

Uso de agentes biológicos en psoriasis. Experiencia en un hospital de tercer nivel

Biological agents in psoriasis. A report of our practical experience

Alfredo Arévalo López,¹ Lizeth Sánchez Rosas²

¹ Médico dermatólogo. Servicio de Dermatología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

² Médico dermatólogo. Hospital General Regional No. 1, Cd. Obregón, Sonora. Instituto Mexicano del Seguro Social

Fecha de aceptación: junio 2012

RESUMEN

ANTECEDENTES: La psoriasis es motivo frecuente de consulta especializada. En los pacientes con afección cutánea extensa, o acompañada de artropatía, está indicado el tratamiento sistémico, actualmente enriquecido con el uso de los llamados agentes biológicos, caracterizados por la selectividad de su blanco terapéutico, con un perfil favorable de eficacia y seguridad. La mayor parte de la evidencia sobre su uso se basa en estudios clínicos controlados, que no consideran las diversas situaciones reales del problema.

MATERIALES Y MÉTODOS: Elaboramos un registro sistematizado de una serie de casos ocurridos en la experiencia diaria de un hospital de tercer nivel de atención, para reconocer el perfil terapéutico de estos medicamentos.

RESULTADOS: El estudio incluyó 41 casos de psoriasis tratados hasta por más de dos años, con alguno de estos agentes: infliximab, adalimumab y etanercept; 31 varones y 11 mujeres, con edad promedio de 54 años. La mayoría (87.9%) con la variedad en placas. La gravedad de la enfermedad medida por el PASI (Índice de Extensión y Severidad de la Psoriasis) y superficie corporal afectada, tuvo valores promedio de 11.2 y 22%, respectivamente, casi todos los pacientes (97.4%) ya habían recibido tratamiento con metotrexate y ciclosporina. Una mejoría igual o mayor del 75% se observó en el 70% de los casos. La frecuencia de efectos adversos fue del 34%, habitualmente infecciones leves.

CONCLUSIONES: El tratamiento con agentes biológicos representa una alternativa eficaz y segura en pacientes con falla terapéutica, en situaciones reales que los estudios controlados habitualmente no consideran.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis, tratamiento sistémico, agentes biológicos

ABSTRACT

BACKGROUND: Psoriasis is a common problem in dermatology. Widespread cutaneous involvement with or without joint involvement, are indications of systemic therapy. Nowadays it should include the biological agents, known by its target and a satisfactory efficacy-safety ratio. Their value is based on randomized clinical trials.

MATERIALS AND METHODS: To characterize the therapeutic profile of these drugs with emphasis in the welfare of our patients, from our referral hospital, we obtained detail clinical information.

RESULTS: The study included 41 patients under treatment either with infliximab, adalimumab and etanercept, most of them men (31 with mean age, 54 years), plaque psoriasis (87.9%) and the mean severity markers were, PASI 11.2 and body surface affected 22%. Almost all the cases had been previously treated with methotrexate and cyclosporine. Efficacy defined as a clinical improvement at least 75% was reached in 70%. Adverse effects were seen in 34%, usually as non-relevant upper airways and skin infections.

CONCLUSION: Biological agents are an effective and safe alternative in psoriasis patients with previous failure to other systemic drugs.

