

Etanercept w praktyce dermatologicznej – doświadczenia własne w leczeniu łuszczycy zwyczajnej i łuszczycowego zapalenia stawów

Zygmunt Adamski^{1,2}, Małgorzata Dudziak¹, Katarzyna Zakrzewska²

¹Zakład Mikologii Lekarskiej i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

²Oddział Chorób Skóry Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu, ordynator Oddziału: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Post Dermatol Alergol 2011; XXVIII, 6: 442–448

Streszczenie

Wprowadzenie: Rola czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) w patogenezie łuszczycy zwyczajnej i łuszczycowego zapalenia stawów została potwierdzona w modelach doświadczalnych, a terapia skierowana przeciwko TNF- α okazała się skuteczna w leczeniu zmian skórnych i stawowych.

Cel: Przedstawiono doświadczenia własne autorów w leczeniu etanerceptem łuszczycy zwyczajnej u dorosłych i dzieci oraz łuszczycowego zapalenia stawów.

Wnioski: W obserwacji autorów lek ten podawany w dawce 50 mg tygodniowo był bardzo dobrze tolerowany oraz znacząco poprawił stan skóry u chorych na łuszczycę zwyczajną oraz zmniejszył dolegliwości stawowe u osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, a tym samym poprawił jakość życia pacjentów.

Słowa kluczowe: etanercept, czynnik martwicy nowotworów α , łuszczycowe zapalenie stawów, PASI.

Wstęp

Łuszczycą jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry z konsekwencjami ogólnoustrojowymi, która dotyczy ok. 2% populacji [1]. Główne podtypy łuszczycy to łuszczycą plackowata – najczęstsza z postaci (80–90%), krostkowa, erytrodermiczna oraz stawowa, zwana łuszczycowym zapaleniem stawów (*psoriatic arthritis* – PsA). W ostatnich latach szczególną uwagę zwraca się na związek łuszczycy z chorobą sercowo-naczyniową, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, otyłością, chorobami zapalnymi jelit, nowotworami oraz depresją [2, 3]. Stwierdzono również wzrost umieralności ogólnej u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy [4].

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapalną seronegatywną spondyloartropatią związaną z występowaniem łuszczycy zwyczajnej [2]. Częstość występowania PsA u pacjentów chorujących na łuszczycę jest przedmiotem kontrowersji i szacuje się, że wynosi 6–42% w zależności od badanej populacji i przyjętych kryteriów diagnostycznych [5–8]. Zmiany łuszczycowe skóry w 80% pojawiają się wcześniej niż objawy stawowe [9], wyprzedzając początek PsA średnio o 12 lat [2]. Zmiany łuszczycowe u blisko 90% chorych dotyczą także paznokci [10]. Obraz kliniczny PsA może być skrajnie różny – od zajęcia jednego sta-

wu z łagodnym przebiegiem, do ciężkiej, nadżerkowej i zniekształcającej choroby wielostawowej ze złym rokowaniem u ok. 20% chorych [2, 11].

Zwiększone stężenie czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) stwierdzono w ogniskach łuszczycowych skóry [12] i w płynie stawowym [13]. Rola tej cytokiny prozapalnej w patogenezie łuszczycy zwyczajnej i PsA została potwierdzona w modelach doświadczalnych, a terapia skierowana przeciwko TNF- α okazała się skuteczna w leczeniu zmian skórnych i stawowych [14].

Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetywnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi (TNFR) i zapobieganiu w ten sposób odpowiedzi komórkowej zależnej od TNF, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki immunologicznie aktywne (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne, proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF [15].

Zastosowanie etanerceptu w praktyce dermatologicznej obejmuje łuszczycę zwyczajną (plackowatą) i PsA. Etanercept jest dotychczas jedynym lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 8 lat [15] (tab. 1.).

