y 70 (respuestas ACR 20 del 50%, ACR 50 del 37% y ACR 70 del 9% al inicio de la fase de diseño abierto). Cuando estos pacientes llegaron a la semana 48 de la fase de diseño abierto (semana 96 en total), el 64% de los pacientes alcanzaron una respuesta ACR 20, un 44% ACR 50 y un 23% ACR 70. Estos presentaron respuestas consistentes en la desaparición total o casi total de las lesiones analizadas, según las mediciones realizadas mediante el parámetro DSGA.

La función física de estos pacientes, medida según el índice de discapacidad del HAQ, se mantuvo o mejoró. Llegada la semana 48 del periodo con diseño abierto de extensión del estudio estos pacientes habían experimentado, en promedio, una mejoría del 53%.

Los pacientes que recibieron placebo durante la fase de diseño doble ciego mostraron mejorías similares en términos de la función física una vez que comenzaron el tratamiento con etanercept durante la fase de diseño abierto, y alcanzaron una mejoría promedio del 47% en la puntuación del cuestionario de evaluación de la salud a la semana 48 del periodo con diseño abierto de extensión del estudio.

En el análisis radiográfico a dos años se incluyeron 141 pacientes (placebo/ etanercept, $n = 70$; etanercept, $n = 71$). A los dos años los pacientes tratados con etanercept mostraron una inhibición sostenida de la progresión del deterioro observada mediante radiografías, mientras que en los del grupo placebo durante la fase del estudio doble ciego, y que luego habían sido asignados a tratamiento con etanercept durante la fase de diseño abierto, se observó inhibición de la progresión del deterioro durante este periodo.

A los dos años la tasa anual de cambio en la puntuación total de Sharp, en comparación con los datos iniciales, fue

—0,38 en el grupo asignado a etanercept y —0,22 en el grupo asignado a placebo/ etanercept (media ajustada de un año a dos años). Este fue el primer estudio en el que se demostró mediante evidencia radiológica que el daño articular asociado a la APs podía prevenirse²⁶.

Los pacientes del grupo etanercept/ etanercept consiguieron un PsARC y un PASI 50 del 84 y el 62% respectivamente, comparado con el grupo placebo/ etanercept, que fue de un 80 y un 73% respectivamente.

Los efectos adversos más frecuentes durante la fase doble ciego del estudio fueron la infección de vías aéreas superiores (23%placebo; 21%etanercept), la equimosis en el sitio de inyección (11%placebo; 12%etanercept) y la reacción en el sitio de inyección (9%placebo; 36%etanercept; el único efecto significativamente mayor en el grupo etanercept). Otros efectos fueron lesiones accidentales, cefaleas, sinusitis, infección del tracto urinario y erupciones cutáneas de forma similar, tanto en el grupo placebo como en el de etanercept. No hubo ninguna infección que necesitara hospitalización ni administración de antibióticos por vía intravenosa. Se comunicaron efectos adversos graves tanto en el grupo placebo (cáncer de próstata y metástasis hepática en la fase doble ciego) como en el de etanercept (cáncer de próstata y asma en la fase doble ciego y neumonía en la fase de mantenimiento).

Estudio EDUCATE (*Experience Diagnosing, Understanding Care, And Treatment with Etanercept*) de fase IV de 24 semanas de duración

Diseño del estudio

EDUCATE es un estudio de fase IV, prospectivo, no aleatorizado, de diseño abierto y a gran escala realizado en más de 120 centros de Estados Unidos. Se incluyeron pacientes con APs activa y/ o Ps clínicamente estable en $\geq 10\%$ de la superficie corporal. Su objetivo principal fue analizar el efecto de etanercept en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas presentadas por los pacientes con APs en el contexto de la atención médica dermatológica comunitaria. Las variables secundarias de estudio fueron la evaluación de los síntomas de la enfermedad realizada por los mismos pacientes, evaluación de la salud, calidad de vida de dermatología y cuestionarios de índole fármaco-económica. En cada visita los pacientes informaban de si habían necesitado asistencia por parte de personal de pago para realizar las tareas del hogar, o por parte de amigos y familiares desde la visita anterior³¹⁻³⁴.

Los pacientes recibieron etanercept 50 mg una vez por semana (dos inyecciones de 25 mg por vía subcutánea en el transcurso de una hora) durante 24 semanas. Las evaluaciones de los pacientes se realizaron al iniciarse el estudio (semana 0) y a las semanas 2, 6, 12 y 24. Durante las semanas 18 y 28 se llamó telefónicamente a los pacientes para realizar las evaluaciones relacionadas con la seguridad. Se reclutaron un total de 1.122 pacientes, de los cuales el 90% completó el estudio.