KEYWORDS: Psoriasis, systemic treatment, biological agents

CORRESPONDENCIA

Alfredo Arévalo López ■ alfarelo@yahoo.com
Amsterdam 146, Col. Hipódromo, México, D.F. CP 06100.
Tel. 52 86 19 49.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por mecanismos inmunológicos, con una afección cutánea característica, y su frecuencia varía del 1 al 3% de la población general.¹⁻² Actualmente se reconoce como una enfermedad general, considerando la coexistencia de artropatía y síndrome metabólico.^{3,5} El tratamiento de la psoriasis incluye diversas opciones de tratamiento tópico, sistémico y fototerapia; su selección depende principalmente de la gravedad del padecimiento sobre una base individualizada.⁶ A partir de 2004 se dispone de un grupo novedoso de medicamentos denominados agentes biológicos (AgB), que consisten en moléculas proteicas complejas cuyo diseño se basa en el reconocimiento de blancos terapéuticos, en su mayoría dirigidos contra citoquinas involucradas en la patogenia de la enfermedad, específicamente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). De estos agentes existen tres medicamentos de uso clínico actual: infliximab, adalimumab y etanercept.⁷ Más recientemente se dispone de otro medicamento dirigido contra la subunidad p40 de las interleuquinas 12 y 23, llamado ustekinumab.⁸ La indicación principal de estos medicamentos corresponde a pacientes con psoriasis moderada a grave que no han respondido a otras formas de tratamiento, o en situaciones clínicas especiales donde ofrecen un mejor perfil de seguridad en comparación con otros medicamentos.⁹⁻¹⁰

El perfil de eficacia y seguridad de estos medicamentos se caracteriza por una respuesta favorable con mejoría significativa en 50-80% de los casos,¹¹⁻¹² y una frecuencia muy baja de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, siendo las infecciones, particularmente de vías aéreas superiores, el problema más común.¹³⁻¹⁵ El registro sistematizado de los casos de psoriasis bajo tratamiento con AgB, es una forma útil para evaluar en forma detallada los aspectos de eficacia y seguridad.¹⁶ En este estudio presentamos una descripción de la experiencia generada con el uso de estos medicamentos en pacientes con psoriasis en un hospital de tercer nivel de atención.

Materiales y métodos

A partir del registro local de casos de nuestro Servicio de Dermatología, realizamos un estudio durante el periodo comprendido de octubre de 2009 a diciembre de 2010, que incluyó a todos los pacientes con psoriasis que recibían tratamiento con AgB tipo anti-TNF- α (etanercept, infliximab y adalimumab). Para cada uno de los casos se completó una hoja de captación donde se registraron ficha de identificación, características demográficas, antecedentes personales relevantes, datos clínicos relacio-

nados con la psoriasis, tratamientos previos; así como los resultados de las evaluaciones previas al tratamiento y anuales, que incluían exámenes de laboratorio: citometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, examen general de orina, serología para hepatitis viral B y C, VIH, baciloscopías en orina, intradermorreacción con PPD, y una radiografía de tórax. En un apartado especial se registraron los datos pertinentes al tratamiento con el AgB: fecha de inicio, esquema utilizado, eficacia y eventos adversos, así como los motivos de interrupción del tratamiento. Se incluyó además información sobre comorbilidad, enfatizando artropatía y aquella correspondiente al síndrome metabólico.

Dosis y esquemas de tratamiento

Para cada medicamento se utilizaron dosis y esquemas convencionales. (i) Infliximab, 5 mg/kg, administrado por vía intravenosa mediante infusión en un lapso aproximado de dos horas; con una fase de inducción que incluye una dosis inicial, segunda dosis en la semana dos y tercera dosis en la semana seis; y una fase de mantenimiento con dosis administradas cada ocho semanas; (ii) Adalimumab, 40 mg, administrado por vía subcutánea; con una fase de inducción que consiste en una dosis inicial de 80 mg, y una segunda dosis de 40 mg una semana después, y a partir de ese momento, el medicamento se aplica cada dos semanas; (iii) Etanercept, 25 mg, administrado por vía subcutánea, dos dosis por semana desde el inicio del tratamiento.

La evaluación de la eficacia se basó en la medición comparativa de escalas convencionales como la superficie corporal afectada (SCA) utilizando la regla de los nueve; y en el cálculo del PASI (Índice de Extensión y Severidad de la Psoriasis), que es un índice que estima la extensión y gravedad de la afección cutánea.¹⁷ De los efectos adversos clínicos o paraclínicos identificados a lo largo del tratamiento se registraron: tipo de evento, momento de detección, y se estableció el grado de causalidad según las guías clínicas para reporte y clasificación de eventos adversos.¹⁸

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron mediante el cálculo de promedios.