Adres do korespondencji: lek. Małgorzata Dudziak, Zakład Mikologii Lekarskiej i Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Juraszów 7/19, 60-479 Poznań, Polska, tel.: +48 61 821 23 97, e-mail: mikolek@op.pl

Cel

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w łuszczycy pospolitej i PsA u dorosłych i u dzieci.

Materiał i metody

Na Oddziale Chorób Skóry Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu od stycznia 2009 do marca 2011 r. leczeniu biologicznemu etanerceptem poddano 21 chorych (13 mężczyzn i 8 kobiet). Średnia wieku badanej grupy wynosiła 46,6 roku, a przedział wiekowy wynosił 16–68 lat, w tym jeden z pacjentów nie osiągnął pełnoletności i rozpoczął leczenie w wieku 16 lat (tab. 2., 3. A–B).

Podstawą wdrożenia terapii biologicznej była wcześniejsza kwalifikacja pacjentów, oparta na wywiadzie chorobowym, badaniu przedmiotowym, panelu badań laboratoryjnych i diagnostycznych oraz konsultacjach specjalistycznych. U kwalifikowanych chorych wykluczono obecność czynników zakaźnych: HIV, HBV, HCV, oraz zakażenie *Mycobacterium tuberculosis* (na podstawie rentgenogramu klatki piersiowej i testu QuantiFERON-TBGold).

Tabela 1. Charakterystyka etanerceptu (Enbrel®)

Nazwa	etanercept
Budowa	białko fuzyjne receptora p75 TNF i Fc IgG1
Mechanizm działania	inaktywacja rozpuszczalnego TNF
Dawkowanie i droga podania	1 × 50 mg/tydz., podskórnie
Wskazania	łuszczycy zwyczajnej, łuszczycy stawowej, łuszczycy zwyczajnej u dzieci i młodzieży (w wieku od 8 lat)

Przy kwalifikacji do leczenia brano pod uwagę stopień nasilenia zmian skórnych określany jako średni i ciężki (PASI > 10 i BSA > 10%), znaczące obniżenie jakości życia pacjenta oraz funkcjonowania psychospołecznego z powodu łuszczycy (DLQI > 10), nieskuteczność lub nietolerancję „klasycznych” form terapii systemowej (PUVA, metotreksat, cyklosporyna, retinoidy) oraz aktywność procesu zapalnego stawów obwodowych (tab. 4.).

W badanej grupie u 6 pacjentów zdiagnozowano łuszczycę zwyczajną, a u 15 PsA poprzedzone wieloletnim wywiadem łuszczycy zwyczajnej. Czas trwania łuszczycy zwyczajnej wynosił 6–58 lat (średnio 22 lata), a PsA 1–12 lat (średnio 5,7 roku). Etanercept podawano w dawce 50 mg raz w tygodniu w iniekcjach podskórnych.

Tabela 2. Dane kliniczne pacjentów przed przystąpieniem do leczenia etanerceptem

Liczba pacjentów	21
Średni wiek [lata], przedział wiekowy	46,6, 16–68
Obecność PsA [%]	71,4
Średni czas trwania łuszczycy zwykłej [lata]	22
Średni czas trwania PsA [lata]	5,7
PASI	16,8
BSA%	21,3
DLQI	11,8
Terapia łuszczycy w wywiadzie (%)	
klasyczna terapia systemowa (MTX, CsA, retinoidy, PUVA)	19 (90,5)
terapia biologiczna	3 (14,3)

Tabela 3 A. Charakterystyka pacjentów obecnie leczonych

Lp.	Płeć	Wiek [lata]	Ps [lata]	PsA [lata]	PASI	PASI po 4 tyg.	PASI po 12 tyg.	PASI po 24 tyg.	BSA	BSA po 12 tyg.	DLQI	DLQI po 12 tyg.
1	M	47	25	2	10,2	6,7	1,8	0	32	6	11	1
2	K	45	35	12	10,1	6	6,6	9,8	17	13	14	5
3*	K	46	25	10	11,3	8	4,8	1,5	11	4	4	0
4*	M	49	20	10	1,5	1	0	0	4	0	0	0
5	M	58	30	10	11,7	1,6	0,9	0,4	19	3	13	5
6	M	57	16	4	16,8	9,1	5,6	4,6	29	11	10	4
7	K	59	20	2	24	14,1	5,7	4,8	57	35	17	5
8	K	50	10	8	5	6,8	4,9	–	14	11	8	4
9*	K	51	32	1	11,5	–	–	–	13	–	11	–
10	M	66	30	2	18,2	8,7	–	–	17	–	30	–

