



ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



Terapia combinada con etanercept y fármacos sistémicos o fototerapia

I. Belinchón* e I. Ballester

Sección de Dermatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

PALABRAS CLAVE

Etanercept;
Metotrexato;
Ciclosporina;
Acitretino;
UVB-BE;
PUVA;
Terapia combinada

KEYWORDS

Etanercept;
Methotrexate;
Cyclosporine;
Acitretin;
UV-B therapy;
Psoralen-UV-A;
Combination therapy

Resumen

La terapia biológica ha mostrado un efecto antipsoriásico muy satisfactorio; sin embargo, dicha respuesta no siempre se alcanza en todos los pacientes y además puede no resultar suficiente para otros. Por ello, recientemente se han diseñado estrategias entre las que destaca el uso de terapias combinadas con fármacos biológicos y sistémicos o la fototerapia. En este trabajo revisamos la terapia combinada con etanercept, fármacos sistémicos y fototerapia, y presentamos un paciente con psoriasis tratado con etanercept y UVB-BE.

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

Combined therapy with etanercept and systemic drugs or phototherapy

Abstract

Biological therapy has been shown to have a very satisfactory antipsoriatic effect. However, this response is not always achieved in all the patients and may be insufficient for others. Thus, strategies have recently been designed, among which the use of combined therapies with biological and systemic drugs or phototherapy have been designed. In this work, we have reviewed the combined therapy with etanercept, systemic drugs and phototherapy and present the case of a patient with psoriasis treated with etanercept and narrow band UVB.

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

Caso clínico

Se trata de un varón de 24 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, en seguimiento por psoriasis sin artropatía desde los 14 años. Presentaba una psoriasis extensa con mala respuesta a diferentes tratamientos tópicos.

Además había recibido tratamiento con fármacos sistémicos como metotrexato, acitretino, ciclosporina y efalizumab, que le inducían mejorías únicamente transitorias. Desde hacía un año estaba en tratamiento con etanercept a las pautas habituales, con buena respuesta inicial, aunque con persistencia de lesiones generalizadas. En la explora-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belinchon_isa@gva.es (I. Belinchón)



Figura 1 Placas de psoriasis muy engrosadas resistentes al tratamiento con etanercept.

ción física se observaban placas eritematosas, descamativas, algunas excoriadas en el cuero cabelludo, los codos, el tronco y las piernas (fig. 1). El cálculo del PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) inicial fue de 18 y el alcanzado tras el tratamiento de 8. Debido a la buena respuesta y tolerancia al tratamiento con etanercept se decidió mantenerlo y asociar fototerapia con luz ultravioleta B de banda estrecha (UVB-BE) con el fin de mejorar la respuesta clínica del paciente al fármaco biológico. Comenzamos la fototerapia con UVB-BE tres veces a la semana a dosis de $0,2 \text{ j/cm}^2$, de acuerdo con su fototipo cutáneo (fototipo II). La dosis se fue incrementando $0,1 \text{ j/cm}^2$ por sesión, alcanzando una dosis total de $51,3 \text{ j/cm}^2$ después de 36 sesiones. El cálculo final del PASI tras haber completado el tratamiento fue de 2 (PASI 89), tras lo cual el paciente continuó tratamiento con etanercept 50 mg por semana (fig. 2). No se encontraron efectos adversos durante el tratamiento.

Discusión

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica, que afecta a la piel y frecuentemente a las articulaciones, produce una importante disminución de la calidad de vida y una merma de la autoestima y de la imagen social



Figura 2 Se puede apreciar la mejoría tras la combinación de etanercept y UVB-BE.

del paciente. Afecta alrededor del 1 al 3% de la población mundial y en España se aproxima al 1,5%. Se estima que entre el 20 y el 25% de los pacientes con psoriasis se halla en el rango de moderada a grave, lo que lleva al uso de fototerapia o tratamientos sistémicos de distinta índole¹.

Según los documentos de consenso²⁻⁹ en el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada o grave se recomienda administrar fármacos sistémicos o fototerapia y en caso de falta de respuesta a estas modalidades terapéuticas, o intolerancia a las mismas, los agentes biológicos son los de elección.