Resultados

Perfil clínico de los pacientes

El estudio incluyó un total de 41 casos, y sus características clínicas se describen en el Cuadro I. Los hombres representaron casi el 75% de esta serie, y la edad promedio

Cuadro I. Características clínicas

Edad	25-76 años (\bar{X} = 54.2 años)	
Sexo	H: 30 (73.2%) M: 11 (26.8%)	
Forma clínica	Psoriasis en placas: 36 (87.9%) Psoriasis palmo-plantar: 5 (12.1%)	
PASI	1.3 – 38.6% (\bar{X} = 11.2)	
SCA	3–75% (\bar{X} = 22%)	
Comorbilidad	Sí: 36 (87.9%) ArPso: 12 (29.3%) DM: 17 (41.4%) HAS:17 (41.4%) SM: 11 (26.8%) VHC: 2 (4.8%) Otras: 19 (46.3%)	No: 5 (12.1%)
Tratamiento sistémico previo	40 (97.4%) MTX: 38 (95%) CyA: 27 (67.5%) AgB: 15 (37.5%) PUVA: 8 (20%)	
<p>H: hombre, M: mujer; ArPso: artritis psoriásica; PASI: índice de extensión y severidad de la psoriasis; SCA: superficie corporal afectada; DM: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica; SM: síndrome metabólico; VHC: infección por virus de hepatitis C; MTX: metotrexate, CyA: ciclosporina, AgB: agente biológico, PUVA: fotoquimioterapia con psoralenos y radiación ultravioleta A.</p>		

fue de 54 años. De las diferentes formas clínicas, la mayoría de los pacientes presentaban psoriasis en placas, y sólo tuvimos algunos casos con la variedad palmo-plantar. La gravedad de la afección cutánea fue variable, con valores promedio de SCA del 22%, y PASI de 11.2. Aunque se identificaron diferentes tipos de enfermedades asociadas a la psoriasis, la comorbilidad principal estuvo representada por artropatía psoriásica (29.2%) y síndrome metabólico (26.8%). Con relación al tratamiento previo de la psoriasis, casi todos los pacientes (97.4%) ya habían recibido tratamiento sistémico con metotrexate (95%), y ciclosporina (67.5%), e incluso con alguno de los AgB (36.5%).

Esquema de tratamiento con AgB

Con relación al tratamiento con AgB, la distribución por medicamento fue la siguiente: 11 casos (26.8%) recibían infliximab (IFXB); 12 (29.2%), etanercept (ETCP); y 18 casos (43.9%), adalimumab (ADMB). La duración del tratamiento había sido por periodos variables, menor de un año en 12 casos (29%), de uno a dos años en 13 casos (32%), y mayor de dos años en 16 casos (39%). El tratamiento con estos medicamentos suele comenzar, y puede mantenerse, en forma de monoterapia, modalidad vigente en

13 casos (31.7%); sin embargo, el 68.3% de los casos recibía un esquema combinado de tratamiento sistémico con un AgB y un medicamento inmunosupresor (metotrexate, ciclosporina o prednisona), ya sea por la transición de un tratamiento sistémico a otro, o bien por la necesidad de agregar un segundo medicamento con el propósito de optimizar la efectividad del tratamiento.

Eficacia

La eficacia global de los tres agentes anti-TNF- α alcanzó una mejoría igual o mayor del 75% (respuesta PASI 75), respecto de los valores basales, en 29 pacientes (70.7%). Las Fotografías 1-3 muestran la comparación antes y después de casos ejemplares de mejoría completa con cada uno de los AgB. Por otra parte, una mejoría de al menos el 50% (respuesta PASI 50) se observó en seis casos (14.6%). Este mismo porcentaje también correspondió a los pacientes con falla terapéutica (mejoría menor del 50%). Con relación a la eficacia alcanzada por cada uno de los agentes biológicos, una respuesta PASI 75 se observó en siete casos (58.3%) con ETCP, en ocho casos (72.7%) con IFXB, y en 14 casos (77.7%) con ADMB; una respuesta PASI 50 se observó en dos casos para cada uno de los medicamentos, ETCP (16.6%), IFXB (18.1%) y ADMB (11.1%). La falla terapéutica se presentó en tres casos (25%) con ETCP, en un caso (9%) con IFXB y en dos casos (11.1%) con ADMB; y en estos pacientes se interrumpió el tratamiento.