*W wywiadzie przebyta terapia biologiczna infliksymabem (przerwana z powodu braku refundacji leku)

Tabela 3 B. Charakterystyka pacjentów leczonych od stycznia 2009 do końca 2010 r.

Lp.	Płeć	Wiek [lata]	Ps [lata]	PsA [lata]	PASI	PASI po 4 tyg.	PASI po 12 tyg.
1	M	40	30	–	10,8	2,6	0
2	M	45	8	4	6,6	4,2	2,1
3	M	24	6	2	10,8	4	0
4	K	26	15	–	11,5	3,5	0,9
5	M	66	20	–	18,5	8,3	0
6*	M	16	13	–	18,3	10,6	6,6
7	K	52	10	3	35,6	16,4	8,5
8	K	68	58	–	18,9	16,5	–
9	M	46	31	10	30,4	14,9	–
10	M	30	10	–	31,2	8,3	6,2
11	M	38	18	5	39,5	15,4	–

*Pacjent wykluczony z leczenia i obserwacji ze względu na ponowne nagłe wystąpienie objawów łuszczycy na skórze, co zinterpretowano jako brak skuteczności leczenia etanerceptem

Tabela 4. Narzędzia diagnostyczne

PASI (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)	wskaźnik nasilenia i ciężkości łuszczycy 0 (brak zmian) – 72 (ciężkie zmiany zajmujące 100% ciała)
BSA% (<i>body surface area %</i>)	% zajętej powierzchni ciała
DLQI (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)	kwestionariusz wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (0–30 pkt, DLQI > 10 to istotne obniżenie jakości życia)
PsARC (<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>)	kryteria odpowiedzi na leczenie w PsA: (wymagane 2 z 4, konieczne 1 lub 2): 1) zmniejszenie o $\geq 30\%$ liczby bolesnych stawów 2) zmniejszenie o $\geq 30\%$ liczby obrzękniętych stawów 3) ≥ 1 pkt poprawa w ocenie lekarza (skala Likerta 0–5 pkt) 4) ≥ 1 pkt poprawa w ocenie pacjenta (skala Likerta 0–5 pkt)

Tabela 5. Działania niepożądane

Działanie niepożądane	Liczba pacjentów (%)
infekcje górnych dróg oddechowych	4 (19%)
zwiększenie masy ciała	3 (14,3%)
odczyn w miejscu wstrzyknięcia leku (rumień)	2 (9,5%)

Wyniki

W badanej grupie pacjentów etanercept cechował się dobrym lub bardzo dobrym efektem terapeutycznym.

Skuteczność leku

Ocena PASI w 12. tygodniu była możliwa u 16 z 21 badanych, gdyż 3 z nich zakończyło leczenie z powodów osobistych przed upływem tego czasu, a 2 pacjentów stosuje lek krócej niż 12 tygodni. W 3 przypadkach po 12. tygodniu odstąpiono od terapii z powodu zaostrzenia zmian skórnych. Jeden pacjent po 12. tygodniu leczenia zrezygnował z powodów osobistych.

Wartość PASI u 21 pacjentów przed podjęciem leczenia etanerceptem wynosiła średnio 16,8. Po 4 tygodniach stosowania leku PASI osiągnął średnią wartość 8,3, a w 12. tygodniu terapii 3,4. W 12. tygodniu leczenia PASI75 osiągnęło 10 chorych, w tym całkowitą lub prawie całkowitą eliminację zmian skórnych stwierdzono u 6 osób. W badanej grupie 4 pacjentów uzyskało PASI50 w 12. tygodniu leczenia.