Lo cierto es que el manejo de la psoriasis moderada a grave se ha visto revolucionado en los últimos años con la llegada de los agentes biológicos, especialmente los que bloquean el factor de necrosis tumoral (TNF) o más recientemente las interleucinas 12-23. En general, la terapia biológica ha mostrado un efecto antipsoriásico muy satisfactorio (se considera como tal una reducción igual o superior al 75% en el PASI)³. Sin embargo, dicha respuesta no siempre se alcanza en todos los pacientes y además puede no resultar suficiente para otros. Por ello, recientemente se han diseñado diversas estrategias con el fin de conseguir los objetivos deseados. Una posibilidad es el uso de terapias combinadas con los nuevos fármacos biológicos y los fármacos sistémicos convencionales o la fototerapia.

En los últimos años la terapia combinada ha llegado a constituir uno de los principales pilares del cuidado de la psoriasis. Tanto si los tratamientos se han usado juntos, secuencialmente o en rotación, la terapia combinada con medicaciones sistémicas y tópicas se ha venido usando desde hace tiempo en el tratamiento de los pacientes con psoriasis. En muchos casos no podemos suspender el tratamiento que el paciente está usando eficazmente sin rebrote de las lesiones, por lo que podrá haber periodos de terapia combinada con fármacos como metotrexato, ciclosporina o acitretino, ultravioleta A y psoralenos (PUVA) o UVB-BE que se solapan con las nuevas terapias biológicas¹⁰. Además, es frecuente la terapia tópica combinada para el tratamiento de las placas residuales que no se hayan aclarado completamente con estos fármacos biológicos.

El principal objetivo cuando se usa el tratamiento combinado es alcanzar una eficacia aditiva o sinérgica, mientras se reducen las dosis y los efectos secundarios de los agentes individuales. Las ventajas y desventajas de la terapia combinada tópica se han demostrado claramente en la combinación de calcipotriol con un corticoide tópico potente que da como resultado mayor aclaramiento con menor irritación¹¹. Otro ejemplo de terapia combinada clásica es la de acitretino con PUVA o UVB¹².

Desde hace tiempo la terapia sistémica combinada con biológicos está ya establecida en artritis reumatoide, tanto para etanercept como para infliximab junto a metotrexato, por lo que éstas han sido las primeras combinaciones usadas también en la psoriasis. La experiencia con ciclosporina y acitretino con fármacos biológicos es más limitada.

La descripción de casos aislados o series cortas de pacientes con psoriasis grave tratados con etanercept y agentes sistémicos antipsoriásicos o fototerapia, con mayor efectividad que la monoterapia y sin aumento de la toxicidad^{13,14}, han llevado al diseño de estudios y ensayos clínicos para evaluar la eficacia y la seguridad. A lo largo de este trabajo revisaremos estos aspectos.

Terapia combinada de etanercept y fototerapia UVB-BE

Estudios realizados con fototerapia con UVB-BE han mostrado un aclaramiento significativo de las lesiones después de un ciclo de 20 tratamientos (tres sesiones por semana), siendo casi igual de eficaz que el tratamiento con PUVA, pero más cómoda y con menos efectos adversos¹⁵⁻¹⁷, lo que ha motivado que esta modalidad sea la elegida en la terapia combinada con etanercept en la mayoría de los casos.

Se ha ensayado el uso de etanercept en distintas pautas de combinación con fototerapia (UVB-BE) que han demostrado un aumento de su eficacia. Kircik et al¹⁸ realizaron un estudio abierto de 12 semanas de duración denominado UNITE (*Utilization of narrow band-UVB light therapy and etanercept for the treatment of psoriasis*) con un único grupo de tratamiento compuesto por 86 pacientes. Estos autores evaluaron la eficacia de la combinación de etanercept 50 mg dos veces por semana y UVB-BE administrada tres veces por semana. A la semana 12 de tratamiento alcanzaron el PASI 100, el PASI 90 y el PASI 75 el 26,0, el 58,1 y el 84,9% de los pacientes, respectivamente. La mejora media de la puntuación del DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) con respecto al valor basal fue del 84,4%. No se encontraron

efectos adversos significativos. Por otro lado, Wolf et al¹⁹ realizaron un ensayo prospectivo, aleatorizado, controlado en 5 pacientes, comparando la respuesta con etanercept y UVB-BE en un hemicuerpo. Los pacientes recibieron etanercept 50 mg 2 veces por semana durante 6 semanas, sin alcanzar un PASI 75 o superior. Tras estas 6 semanas con etanercept los pacientes comenzaron UVB-BE de forma aleatoria en un hemicuerpo (izquierdo o derecho, excluyendo la cabeza) durante otras 6 semanas junto a etanercept. La luz UVB-BE reforzó la respuesta terapéutica de los pacientes tratados con etanercept con una media de PASI de 1,6 frente a 4,7 en el hemicuerpo no irradiado, en comparación con 10,7 frente a 10,5 presentes al inicio de la irradiación con luz UVB-BE.

