

ETANERSEPT

Sibel Alper

Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Genel Bilgiler

Etanersept, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılayan rekombinant insan reseptör füzyon proteindir. TNF-alfa aracılı hücrel yanıtı engeller ve TNF-alfa'nın etkilediği diğer pro-enflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini düzenler¹. Etanersept; artrit, Crohn hastalığı ve psoriasis gibi birçok enflamatuvar hastalıkta önemli bir sitokin olan TNF-alfa'yı bağlayıp nötralize ederek sistemik konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta-şiddetli psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılır. Eylül 2004'te psoriasis tedavisi için onay almıştır².

Etki Mekanizması

Etanersept, Fc immünooglobulin G1 reseptörünün insan dimerik füzyon proteini ve TNF-alfa reseptörünün hücre dışı alanıdır. Dolaşımdaki TNF-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılar³. Enjeksiyon bölgesinden yavaşça emilir, mutlak biyoyararlanma %60'tır, maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı 51 saat, yarılanma ömrü 68 saattir. Tüm dokulara yayılır ve 12 haftadan önce sabit duruma erişir. Haftada 2 kez 25 mg'lik doza kıyasla, haftada iki kez 50 mg kullanıldığında, 12. hafta sonunda, serum konsantrasyonu iki kat fazla olarak saptanır. Dolaşıma yeniden katılmadan, safra kesesi veya idrarla atılmadan önce, büyük olasılıkla proteolitik süreçlerle metabolize olmaktadır⁴. Etanerseptin dimerik yapısı, proteinin iki, serbest veya reseptöre bağlı, TNF-alfa molekülüne bağlanmasına olanak verir².

Dozaj/Tedavi Şeması

- İndüksiyon dozu (0-12 hafta): Haftada 2x25 mg veya 2x50 mg,
- İdame dozu (13-24 haftalar): Eğer 12. haftada Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 elde edilmişse 2x25 mg/hafta, 50 mg/hafta,
- Eğer PAŞİ 75 elde edilememiş, minimum PAŞİ 50 yanıt mevcutsa 2x50 mg/hafta.

Etanersept aralıklı tedavide de etkin bulunmuştur. Bir çalışmada 12. haftada iyi yanıt elde edip, 24 hafta sürekli kullanan olgularda, yanıtın ardından 16. ve 20. haftalarda gereksinim duyulduğunda tedavi alan olgulara oranla, etkinlik daha yüksek bulunmuştur⁵. Aralıklı tedavide kümülatif doz daha düşüktür. Düşük doz aralıklı tedavi, düşük doz sürekli tedavi veya yüksek doz aralıklı tedaviden daha ekonomiktir⁶.

Etkinlik

Lucka ve ark.⁷ tarafından etkinlik ile ilgili yapılan meta-analizde, 27 çalışmada, toplam aktif tedavi alan 6,575 hastayı kapsayan 33 makale değerlendirilmiştir. Yirmi dört haftalık tedavi sonrasında infliksimab ve ustekinumab (12 saatte bir 90 mg) en etkili, adalimumab farklı dozlardaki etanersept ile benzer etkinlikte bulunmuştur (etanersept 50 mg/hafta, etanersept 25 mg haftada 2 kez, etanersept 50 mg haftada 2 kez, 12. haftaya kadar etanersept 50 mg haftada iki sonra 25 mg haftada 2 kez). Yirmi dört hafta sonra infliksimab, adalimumab ve etanersept etkinliğinde düşüş gözlenmiştir. Etanersept için PAŞİ 75 cevabı doza bağlı olarak %25-75,3 arasında değişmiş, haftada 2 kez 50 mg %59, haftada 2 kez 25 mg %44-57 etkinlik göstermiştir. Puig ve ark.⁸ yaptığı meta-analiz sonuçlarına göre 24 hafta sonunda PAŞİ 75 yanıt