Obecnie na Oddziale Chorób Skóry Szpitala Wojewódzkiego terapia etanerceptem prowadzona jest u 10 pacjentów, z których każdy choruje na PsA. Wynik PASI w 24. tygodniu terapii wynosił średnio 3,0, przy czym ocena możliwa była u 7 pacjentów, ponieważ 3 badanych stosuje lek krócej (tab. 3. A).

W przedstawionej grupie pacjentów (pomiar u 10 badanych) w 12. tygodniu terapii uzyskano ustąpienie zmian łuszczycowych (wyrażonych jako procent powierzchni całkowitej ciała) z 21,3% do 10,4%.

Poprawę kliniczną zanotowano również w odniesieniu do procesu zapalnego stawów obwodowych. Kryteria odpowiedzi na leczenie PsA (PsARC) w 12. tygo-

dniu osiągnęło 93,3% chorych, w tym 1 z pacjentów leczony jest krócej niż 12 tygodni. Zaobserwowano szybsze ustępowanie dolegliwości stawowych – zmniejszenie obrzęku, tkliwości oraz bólu stawów, w porównaniu ze zmianami skórными. Z obserwacji własnych pacjentów z PsA stosujących etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu wynika, że efekt działania leku na objawy stawowe wyprzedza o 1–2 tygodnie poprawę kliniczną stanu skóry.

Uzyskano znaczącą poprawę jakości życia pacjentów (pomiar u 10 badanych), mierzoną w skali DLQI – średnio z 11,8 pkt do 3,0 pkt.

Bezpieczeństwo leku

W analizowanej grupie chorych nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych w trakcie 24 tygodni leczenia etanerceptem. Podczas monitorowania terapii nie stwierdzono poważnych odchyłań w badaniu przedmiotowym ani w badaniach laboratoryjnych.

U 4 pacjentów zanotowano infekcje górnych dróg oddechowych, w tym 1 wymagał antybiotykoterapii doustnej. U 3 chorych zwiększyła się masa ciała. Odczyn w miejscu iniekcji dotyczył 2 pacjentów (tab. 5.).

Omówienie

Wyniki obserwacji własnych nie odbiegają znacznie od wcześniejszych doniesień innych autorów o efektach terapii etanerceptem u osób z łuszczycą i PsA. Ze względu na małą liczebność grupy badanych pacjentów porównanie uzyskanych rezultatów z wieloośrodkowymi badaniami klinicznymi [16–20] należy traktować z pewną rezerwą. Ponieważ większość pacjentów w grupie własnej (w tym 10 osób obecnie leczonych etanerceptem) choruje na PsA, autorzy przedstawiają wybrane badania ze szczególnym zwróceniem uwagi na tę jednostkę chorobową.

W badaniu Mease i wsp. przeprowadzonym w 30-osobowej grupie pacjentów z łuszczycą i towarzyszącym PsA 87% chorych osiągnęło kryteria PsARC w 12. tygodniu terapii, a wskaźnik PASI75 – 26% badanych [21]. Wynik PsARC jest porównywalny z obserwacjami własnymi i potwierdza efektywność etanerceptu w redukcji objawów stawowych.

W kolejnej analizie Mease i wsp., poszerzonej o badanie wpływu etanerceptu na radiograficzny obraz PsA, dowiedziono, że lek ten nie tylko istotnie łagodzi objawy kliniczne, lecz także hamuje radiograficzny postęp choroby w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [22].

Badanie EDUCATE objęło reprezentatywną grupę 1121 osób z PsA leczonych etanerceptem w praktyce dermatologicznej. Analogicznie do grupy własnej chorych, pierwotną przyczyną podjęcia leczenia biologicznego były zmiany skórne. Oceniano aspekty dermatologiczne (m.in. BSA, nasilenie zmian w ocenie lekarza) i reumatologicz-

ne (m.in. ocena bólu stawów, sztywności porannej, ciężkości choroby w ocenie pacjenta) przed terapią oraz w trakcie terapii biologicznej.