Un 80% tenía Ps en placas de moderada a grave al inicio del estudio. La duración promedio de la Ps era de casi 19 años. Por el contrario, la duración promedio de la APs era de 7,21 años. Las características basales de este grupo de pacientes con APs eran las siguientes:

1. Promedio del cuestionario de evaluación de la salud basal: 0,79.
2. Promedio de articulaciones con dolor espontáneo o a la palpación: 9,9.
3. Promedio de articulaciones inflamadas: 5,6.

De todos los pacientes un 84%había comenzado con manifestaciones cutáneas, un 14%con manifestaciones articulares y un 13%con ambas.

Resultados

En general, los pacientes refirieron la gravedad de sus síntomas articulares basales como menores que sus síntomas cutáneos basales.

En comparación con más del 80%de los pacientes participantes, que tenían Ps en placas moderada-grave al inicio del estudio, más del 50%mejoró en comparación con su estado al inicio del estudio, y presentaba Ps en placas leve tras 6 semanas de tratamiento con etanercept, valorado mediante el PGA; y tras 24 semanas, un 77%de los pacientes.

En este estudio los pacientes tratados con etanercept experimentaron mejoras en distintos resultados informados por ellos mismos:

1. Índice de calidad de vida en Dermatología (DLQI): la puntuación promedio al inicio del estudio era 13,9 y a partir de la semana 2 el promedio de mejoría en comparación con el basal era del 30%. Las mejorías continuaron hasta la semana 24 (promedio de mejoría en comparación con basal: el 66%[9,6 puntos] a la semana 24).
2. Evaluación global de la psoriasis realizada por los pacientes (PGAP): la puntuación promedio mejoró de 4,0 al inicio a 1,7 a la semana 24, con una mejoría promedio de 2,2 unidades. El promedio porcentual de mejoría en comparación con el basal fue del 54%a la semana 24.
3. Índice HAQ-DI (medida de la discapacidad funcional): la mejoría de este índice se comenzó a observar ya a partir de las dos semanas, y continuó mejorando hasta la semana 24. Las puntuaciones promedio del índice mejoraron un 59%a la semana 24, en comparación con los valores basales.

Durante este estudio los pacientes con APs experimentaron mejoras en el dolor articular, objetivado mediante la mejora en las puntuaciones de la evaluación global de la enfermedad articular (promedio inicial 2,8 y semana 24 de 1,4) y el dolor articular (promedio inicial de 4,6 y semana 24 de 1,9) realizada por los pacientes a la semana 24.

A la semana 24 la evaluación global de la duración de la rigidez matutina realizada por los pacientes (medida en minutos) mostraba una mediana de mejoría del 75%en comparación con el inicio del estudio. La mediana de la cantidad de minutos de duración de la rigidez matutina se redujo de 90 minutos al inicio del estudio a 15 a la semana 24.

A la semana 24, 4 de las 5 categorías de utilización de recursos sanitarios se habían reducido significativamente en comparación con el inicio del estudio: consulta en la sala de guardia/ consulta de urgencia (reducción del 67%), personal de enfermería o auxiliar médico (75%), psicólogo/ naturopata/ acupunturista/ quinesiólogo (60%) y visita domiciliaria de personal médico profesional (75%). La última categoría

se había reducido, aunque no significativamente: consultorio médico, excepto dermatológico (42%)³⁵.

A la semana 24 tanto la proporción de pacientes que necesitaron asistencia por parte de personal de pago o cuidadores como la cantidad de días en que necesitaron dicha asistencia había disminuido significativamente³⁴⁻³⁶.

Entre los pacientes que informaron de que, al iniciarse el estudio, trabajaban ≥ 20 horas ($n = 713$) se observó una reducción significativa del absentismo al comparar los datos basales con los de la semana 24^{34,35}.

Estos resultados obtenidos en cuanto a los recursos de cuidados de la salud se pueden traducir en un ahorro de costes directo e indirecto, y en una mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud³⁷. En estudios fármaco-económicos etanercept ha demostrado ser más coste-efectivo que infliximab, ya que tiene un menor coste con pequeñas diferencias en cuanto a resultados³⁸⁻⁴⁰.