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sibel Alper, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 347 09 44 E-posta: sibel.alper@florence.com.tr

oranı: İnfliksımab %78; ustekinumab 90 mg, %77; ustekinumab 45 mg, %70; adalimumab %60; etanersept 12 hafta boyunca 100 mg/hafta, sonra 50 mg/hafta %50; etanersept 50 mg/hafta, %45 bulunmuştur. Meta-analize göre, PAŞİ 75 yanıtı için 24 hafta sonunda en etkili ajan ustekinumab, izleyen ajanlar ise sırasıyla infliksımab, adalimumab ve etanersepttir⁹. Çalışmalarda anti-etanersept antikörlerinin düzeyi farklı bildirilmektedir. Üç çalışmada %1,1-1,6 oranında belirlenmiş, tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmamıştır. Yine bir çalışmada 50 mg haftada 2 kez kullanımda oran %18,3 bulunurken, antikörlerin non-nötralizan olduğu, etkinlik ve yan etki ile ilişkiz olduğu belirlenmiştir¹⁰. Etanersept 50 mg haftada 2 kez kullanıldığında, haftada bir kullanıma oranla daha hızlı PAŞİ 75 yanıtı elde edilmiştir. Baş ve boyunda etki daha hızlıdır ve en çok desküamasyon ve infiltrasyonda düzelleme gözlenmiştir¹¹. İndüksiyon dozunun ardından haftada bir 50 mg idame dozuna düşüldüğünde topikal kortikosteroid eklemenin etkinliği ve güvenirliliği araştırılmıştır. Faz 3b, çok merkezli, randomize, açık etiketli çalışmada hastalar 12 hafta haftada 2 kez 50 mg aldıktan sonra iki kola ayrılmıştır. On iki hafta boyunca bir grup haftada iki 50 mg alırken, diğer gruba haftada bir 50 mg ve ihtiyaç duyulduğunda topikal tedavi verilmiştir. Haftada bir 50 mg etanersept ve ihtiyaç durumunda topikal tedavi alanlar ile, haftada 2 kez 50 mg almaya devam edenlerde 24 hafta sonunda klinik etkinlik aynı şekilde devam etmiş ve PAŞİ skorlarında dikkat çekici fark gözlenmemiştir¹². Farklı bir çalışmada 287 hasta randomize edilmiş, 144 etanersept, 143 etanersept+topikal tedavi almıştır. Yirmi dört hafta sonunda Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi ölçümleri numerik olarak, haftada 2 kez 50 mg alanlar ile haftada bir kez 50 mg+topikal tedavi alanlarda benzer bulunmuştur¹³. Aralıklı kullanımı değerlendiren bir araştırmada ise, önceki kullanımda haftada iki kez 50 mg etanerseptte yanıt veren hastaların tedaviyi bıraktıktan sonra relaps durumunda haftada 2 kez 25 mg etanerseptte benzer yanıt verdiği gözlenmiştir. Hastaların çoğunda etki daha kısa sürede ortaya çıkmıştır. Ancak her hastada bu sonuç söz konusu değildir. Tekrar etkinlik gözlenmemesi, tek başına antikör oluşumu ile açıklanamaz çünkü, etanerseptin immünojenite oluşturma olasılığı düşüktür. Enflamasyonda rebound, ilaca karşı T hücre yanıtı ve etki için yeterli süre tanınmaması söz konusu olabilir. Sonuç olarak önceki tedavide haftada 2 kez 50 mg etanersept ile hızlı ve yüksek etkinlik elde edilen hastalar aralıklı tedavi için uygun adaylardır¹⁴.

İzlem

Hastalar her muayenede enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. On iki haftalık tedaviden sonra PAŞİ ve/veya Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi ile belirlenen etki görülmemişse etanersept tedavisi kesilmelidir^{2,15}. Etanersept tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar incelemeler için giriş ve genel bilgiler bölümüne bakınız.