W 24. tygodniu analizy ponad 50% badanych osiągnęło status „bezobjawowy” albo „prawie bezobjawowy” (*clear or almost clear*) w odniesieniu do zmian skórnych, co jest porównywalne z odpowiedzią PASI75. Zaobserwowano 68-procentową poprawę średniej liczby bolesnych stawów, a obrzękniętych stawów – w 70% [23]. Uzyskano poprawę kliniczną wyrażoną procentem zajętej powierzchni skóry z 26,8% do 14,9% w 12. tygodniu leczenia, podobnie jak w naszych obserwacjach.

W badaniu PRESTA porównano skuteczność dwóch schematów dawkowania etanerceptu w pierwszych 12 tygodniach terapii u 752 pacjentów z łuszczycą zwyczajną i PsA. W 12. tygodniu leczenia uzyskano PASI75 u 36% badanych dla dawki 50 mg raz w tygodniu vs 55% dla dawki 50 mg 2 razy w tygodniu, lecz nie stwierdzono istotnej różnicy dotyczącej liczby pacjentów, którzy spełnili kryteria PsARC (76,6% vs 77%) [24]. Wyniki badania dowodzą, że intensyfikacja leczenia początkowego etanerceptem wiąże się z szybszą odpowiedzią w odniesieniu do zmian skórnych, bez istotnego wpływu na szybkość ustępowania objawów stawowych.

Przyjęty przez autorów schemat dawkowania 50 mg raz w tygodniu pozwolił osiągnąć PASI75 w 12. tygodniu u 10 badanych i wydaje się optymalny dla większości pacjentów. Według badania PRESTA dawka inicjująca 50 mg 2 razy w tygodniu prawdopodobnie pozwoliłaby na szybszą kontrolę zmian u pacjentów z ciężkimi objawami skórными łuszczycy. Uzyskany przez nas większy wynik PsARC – 93,3% – przypuszczalnie wiąże się z włączeniem do badania PRESTA tylko pacjentów spełniających określone przez autorów kryteria.

Na wysoką tolerancję terapii etanerceptem wskazują badania w 32-osobowej grupie pacjentów z aktywnym i postępującym PsA leczonych w sposób ciągły w okresie 3-letnim. Nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych i żaden z badanych nie wymagał odstawienia leku [25].

Osobnego omówienia wymaga przypadek 16-letniego pacjenta z łuszczycą zwyczajną, u którego przerwano podawanie etanerceptu w 16. tygodniu ze względu na brak efektu terapeutycznego. Obserwacja kliniczna w 4. tygodniu leczenia wydawała się obiecująca, jednak w dalszym toku terapii wskutek wysiewu nowych zmian stan skóry pacjenta się pogorszył.

Doświadczenia Paller i wsp. w leczeniu łuszczycy plackowatej w grupie 211 młodszych pacjentów (4–17 lat) wskazują jednak na dużą skuteczność i dobrą tolerancję etanerceptu [26]. Terapię kontynuowano u 181 pacjentów, którzy po 12 tygodniach osiągnęli PASI50. W 96. tygodniu badania PASI50, 75, 90 osiągnęto odpowiednio u 89%, 61%, 30% chorych, co pozwala stwierdzić skuteczność etanerceptu także u dzieci [27].