Se diagnosticó APs *de novo* en un 23% de los pacientes, por lo que una adecuada valoración de la enfermedad articular en aquellos que están siendo tratados en las consultas de dermatología podría facilitar un diagnóstico temprano de la misma y un inicio rápido del tratamiento, lo que podría prevenir incapacidades y otros aspectos negativos de esta enfermedad.

Estudio PRESTA de fase IV de 12 semanas de duración

Diseño del estudio

PRESTA es un estudio aleatorizado, multicéntrico, realizado en 110 centros repartidos por diferentes países. Su objetivo era determinar la eficacia de dos regímenes de dosis diferentes de etanercept (50 mg dos veces por semana frente a 50 mg una vez por semana) en pacientes que tuvieran tanto Ps en placas moderada-grave como APs activa durante 12 semanas. En el estudio se incluyeron 752 pacientes. Estos presentaban una media de duración de Ps de 19 años y de APs de 7 años. El PGA basal medio era de 3,6 y el PASI basal medio de 20.

Durante el periodo doble-ciego los pacientes recibían etanercept 50 mg dos veces por semana o 50 mg una vez por semana durante 12 semanas. Posteriormente, en la fase de estudio abierto, los pacientes recibían etanercept 50 mg una vez a la semana durante otras 12 semanas.

La variable primaria de estudio fue la proporción de pacientes que alcanzaba un PGA de *clear* o *almost clear* (puntuación 0 o 1) a las 12 semanas. Las variables secundarias de estudio fueron la proporción de pacientes en lograr un PGA *clear* o *almost clear* a las 24 semanas, proporción de pacientes en conseguir un PASI 50, PASI 75 y PASI 90 a las 12 y 24 semanas y proporción de pacientes en lograr PsARC a las semanas 12 y 24⁴¹.

Resultados

A la semana 12 un 46% del grupo etanercept 50 mg dos veces por semana alcanzó una respuesta PGA de 0 o 1, comparado con un 32% del grupo etanercept 50 mg una vez a la semana. A la semana 24 estos porcentajes eran del 56 y del 50% respectivamente.

En el caso del PASI 75 se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a favor del grupo etanercept 50 mg dos veces a la semana (65 frente al

39% en la semana 12; 77 frente al 65% en la semana 24). Lo mismo ocurrió con el PASI 90 (56 frente al 37% en la semana 24). Ambos grupos presentaron mejoría en los síntomas articulares, pero sin observarse diferencias estadísticamente significativas (PsARC, el 76,6 frente al 76% en la semana 12; el 81,5% frente al 80,4% en la semana 24).

La tasa de efectos adversos tanto en el grupo de etanercept 50 mg dos veces a la semana, como en el grupo de etanercept 50 mg una vez a la semana, fue similar (4% frente al 3%). Lo mismo ocurrió con las infecciones graves (0,5% frente al 0,8%).

Otros estudios de etanercept en artritis psoriásica

Heiberg et al⁴² realizaron un estudio de fase IV, longitudinal, observacional y multicéntrico en Noruega sobre 526 pacientes con APs en el que recibieron tratamiento anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab) ($n = 146$) o Mtx ($n = 380$), ambos en monoterapia. Los pacientes fueron evaluados durante al menos 6 meses, con medidas de actividad de la enfermedad, estado de salud y escalas de utilidad. Tras los correspondientes ajustes debidos a las diferencias demográficas basales se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de las terapias biológicas a los 6 meses en:

1. Velocidad de sedimentación globular: mejoría media Mtx (6,7%); anti-TNF (16,3%).
2. DAS-28 (*Disease Activity Score*), medida de actividad sobre 28 articulaciones. Mejoría media Mtx: $-0,8$; anti-TNF: $-1,7$.
3. M-HAQ (*Modified Health Assessment Questionnaire*): mejoría media Mtx $-0,16$; anti-TNF $-0,30$.
4. Valoración del dolor, fatiga y actividad global de la enfermedad en una escala analógica visual (VAS), valorado por el paciente: mejoría del dolor con Mtx $-9,6$; anti-TNF $-21,6$; mejoría de la fatiga con Mtx $-0,4$; anti-TNF $-12,7$; mejoría actividad global de la enfermedad con Mtx $-11,6$; anti-TNF $-22,7$.
5. Cuatro de 8 dimensiones de SF-36 (*Medical Outcome Study 36-item short form health survey*): físico, dolor corporal, vitalidad, estado de salud general.