Yan Etki/Güvenlik

Etanersept rehberlere uyularak kullanıldığında güvenli bir biyolojik ajandır. Böbrek ve karaciğer yetmezliği riski etanersept tedavisinde ender görülür. Biyolojiklerin güvenirliliğinin değerlendirildiği ve en fazla hastanın etanersept gurubunda olduğu 173 olguluk prospektif 5 yıllık izlem çalışmasında deri maligniteleri dışında malignite, ciddi enfeksiyon ve ciddi kardiyovasküler yan etki sıklığı toplum ile benzer bulunmuştur. Toplamda 169 olguda 1,530 yan etki bildirilmiştir. Dört ölüm olgusunun ikisi etanersept tedavisinin 12 ve 15. aylarında kardiyak arrest sonucudur. Olguların birinde hipertansiyon, inme öyküsü vardır,

diğerinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcuttur. Bir olguda etanersept tedavisinden 4 gün sonra otopside miyokard infarktüsü tespit edilmiştir. Uzun süreli ultraviyole B/psoralen ultraviyole A (PUVA) tedavisi öyküsü olan bir olguda etanersept tedavisinin birinci yılında skuamöz hücreli karsinom gözlenmiştir. Yine etanersept alan 66 yaşında kadın hastada invaziv duktal karsinom, 76 yaşında erkek hastada kolon kaynaklı metastatik kanser bildirilmiştir. Etanersept tedavisinden 8 yıl önce meme kanseri tanısı alan bir olgu 3 ay ilacı kullanmış, yine mesane kanseri tanılı bir hasta 2,7 yıl etanersept almış, iki olguda da rekürrens gözlenmemiştir. Bir olguda tedavi sırasında latent tbc saptanmış, tedavi kesilmiş ve isoniazid başlanmıştır. Bir olguda 10 aylık etanersept tedavisinin ardından perimezensefalik kanama gelişmiştir. İki olguda ise var olan hidradenitis suppurativa şiddetlenmiştir. Etanersept alırken üç doğum gerçekleşmiştir. İkisinde baba tedavi altındadır, birinde ise anne ilacı kullanmaktadır. Kadın hastada tedaviye gebeliğin 4. haftasında son verilmiştir. Bir erkek hastanın bebeğinde patent ductus arteriosus görülmüştür ve çocuk tamamen iyileşmiştir. Tedavinin 3,8 yılında bilateral üveit gözlenen olguda ilaç ile ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak ilaca bağlı yan etkiler açısından etanerseptin düşük riskli olduğu kanısına varılmıştır¹⁶. Otuz sekiz etanersept klinik çalışması ve 4 kohort çalışmada değerlendirilen 17,696 hastada (1,283 psoriasis olgusu) histoplasmosis gözlenmemiştir. Psoriasis tanısı ile etanersept kullanan 14 yaşında bir olguda kutanöz kriptokokus bildirilmiştir. Çalışmalar değerlendirildiğinde etanersept alan psoriasis hastalarında derin mantar enfeksiyonlarının gözlenmediği söylenebilir¹⁷.

Gebelikte Kullanım

Gebelik kategorisi B'dir. Ancak gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalar mevcut olmadığı için bu hastalarda biyolojik ajan kullanımı önerilmemektedir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda biyolojik tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Bu durum, yarar/zarar oranı dikkate alınarak hasta bazında değerlendirilmelidir¹⁵. Etanersept kullanırken izlene 500 gebede teratojenite bildirilmemiştir, düşük riskinde artış gözlenmemiştir. Etanerseptin plasentadan fetal dolaşıma geçişi düşük orandadır. Göbek kordonunda anne serum düzeyinin %6'sı oranında saptanmıştır^{18,19}. Emzirme döneminde kullanımı kabul edilebilir çünkü anne sütüne geçen miktar ihmal edilebilir düzeydedir ve bebekte sindirim sisteminden emildiğinde etkili değildir. Ancak premature bebeklerde risk söz konusudur. Malformasyon ilişki kanıtlanmamıştır, ancak organogenez döneminde etanersept kullanıldığında detaylı ultrason inceleme yapılmalıdır. İkinci ve 3. trimestrede kullanımı ile ilgili deneyim kısıtlıdır. Bebeğin bağışıklık sistemine etki ile enfeksiyon riski artabilir. Etanersept kullanan annelerin bebeklerine 4 aydan önce canlı aşı uygulanmamalıdır¹⁸. Etanerseptin fertilitte üzerine etkisi yoktur, çalışmalarda spermioagam parametrelerinde değişiklik gözlenmemiştir^{20,21}.