Grupę pacjentów leczonych etanerceptem o podobnej liczebności ($n = 20$), lecz mniejszej częstości występowania PsA (30%), obserwowano w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi [28]. Po 12. tygodniu terapii poprawę stanu skóry (PASI50 i więcej) zanotowano u 4 osób z 15 badanych. U większości chorych działa-

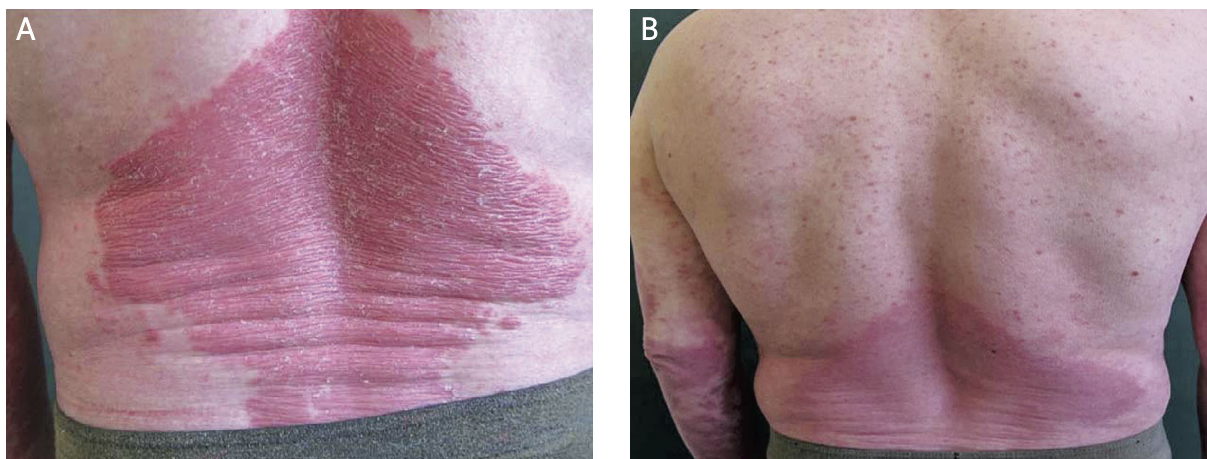
nia niepożądane miały łagodny charakter – odczyny w miejscu iniekcji, objawy grypopodobne, bóle głowy, opryszczka. U 2 chorych zaobserwowano poważniejsze działania niepożądane – zapalenie nerwu wzrokowego (leczenie przerwano) oraz małopłytkowość (po konsultacji hematologicznej terapię kontynuowano).



Ryc. 1. Pacjent, lat 46. **A** – zmiany tłuszczycowe skóry rąk oraz paznokci przed terapią etanerceptem. **B** – poprawa zmian tłuszczycowych skóry rąk i paznokci po 4 tygodniach stosowania leku. **C** – poprawa zmian tłuszczycowych skóry rąk i paznokci po 2 miesiącach leczenia



Ryc. 2. Pacjent, 24 lata. **A** – zmiany tłuszczycowe paznokci stóp przed leczeniem. **B** – poprawa kliniczna zmian tłuszczycowych paznokci stóp po 12 tygodniach stosowania etanerceptu. **C** – poprawa kliniczna zmian tłuszczycowych paznokci stóp po 12 tygodniach stosowania leku



Ryc. 3. Pacjent, lat 45. **A** – zmiany łuszczycowe skóry pleców przed terapią etanerceptem. **B** – zmniejszenie nasilenia zmian łuszczycowych skóry pleców po 4 tygodniach stosowania leku

Doniesienia o skuteczności terapii biologicznej, w tym etanerceptu, w leczeniu łuszczycy paznokci [29, 30] znalazły potwierdzenie również w badanej przez nas grupie pacjentów (ryc. 1.–3.).

Doświadczenia własne w stosowaniu etanerceptu zebrane przez 2 lata dostarczają dowodów, że dla pacjentów z łuszczycą zwyczajną, a także towarzyszącym PsA jest to lek skuteczny, o wysokim profilu bezpieczeństwa i może być stosowany w terapii długoterminowej.

Przypadki chorych, u których uzyskano znaczącą poprawę kliniczną stanu skóry, a nawet całkowitą remisję zmian łuszczycowych dzięki terapii biologicznej etanerceptem, nie należą do rzadkości. Wielką zaletą tego leku jest jego skuteczność w stosunku do objawów stawowych, takich jak ból, tkliwość i obrzęk, oraz prawdopodobnie zahamowanie postępu PsA [22].