Mazzota A et al³⁶ realizaron un estudio en el que valoraban la eficacia clínica y la tolerabilidad de etanercept en el tratamiento de la APs progresiva y activa, en pacientes que no habían respondido al menos a dos tratamientos estándar como FAME o AINE. En un estudio prospectivo sobre 32 pacientes, a los que se administró etanercept 50 mg una vez a la semana durante 12 semanas y posteriormente etanercept 25 mg dos veces a la semana, se observó que 27 de 32 sujetos habían completado tres años de tratamiento. A la semana 144 (tres años) se observó una reducción en el DAS-28 desde 5,3 basal hasta 1,8, mientras que 25 de 27 pacientes (92,7%) habían alcanzado un PASI 75 con una media de PASI de 0,7. La media de la VAS del dolor (*pain-VAS*) había disminuido desde 64,2 basal a 2 en la semana 144, lo que correspondía a una mejoría de un 94,7%.

Etanercept ha sido estudiado en más pacientes con APs refractaria⁴³⁻⁴⁵. Cuéllar et al⁴⁴ estudiaron el tratamiento con etanercept en 12 pacientes que no habían respondido a Mtx en monoterapia o en combinación con otros FAME. La mayoría de los pacientes (10 de 12) experimentaron una resolu-

ción completa de las lesiones cutáneas, lesiones ungueales y de la afectación articular. En un estudio similar⁴³ se administró etanercept 25 mg dos veces a la semana en 10 pacientes con APs refractaria. Antes de recibir el tratamiento los sujetos presentaban una media de 6,1 en articulaciones inflamadas activas, parámetro que descendió a 1,1 en tres meses de tratamiento. A los 12 meses de tratamiento, 3 de cada 4 pacientes con enfermedad cutánea activa habían conseguido un aclaramiento completo.

De Vlam et al⁴⁶ realizaron un estudio observacional sobre 20 pacientes tratados con etanercept 25 mg dos veces a la semana durante 26 semanas. Un 85% de los de los mismos alcanzó el criterio de respuesta de PsARC. Al menos un 50% de estos consiguió una mejoría de un 90 y un 85% en tumefacción y sensibilidad de la articulación, respectivamente, y un 71% de mejoría en el índice HAQ a la semana 26. Se observó una remisión completa en 4 pacientes y 10 de 15 suspendieron su tratamiento con AINE. El efecto secundario más frecuente fue la infección de vías respiratorias altas, y tres sujetos tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a una bursitis séptica, un infarto de miocardio y un absceso dentario. Posteriormente etanercept fue reintroducido en estos tres pacientes sin observarse efectos secundarios importantes.

En un estudio de Gladman y Farewell⁴⁷, comparativo entre etanercept y placebo, se observó que los pacientes del grupo placebo habían presentado una destrucción ósea progresiva a los 6 y 12 meses, mientras que los del grupo de etanercept habían presentado una inhibición de la progresión radiológica de su enfermedad.

Luger et al⁴⁸ observaron, en una muestra de 455 pacientes con dolor articular, una mejoría en diferentes parámetros clínicos y de calidad de vida: escala de dolor articular (analógica, 0-5) mejoría del 47% DLQI 61% EQ-5D *utility* (EuroQoL-5D *utility*) 29% y EQ-5D VAS (EuroQoL *Visual Analogue Scale*) 23%

Otros autores se han centrado en parámetros de calidad de vida, tal y como refleja un estudio observacional en el que se aprecia una mejoría en parámetros de calidad de vida y funcionalidad en 1.043 pacientes durante 6 meses de tratamiento con etanercept. Los dominios mental y de vitalidad de SF-36 habían mejorado a los 6 meses. La media del índice de discapacidad funcional HAQ basal era de 1,54 unidades. A los 6 meses había descendido (mejorado) en 0,68 unidades; el 77,9% de los pacientes había obtenido una mejoría de $\geq 0,25$ unidades. Además, un 36,9% de los mismos presentaba un índice absoluto HAQ de $\leq 0,5$ unidades y un 10,6% tenía un índice HAQ de cero⁴⁹.

Bansback et al⁵⁰ demostraron en un estudio coste-efectividad la superioridad de etanercept frente a ciclosporina y leflunomida, utilizando como medida la calidad de vida ajustada por años de vida durante 10 años.

Nash⁵¹ realiza en el año 2006 una revisión sistemática de todos los tratamientos disponibles para la APs axial, y en esta revisión recomienda el uso de los tratamientos biológicos (etanercept, infliximab y adalimumab) para reducir los signos y síntomas de la APs activa moderada-grave en pacientes en los que haya una respuesta inadecuada al menos a dos AINE.