Pediyatrik Kullanım

Etanerseptin etkinlik ve güvenirliliği, topikal tedavi, fototerapi veya sistemik konvansiyonel tedavi sırasında veya sonrasında, orta-şiddetli plak psoriasisli 211 çocuk ve ergende (yaş: 4-17) değerlendirilmiştir. Hedef 12. hafta sonunda PAŞİ 75 olarak belirlenmiştir. Etanersept plaseboya kıyasla belirgin olarak üstün bulunmuştur (PAŞİ 75, %57 ve %11). İleri dönemde, 36 hafta sonunda önceden plasebo alıp

etanersepte geçen çocuklarda PAŞİ 75 oranı %65, başından beri etanersept alanlarda %68 bulunmuştur. Kırk sekiz hafta sonunda PAŞİ 75 oranı %80 olmuştur²². Beş yıl süreli, açık etiketli bir çalışmaya, 4-17 yaş arası pediatrik ve adölesan hastalar alınmıştır. Yan etkiler ve PAŞİ 75-90 yanıtı gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 182 hastadan 181'i etanersept kullanmış, 69'u 264 haftayı tamamlamıştır. Hastaların 161'inde yan etki gözlenmiştir. En sık üst solunum yolu enfeksiyonu ortaya çıkmış (%37,6), onu nazofarenjit (%26), baş ağrısı (%21,5) izlemiştir. Yedi hastada 8 ciddi yan etki bildirilmiştir. Bunların arasında sadece biri (sellülit) ilaç ile ilişkili bulunmuştur. Fırsatçı enfeksiyon ve malignite bildirilmemiştir. PAŞİ 75 yanıtı (%60-70) ve PAŞİ 90 yanıtı (%30-40) 264 hafta boyunca korunmuştur²³. Ocak 2007 ve Mart 2014 tarihleri arasında, PubMed, Excerpta Medica Database, Cochrane Kontrollü Klinik Çalışma Kayıtları taranarak pediatrik psoriasisde tüm sistemik tedavilerin etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. Etanersept en fazla veriye sahip ajandır ve 96 haftalık izlemde etkin ve güvenli görülmüştür. En sık görülen yan etki enfeksiyondur²⁴. Pediatrik psoriasis tedavisinde onay için başvuru yapılmış, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nde değerlendirme aşamasındadır.

Kontrendikasyonlar

Bakınız biyolojik ajanların kontrendikasyonları.

İlaç Etkileşimi

Anakinra ile alındığında nötropeni ve ciddi enfeksiyon, immünsüpresif ilaçlarla birlikte kullanıldığında immünsüpresyonda artış, PUVA ile birlikte ise deri kanseri riski bulunur².

Kombinasyon Tedavisi

Metotreksat ile kombinasyonu etkinliği artırabilir²⁵. Asitretin ile kombinasyonu, asitretinin tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur ve ek toksisite gözlenmemiştir²⁶. Siklosporin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Etanersept ve dar band ultraviyole B birlikte kullanıldığında, etanerseptin monoterapisinden daha etkili bulunmuştur, ancak deri kanseri riski artışı göz önünde bulundurulmalıdır, dirençli olgularda sınırlı süre için eklenebilir²⁷. PUVA ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Geçiş

Kombine tedavilerde, biyolojik ajana konvansiyonel ajan en düşük dozdan eklenmelidir (örneğin; metotreksat 5-10 mg/hafta). Etanersept için tedavi aralıklarını uzatmak söz konusu olabilir. Etkisizlik nedeniyle biyolojikler arasında geçiş temizlenme süresini beklemeden bir sonraki planlanan tedavi zamanında standart indüksiyon dozunda yapılmalıdır. Eğer güvenilirlik sorunu nedeniyle geçiş yapılıyorsa güvenlik parametreleri normale dönene kadar beklenmelidir. Primer ve sekonder cevapsızlıkta etanersept dozu 50 mg/haftadan 2x50 mg/hafta doza çıkılmalıdır. Etanerseptten diğer biyolojik ajana geçerken, adalimumab, infliksimab ve ustekinumab, son dozdan 1 hafta sonra yeni ajanın indüksiyon dozu ile verilebilir²⁸.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