Momentos de la respuesta terapéutica

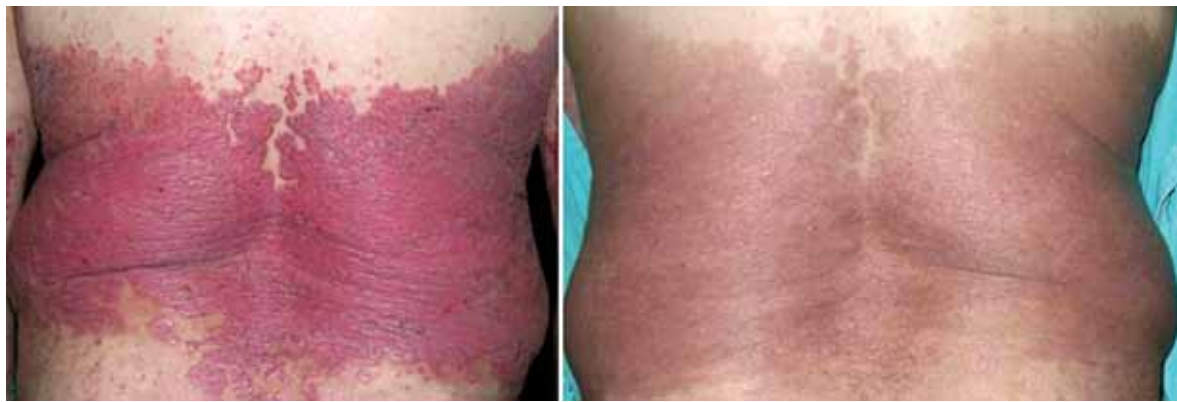
Otro aspecto analizado concierne a la velocidad de la respuesta terapéutica, donde la mayoría de los pacientes presentaron una respuesta relativamente rápida, con algunas diferencias respecto al AgB utilizado. Una respuesta PASI 75 en la semana cuatro se alcanzó en el 16.6% de los pacientes tratados con ETCP, mientras que el 27.7% y el 45.5% de los pacientes tratados con ADMB e IFXB, respectivamente, lograron esa mejoría; y en la semana ocho, el porcentaje de pacientes con esa respuesta clínica fue de 24.9%, 61% y 81.8%, respectivamente. El porcentaje de pacientes que alcanzaban ese nivel de mejoría se fue incrementando, de modo que en la semana 24, todos los pacientes con IFXB habían logrado una respuesta PASI 75, y 94.2% (16 casos) del grupo con ADMB, a diferencia del grupo con ETCP, donde sólo el 58.1% (seis casos) mostró esa mejoría.

Efectos adversos

El Cuadro II describe los efectos adversos relacionados con el tratamiento, los cuales se presentaron en 14 casos (34.1%), con una distribución similar para los tres agentes



Fotografía 1. Respuesta al tratamiento con etanercept (24 semanas).



Fotografía 2. Respuesta al tratamiento con adalimumab (ocho semanas).



Fotografía 3. Respuesta al tratamiento con infliximab (ocho semanas)

Cuadro II. Eventos adversos relacionados

EFFECTOS ADVERSOS	ETCP Nº CASOS (%)	ADMB Nº CASOS (%)	IFXB Nº CASOS (%)
Reacción local (sitio de aplicación)		1 (5.5)	
Infección de vías respiratorias altas	2 (16.6)	3 (16.6)	1 (9)
Infección de vías urinarias	1 (8.3)		
Gastroenteritis			1 (9)
Infección de piel y tejidos blandos	1 (8.3)	2 (11.1)	1 (9)
Herpes simple genital recidivante	1 (8.3)		
Total	5 (41.6)	6 (33)	3 (27)

ETCP: etanercept; ADMB: adalimumab; IFXB: infliximab.