Fitchlin⁵² realiza una revisión sistemática de los posibles tratamientos para la entesitis de la APs (inflamación del tendón, ligamento, cápsula articular o la fascia de inserción

del hueso). Las recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia sugieren que los tratamientos anti-TNF (concretamente etanercept e infliximab) son más efectivos en la entesitis que los tradicionales.

Existen otros estudios que demuestran la eficacia de etanercept en APs^{43,53-57}, incluso en combinación con Mtx⁵⁸. En este último, de tratamiento combinado, la utilización conjunta de Mtx no parece aumentar la supervivencia en el tratamiento de pacientes con APs.

Puntos clave

- La APs es una afección que puede provocar discapacidad y que afecta a un porcentaje significativo de los pacientes con Ps en placas.
- Los dermatólogos tenemos la posibilidad de reconocer y diagnosticar la APs de forma temprana, antes de que el deterioro estructural se transforme en discapacitante.
- Etanercept ha demostrado ser un tratamiento eficaz en cuanto a la mejoría de la sintomatología en los pacientes con APs normalmente refractaria a FAME.
- Etanercept es capaz de inhibir de forma sostenida la progresión del deterioro estructural en las distintas formas de APs, incluyendo artropatía periférica, afectación axial y entesopatía.
- Etanercept es un tratamiento biológico adecuado para conseguir una mejoría sostenida de la calidad de vida de los pacientes con APs.
- Etanercept ha demostrado ser capaz de reducir la progresión radiológica observada en los pacientes con APs.
- Etanercept consigue una mejoría sostenida de los síntomas y/o signos de la Ps en placas.
- Los datos de estudios clínicos con APs señalan que etanercept es un tratamiento seguro y bien tolerado.

Conflicto de intereses

J. Pedraz declara no tener ningún conflicto de intereses. E. Daudén realiza o ha realizado las siguientes actividades: miembro de Advisory Board, consultor, recepción de becas, apoyo a la investigación, participación en ensayos clínicos y honorarios por impartir ponencias con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbott, Astellas, Biogen, Centocor Ortho Biotech Inc., Galderma, Glaxo, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Merck-Serono, Pfizer, Novartis, Schering-Plough, Stiefel, Wyeth Pharmaceuticals, 3 M y Celgene.

Bibliografía

1. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin*. 1996;14:485-96.
2. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55-78.
3. 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.

4. Biondi Oriente C, Scarpa R, Pucino A, Oriente P. Psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatological and rheumatological co-operative clinical report. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;146:69-71.
5. Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS. Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc*. 1978;53:511-8.
6. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Torella M, Vignone L, Ficchio A, et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol*. 1984;23:246-50.
7. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*. 2000;27:1247-50.
8. Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mørk C, et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:108-13.
9. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:i13-8.
10. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs*. 2002;62:2447-57.
11. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)—an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62:127-41.
12. Torre Alonso JC, Rodríguez Pérez A, Arribas Castrillo JM, Ballina García J, Riestra Noriega JL, López Larrea C. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol*. 1991;30:245-50.
13. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single out-patient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1868-72.
14. Clegg DO, Peda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39:2013-20.
15. Quéllar ML, Espinoza LR. Methotrexate use in psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:797-809.
16. Farr M, Kitis GD, Waterhouse L, Jubbs R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1990;29:46-9.
17. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157:238-44.
18. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1984;27:376-81.
19. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, 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;50:1939-50.
20. Mease P. Current treatment for psoriatic arthritis and other spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32 Suppl 1:11-20.
21. Patsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Bröll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor- α and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol*. 1997;24:518-23.
22. Fernández-Cruz E, Alecsandru D, Rodríguez-Sainz C. Introducción a los fármacos biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99 Suppl 4:2-6.
23. Rodríguez Moreno C, López Vázquez P, Durán Parrondo C, Tato Herrero F, Lado Lado F. Lugar en terapéutica de los medicamentos antagonistas del factor de necrosis tumoral. Parte I: evaluación clínica. *An Med Interna*. 2006;23:37-45.
24. Sánchez-Carazo JL. Presente y futuro de la terapia biológica en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:89-90.
25. Punzi L, Podsiadek M, Sfriso P, Oliviero F, Fiocco U, Todesco S. Pathogenetic and clinical rationale for TNF-blocking therapy in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2007;6:524-8.
26. Mease PJ. Current treatment of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29:495-511.
27. Gottlieb AB. Etanercept for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2004;17:401-8.
28. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:385-90.
29. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2264-72.
30. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006;33:712-21.
31. Frankel EH, Strober BE, Crowley JJ, Fivenson DP, Woolley JM, Yu EB, et al. Etanercept improves psoriatic arthritis patient-reported outcomes: results from EDUCATE. *Cutis*. 2007;79:322-6.
32. Gottlieb AB, Mease PJ, Mark Jackson J, Eisen D, Amy Xia H, Asare C, et al. Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:279-87.
33. Gottlieb AB, Kircik L, Eisen D, Jackson JM, Boh EE, Strober BE, et al. Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatologic clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:343-52.
34. Sobel JM, Grekin S, Yu EB, et al. Psoriatic arthritis patients treated with etanercept reported reductions in caregiver burden and absenteeism—results from the experience diagnosing, understanding care and treatment with etanercept (EDUCATE) trial. Presentado en la 63.ª sesión anual de la American Academy of Dermatology, 18 a 22 de febrero de 2005; Nueva Orleans, LA.
35. Kimball AB, Jackson JM, Sobell JM, Boh EE, Grekin S, Pharmd EB, et al. Reductions in healthcare resources utilization in psoriatic arthritis patients receiving etanercept therapy: results from the educate trial. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:299-306.
36. Mazzotta A, Esposito M, Schipani C, Chimenti S. Long-term experience with etanercept in psoriatic arthritis patients: A 3-year observational study. *J Dermatolog Treat*. 2009;1:1-6.
37. Hoy SM, Scott LJ. Etanercept. A review of its use in the management of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Drugs*. 2007;67:2609-33.
38. Woolcott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10:1-239.
39. Bravo Vergel Y, Hawkins NS, Claxton K, Asseburg C, Palmer S, Woolcott N, et al. The cost-effectiveness of etanercept and infliximab for the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1729-35.
40. Olivieri I, de Portu S, Salvarani C, Cauli A, Lubrano E, Spadaro A, et al. The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1664-70.
41. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Robertson D, Estojak J, Molta C, et al. Results of a randomised, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: the PRESTA trial. Presentado en el 5.º congreso anual de la British Association of Dermatologists, 4 a 6 de diciembre de 2008; Londres, Inglaterra.

42. Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E, Mikkelsen K, Koldingsnes W, Mowinckel P, et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1038-42.
43. Yazici Y, Erkan D, Lockshin MD. A preliminary study of etanercept in the treatment of severe, resistant psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:732-4.
44. Cuéllar ML, Méndez EA, Collins RD, Burford S, Espinoza LR. Efficacy of etanercept in refractory psoriatic arthritis (PsA). *Arthritis Rheum.* 2000;43:S106.
45. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. From wheels to feet: a dramatic response of severe chronic psoriatic arthritis to etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:839.
46. De Vlam K, Lories RJ. Efficacy, effectiveness and safety of etanercept in monotherapy for refractory psoriatic arthritis: a 26-week observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:321-4.
47. Gladman DD, Farewell VT. Progression of psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol.* 1999;26:2409-13.
48. Luger TA, Barker J, Lambert J, Yang S, Robertson D, Foehl J, et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:896-904.
49. Martin RW, Wanke LA. Etanercept plus a patient education and support system improve health-related quality of life in rheumatoid arthritis patients in a clinical practice setting (abstract). *Arthritis Rheum.* 2003;48 Suppl 9:S424.
50. Bansback NJ, Ara R, Barkham N, Brennan A, Fraser AD, Conway P, et al. Estimating the cost and health status consequences of treatment with TNF antagonists in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1029-38.
51. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1431-4.
52. Ritchlin CT. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1435-8.
53. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Fozin A, Toledano K, Nahir AM, Balbir-Gurman A. Anti-tumor necrosis factor therapy: 6 year experience of a single center in Northern Israel and possible impact on health policy on results. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:277-81.
54. Kristensen LE, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:364-9.
55. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NWF, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, et al. Sustained response to long-term biologics and switching in psoriatic arthritis: results from real life experience. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:717-9.
56. Chou CT. The clinical application of etanercept in Chinese patients with rheumatic diseases. *Mod Rheumatol.* 2006;16:206-13.
57. De Felice C, Mazzotta A, Esposito M, Bianchi L, Chimenti S. High-dose initiation of etanercept in psoriatic arthritis and plaque psoriasis: efficacy, safety and impact on patients' quality of life. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:355-8.
58. Spadaro A, Ceccarelli F, Scrivo R, Valesini G. Life-table analysis of etanercept with or without methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1650-1.