Etanersept

- Siklosporin, metotreksat veya PUVA dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, kontrendike olan veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda, orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılır,
- İndüksiyon dozu (0-12 hafta): Haftada 2x25 mg veya 2x50 mg,
- İdame dozu (13-24 haftalar): Eğer 12. haftada PAŞİ 75 elde edilmişse 2x25 mg/hafta, 50 mg/hafta,
- PAŞİ 75 elde edilememiş, minimum PAŞİ 50 yanıtı mevcutsa 2x50 mg/hafta 12. haftada etkinlik değerlendirme, etkinse tedaviye sürdürülebildiği kadar devam,
- Etanersept aralıklı tedavide de etkin bulunmuştur,
- Tedavi sırasında etkinliğin artırılması için düşük doz (7,5 mg/hafta) metotreksat ile kombinasyon yapılabilir,
- Başka bir biyolojik ajana geçişte temizlenme süresi beklenmeden bir sonraki planlanan tedavi zamanında geçilecek ajanın standart indüksiyon dozunda devam edilir.

Kaynaklar

1. Ettehadı P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD: Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. Clin Exp Immunol 1994;96:146-51.
2. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venerol 2010;24:117-8.
3. Chong BF, Wong HK: Immunobiologics in the treatment of psoriasis. Clin Immunol 2007;123:129-38.
4. Nestorov I, Zitnik R, DeVries T, Nakanishi AM, Wang A, Banfield C: Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanersept in subjects with psoriasis. Br J Clin Pharmacol 2006;62:435-45.
5. Moore A, Gordon KB, Kang S, et al: A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanersept therapy in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2007;56:598-603.
6. Woolcott N, Hawkins N, Mason A, et al: Etanersept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. Health Technol Assess 2006;10:1-233.
7. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, et al: Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012;26:1331-44.
8. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, et al: Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr 2013;104:694-709.
9. Puig L, Lopez A, Vilarrasa E, Garcia I: Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. J Eur Acad Dermatol Venerol 2014;28:1633-53.
10. Carrascosa JM, van Doorn MB, Lahfa M, Nestle FO, Jullien D, Prinz JC: Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: Implications for treatment strategies. J Eur Acad Dermatol Venerol 2014;28:1424-30.
11. Griffiths CE, Sterry W, Brock F, et al: Pattern of response in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with etanersept. Br J Dermatol 2015;172:230-8.
12. Papp KA, Barber K, Bissonnette R, et al: A Randomized, blinded assessor study to Evaluate the efficacy and safety of etanersept 50 mg once weekly plus as Needed topical agent vs. Etanersept 50 mg twice weekly in patients with moderate to severe plaque psoriasis (REFINE). J Eur Acad Dermatol Venerol 2015;29:361-6.

13. Papp KA, Barber K, Bissonnette R, et al: Improvements in patient-reported outcomes in patients with psoriasis receiving etanercept plus topical therapies: results from REFINE. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015;29:1555-61.
14. Griffiths CE, Luger TA, Brault Y, Germain JM, Mallbris L: Retreatment in patients with psoriasis achieving response with etanercept after relapse due to treatment interruption: results from the CRYSTEL study. *Eur Acad Dermatol Venerol* 2015;29:468-73.
15. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987-1019.
16. van Lümg P, Driessen RJ, Berends MA, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM: Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data. *Eur Acad Dermatol Venerol* 2012;26:283-91.
17. Jourabchi N, Adelzadeh L, Wu JJ: The risk of deep fungal infections during biologic therapy for psoriasis. *Eur Acad Dermatol Venerol* 2014;28:1277-85.
18. Grunewald S, Jank A: New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:277-89.
19. Ostensen M: Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1317:32-8.
20. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Förger F, Senn A, Østensen M: Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1842-4.
21. Micu MC, Micu R, Surd S, Gîrlovanu M, Bolboacă SD, Ostensen M: TNF-alpha inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1250-5.
22. 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.
23. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, et al: Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:280-7.
24. van Geel MJ, Mul K, de Jager ME, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Seyger MM: Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence-based update. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015;29:425-37.
25. Driessen RJ, van de Kerkhof PC, de Jong EM: Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:460-3.
26. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G: Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345-9.
27. Gambichler T, Tigges C, Scola N, et al: Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol* 2011;164:1383-6.
28. Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, et al: A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2014;28:438-53.