biológicos, 13 de los cuales correspondieron a infecciones en diferentes órganos y aparatos, ninguna de las cuales requirió hospitalización, y de acuerdo con el momento de su presentación, en algunos casos se indicó la postergación de dosis unitarias. Con relación a formas especiales de eventos adversos, sólo observamos un caso de reacción local transitoria en el sitio de aplicación provocada por ADMB. No observamos ningún caso de reacción por infusión por IFXB. Tampoco se presentó ningún caso de reactivación de tuberculosis latente, aunque en cinco pacientes fue necesario, por intradermorreacción positiva con PPD, realizar quimioprofilaxis con isoniazida 300 mg/día durante nueve meses, en dos de ellos antes del inicio del tratamiento con AgB, y en tres durante el tratamiento; en ambas situaciones no se administró el AgB durante un periodo mínimo de cuatro semanas. Ninguno de los eventos adversos observados fue motivo de interrupción definitiva del tratamiento con AgB, excepto en un paciente que recibía tratamiento con adalimumab, que se interrumpió en la semana 26, debido a hidrocefalia secundaria a neurocisticercosis detectada durante el tratamiento, que ameritó intervención quirúrgica.

Discusión

En este estudio presentamos una serie de casos de pacientes con psoriasis en tratamiento con los diferentes agentes biológicos anti-TNF- α actualmente disponibles, etanercept, adalimumab e infliximab, con base en la experiencia de la práctica diaria en un hospital de tercer nivel de atención. Son escasos los estudios clínicos de este tipo,^{16,19-20} y su valor estriba en mostrar aspectos relevantes

relacionados con el contexto clínico de los pacientes, indicaciones, y modificaciones del esquema de tratamiento, entre otros, a partir de situaciones reales, que los estudios controlados y aleatorizados habitualmente no incluyen.

El perfil clínico de nuestros pacientes correspondió a individuos adultos de edad media, 54 años, predominantemente del sexo masculino, con psoriasis en placas. Este perfil es semejante al observado en múltiples estudios de acuerdo con un meta-análisis reciente, donde 60-70% de los pacientes son hombres, con edades promedio que varían de 44-47 años.¹² En nuestros casos, la indicación de tratamiento sistémico con AgB se basó en dos aspectos principales: la gravedad de la afección cutánea estimada mediante la puntuación del PASI y la extensión de la SCA; así como en la falla terapéutica con el uso de medicamentos sistémicos tradicionales (metotrexate, ciclosporina). En este sentido, conviene destacar que con excepción de un caso con afección grave (PASI 38.3, SCA 50%), todos los pacientes ya habían recibido tratamiento sistémico con metotrexate y ciclosporina, lo cual pone de relieve el papel de los AgB como una alternativa de tratamiento. Este concepto se ha visto reflejado en algunas guías internacionales de tratamiento, donde se ha establecido como condición el uso previo de otras opciones terapéuticas, incluidas la fototerapia y los medicamentos sistémicos convencionales.⁹ Aunque no compartimos este criterio como una restricción, nuestra experiencia en el proceso de incorporar los AgB en el tratamiento de la psoriasis, se ha facilitado a partir de la necesidad de ofrecer a los pacientes con falla terapéutica o toxicidad a los medicamentos sistémicos tradicionales, una alternativa de tratamiento, efectiva y segura.

Otro rasgo particular del perfil clínico de nuestros casos, corresponde a la comorbilidad bajo la forma de artropatía y síndrome metabólico, cuya frecuencia menor del 30%, respectivamente, es semejante a la informada.⁴ El diagnóstico de artropatía se estableció a partir de la evaluación conjunta con el Servicio de Reumatología; mientras que la caracterización del síndrome metabólico se basó en los criterios del ATP III.⁵ La presencia de esta comorbilidad además del impacto clínico que posee, hace más compleja la necesidad de tratamiento en los pacientes con psoriasis, ya sea por el requerimiento de un medicamento con efecto dual sobre la afección cutánea y articular, como sucede en los pacientes con artropatía asociada; mientras que en el caso de los pacientes con trastornos metabólicos y cardiovasculares, suele crearse un contexto clínico que amerita la selección de un tratamiento con un mejor perfil de seguridad. En ambas situaciones, los AgB cumplen con ese perfil. Por otra

parte, teniendo en cuenta la relación del síndrome metabólico con riesgo cardiovascular, ha surgido el interés de investigar el potencial terapéutico de los AgB sobre las propias anomalías metabólicas y cardiovasculares de esta comorbilidad.²¹ Este aspecto no ha sido analizado en nuestra serie de casos.