Wczesna diagnoza i wdrożenie terapii ma tym większe znaczenie, że zniszczenie i deformacja stawów w agresywnym przebiegu choroby ma nieodwracalne skutki, upośledza życie osobiste i społeczne pacjenta.

Mamy nadzieję, że kolejne badania kliniczne odpowiedzą na pytanie, czy długotrwałe stosowanie inhibitorów TNF- α , w tym etanerceptu, wpływa na częstość występowania PsA u pacjentów z łuszczycą zwyczajną – czy dzięki terapii biologicznej łuszczycy zwyczajnej możliwe jest zablokowanie bądź opóźnienie rozwoju PsA [31].

Wnioski

1. Etanercept stosowany w dawce 50 mg raz w tygodniu jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym przez pacjentów, który wpływa znacząco na poprawę stanu skóry u chorych na łuszczycę zwyczajną oraz zmniejszenie dolegliwości stawowych u chorych na PsA, a tym samym podnosi jakość życia pacjentów.

2. Dobra skuteczność i długoterminowa tolerancja etanerceptu uzasadnia jego stosowanie u osób z łuszczycą, zwłaszcza chorych na PsA.

Piśmiennictwo

1. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, 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.
2. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, 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.
3. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1031-42.
4. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis; results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1493-9.
5. Taylor WJ. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 98-103. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 350-63.
6. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 246-50.
7. Espinoza LR, Cuellar ML, Silveira LH. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 470-8.
8. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-20.
9. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* 2002; 62: 2447-57.
10. Wolska H. Łuszczycyca paznokci. *Przegl Dermatol* 2010; 97: 243-52.
11. Gladman DD. The natural history of psoriatic arthritis. In: *Psoriatic arthritis in Baillière's Clinical Rheumatology. International Practice and Research*. Wright V, Helliwell PS (eds.). Baillière Tindall, London 1994; 379-94.

12. Parstsch G, Steiner G, Leeb BF, et al. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997; 24: 518-23.
13. Etehadhi P, Greaves MV, Wallach D, et al. Elevated tumor necrosis factor-alpha (TNFalpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clinic Exp Immunol* 1994; 96: 146-51.
14. Sibilla J. Psoriasis: skin and joints, same fight? *J Eur Acad Dermatol Vener* 2006; 20: 56-72.
15. Amgen Inc and Wyeth Pharmaceuticals Enbrel R (etanercept) prescribing information. Amgen Inc and Wyeth Pharmaceuticals, 2011.
16. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1627-32.
17. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al.; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014-22.
18. Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 29-35.
19. Moore A, Gordon KB, Kang S, 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.
20. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al.; Etanercept Psoriasis Study Group. 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.
21. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
22. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264-72.
23. Gottlieb AB, Kircik L, Eisen D, et al. Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. *J Dermatol Treat* 2006; 17: 343-52.
24. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2010; 340: c147.
25. Mazzotta A, Esposito M, Schipani C, Chimenti S. Long-term experience with etanercept in psoriatic arthritis patients: a 3-year observational study. *J Dermatol Treat* 2009; 20: 354-8.
26. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008; 358: 241-51.
27. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 762-8.
28. Tyc-Zdrojewska E, Kaszuba A, Michalak I, Kaszuba A. Preparaty biologiczne w terapii łuszczycy – doświadczenia własne. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 6: 468-79.
29. Coelho JD, Diamantino F, Lestre S, Ferreira AM. Treatment of severe nail psoriasis with etanercept. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 72-4.
30. Sánchez-Regaña M, Sola-Ortigosa J, Alsina-Gibert M, et al. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 579-86.
31. Girolomoni G, Gottlieb A. Focus on psoriatic arthritis and comorbidities. *Expert Rev Dermatol* 2008; 3 (4 Suppl 1): 35-6.