Uno de los aspectos centrales del tratamiento con agentes biológicos concierne a su eficacia, apoyada por una amplia evidencia basada en estudios controlados y aleatorizados contra placebo, sin embargo, es muy limitada la comparación directa entre esos medicamentos.²² En nuestra experiencia hemos tenido la oportunidad de emplear los tres AgB anti-TNF- α , con una distribución más o menos balanceada, acaso con un cierto predominio del grupo tratado con ADMB (43.9%). Este tratamiento ha sido continuo durante un periodo mayor de un año en la mayoría de los casos (71%). La efectividad de los AgB en nuestra serie, considerando los tres agentes en conjunto, alcanzó índices de mejoría igual o mayor de 75% en el 70% de los casos. El análisis de eficacia para cada medicamento mostró diferencias concordantes con lo informado en la literatura, donde IFXB y ADMB muestran índices superiores a ETCP.¹² Existen otros aspectos estrechamente relacionados con la eficacia del tratamiento. Uno de ellos corresponde al plazo en que se presenta la respuesta terapéutica, destacando IFXB con una mejoría significativa al cabo de cuatro semanas en casi la mitad de los casos, seguido de ADMB. Estas diferencias contribuyen a la configuración del perfil terapéutico de cada uno de los AgB, es decir, al reconocimiento de sus ventajas y limitaciones. Otra característica ligada a la eficacia de estos agentes, estriba en su potencial para mantener un tratamiento bajo la modalidad de monoterapia. De los tres medicamentos, ADMB y ETCP mostraron una tendencia más favorable, mientras que más de la mitad de los casos tratados con IFXB requirieron modificaciones del esquema original de tratamiento, como la adición de metotrexate o el acortamiento del periodo interdosis, para mantener una respuesta terapéutica óptima. Estos aspectos también guardan relación con lo descrito en otras series.^{16,23}

La seguridad de los agentes biológicos anti-TNF- α ha representado un área de interés especial, reconociendo su condición de medicamentos con un mecanismo de acción particular y novedoso, con menos de 10 años de uso clínico en pacientes con psoriasis. Aunque los efectos adversos provocados por los AgB son diversos, infecciones y neoplasias han destacado por su frecuencia y relevancia. En el caso de las enfermedades infecciosas, representan el problema más frecuente, habitualmente de vías respiratorias superiores, así como de piel y partes blandas,

cuya gravedad no requiere hospitalización o interrupción definitiva del tratamiento.¹³⁻¹⁴ Este fue el perfil que encontramos en nuestra serie de casos.

La mayor preocupación con relación a infecciones corresponde a la reactivación de tuberculosis latente, y en este problema se enfoca una parte principal de la vigilancia clínica antes y durante del tratamiento.¹⁵ En nuestra serie detectamos cinco casos de tuberculosis latente, a partir de la intradermorreacción positiva con PPD, cuyo manejo y vigilancia pertinentes permitieron la continuidad del tratamiento con AgB. Otra situación especial de nuestra serie, fue la inclusión de dos pacientes con hepatitis C, tratados con ETCP, sin deterioro de la hepatopatía, acorde con lo publicado.²⁴ Con relación a efectos adversos graves, tales como reacción por infusión inducida por IFXB, neoplasias o enfermedad desmielinizante, no observamos ningún caso. Es indudable la importancia de la vigilancia clínica y paraclínica orientada antes y durante el tratamiento con AgB, como una acción fundamental para procurar el uso seguro de estos medicamentos.²⁵

Conclusiones

Más allá del número limitado de casos que compone esta serie, el valor de este trabajo estriba en describir la experiencia con esta forma novedosa de tratamiento eficaz y seguro en pacientes con psoriasis, a lo largo de casi tres años, con base en la práctica diaria, y que permite reconocer el perfil terapéutico de esos medicamentos en situaciones reales, que los estudios clínicos controlados y aleatorizados habitualmente no afrontan.

REFERENCIAS

- Gudjonsson J, Elder J. "Psoriasis". En: Wolff K, Goldsmith LA, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7ª ed, New York, EEUU: Mc Graw Hill Medical; 2008: 169-193.
- Patel RV, Leibold M. "Psoriasis". *Ann Intern Med* 2011; 155: ITC 2-16.
- Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen ChF, Cook RJ, et al. "Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis". *Arthritis Care Res* 2011; 63: 1729-1735.
- Gottlieb AB, Chao Ch, Dann F. "Psoriasis comorbidities". *J Dermatol Treatment* 2008; 19: 5-21.
- Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. "Association between psoriasis and metabolic syndrome. A cross sectional study". *Dermatology* 2008; 216: 152-155.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. "Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis". *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451-485.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. "British Association of Dermatologists' guidelines for biological interventions for psoriasis 2009". *Br J Dermatol* 2009; 161: 987-1019.
- Scanlon JV, Exter BP, Steinberg M, Jarvis CI. Ustekinumab. "Treatment of adult moderate-to-severe chronic plaque psoriasis". *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1456-1465.

9. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, *et al.* "European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris". *JEADV* 2009; 23 (Suppl 2): 5-70.
10. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Callis Duffin K, *et al.* "Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis". *Arch Dermatol* 2012; 148: 95-102.
11. Castelo-Soccio L, Van Voorhees AS. "Long-term efficacy of biologics in dermatology". *Dermatol Ther* 2009; 22: 22-33.
12. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. "Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials". *Br J Dermatol* 2012; 166: 179-188.
13. Lima XT, Seidler EM, Lima HC, Kimball AB. "Long-term safety of biologics in dermatology". *Dermatol Ther* 2009; 22: 2-21.
14. Van Lümg PPM, Driessen RJB, Berends MAM, Boezeman JBM, Van de Kerkhof PCM, De Jong EMGJ. "Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data". *JEADV* 2012; 26: 283-291.
15. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S. "National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents". *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:209-217.
16. Driessen RJB, Boezeman JB, Van de Kerkhof PCM, De Jong EMGJ. "Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patients characteristics on treatment outcome". *Br J Dermatol* 2009; 160: 670-675.
17. Langley RG, Ellis Ch N. "Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physicians's Global Assessment". *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 563-9.
18. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. "Clarifying adverse drug events: A clinician's guide to terminology, documentation, and reporting". *Ann Intern Med* 2004; 140: 795-801.
19. Warren RB, Brown BC, Lavery D, Aschcroft DM, Griffiths CEM. "Biological therapies for psoriasis: practical experience in a U.K. tertiary referral centre". *Br J Dermatol* 2009; 160: 162-169.
20. Talamonti M, Trili M, Botti E, Spallone G, Chimentis S, Constanzo A. "Patients with moderate to severe plaque psoriasis: one year after the European Medicines Agency recommendation of efalizumab suspension". *Dermatology* 2011; 222: 250-255.
21. Channul J, Wu JJ, Dann FJ. "Effects of tumor necrosis factor- α blockade on metabolic syndrome components in psoriasis, and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis". *Dermatol Ther* 2009; 22: 61-73.
22. Griffiths CEM, Strober BE, Van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, *et al.* "Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis". *N Engl J Med* 2010; 362: 118-128.
23. Dalaker M, Bonesrønning JH. "Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort". *JAEDV* 2009; 23: 277-282.
24. Domms S, Cinatl J, Mrowietz U. "The impact of treatment with tumor necrosis factor- α antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature". *Br J Dermatol* 2008; 159: 1217-1228.
25. Van Lümg PPM, Driessen RJB, Roebfs-Thijssen MAMA, Boezeman JBM, Van de Kerkhof PCM, De Jong EMGJ. "Relevance of laboratory investigations in monitoring patients with psoriasis on etanercept or adalimumab". *Br J Dermatol* 2011; 165: 375-382.