Los resultados obtenidos en estos estudios sugieren que sería adecuado utilizar la fototerapia con luz UVB-BE como complemento del tratamiento con etanercept para tratar la psoriasis moderada a grave en adultos, especialmente en los casos con respuestas lentas o insuficientes a etanercept, si bien sería necesario investigar con más detenimiento la seguridad y la eficacia de dicha combinación para esta indicación en más ensayos clínicos controlados.

Terapia combinada de etanercept y tratamientos sistémicos

El tratamiento sistémico tradicional combinado con etanercept se ha publicado en pequeñas series, sin que se hayan descrito efectos secundarios relevantes²⁰. En 2002 Iyer et al¹³ comunicaron la combinación de etanercept con metotrexato en dos pacientes, con ciclosporina en uno y con acitretino en otros dos, uno de los cuales también tomaba hidroxiurea y otro seguía fototerapia con UVB. Los autores no hallaron aumento de la toxicidad con la combinación, pero sí una marcada mejoría con la introducción de etanercept. Ortiz y Yamauchi²¹ tampoco encontraron aumento de la toxicidad con la terapia combinada en el periodo de superposición, durante el cambio de tratamiento sistémico con metotrexato y ciclosporina a tratamiento biológico con etanercept. La combinación de etanercept con ciclosporina se ha demostrado eficaz en el tratamiento de psoriasis pustulosa generalizada²². Gül et al²³ describieron un paciente con eritrodermia y artritis psoriásica que fue tratado satisfactoriamente con etanercept, ciclosporina y metotrexato. En la actualidad hay en marcha ensayos clínicos para evaluar tanto la eficacia como la seguridad de la combinación etanercept-ciclosporina.

Un estudio reciente ha demostrado la eficacia y buena tolerancia de la combinación de acitretino con fármacos biológicos, entre los que se halla etanercept²⁴. Smith et al²⁵ estudiaron 15 pacientes con psoriasis tratados concomitantemente con acitretino y un agente biológico (4 de ellos con etanercept) y hallaron que el 29% aclararon su psoriasis, el 43% presentaron una mejoría del 90%, el 14% del 75% y el 7,1% no mostró cambios. Un paciente desarrolló un linfoma no Hodgkin tras tres años de tratamiento con etanercept y acitretino, por lo que esta terapia se suspendió. Gisondi et al²⁶ han realizado un ensayo clínico aleatorizado, controlado con investigador ciego durante 24 semanas, con 60 pacientes con psoriasis en placas crónica moderada o grave, aleatorizados en tres grupos para recibir etanercept 25 mg dos veces por semana, acitretino oral (0,4 mg/kg/día) o etaner-

cept 25 mg por semana más acitretino oral (0,4 mg/ kg/ día). El PASI 75 se alcanzó en el 45% de los pacientes del grupo de etanercept solo, en el 30% del grupo de acitretino y en el 44% en el grupo combinado, lo que indica diferencias significativas de los dos grupos tratados con etanercept respecto al de acitretino solo; la seguridad para los tres grupos fue similar. Hodulik y Zeichner²⁷ exponen en su artículo varios casos de terapia combinada de acitretino con otros agentes sistémicos y biológicos. Describen un paciente con psoriasis de larga duración que tras haber recibido terapia con PUVA en el pasado desarrolla un cáncer de piel no melanoma, y proponen terapia combinada de acitretino y etanercept. También describen un paciente en tratamiento con etanercept, pero que precisa terapia adicional, y proponen continuar el tratamiento con etanercept y añadir fototerapia o acitretino. Estos trabajos indican que la combinación de acitretino y agentes biológicos ofrece un método prometededor para el manejo de la psoriasis refractaria. Sin embargo, se precisa mayor investigación para determinar la seguridad y eficacia a largo plazo de esta combinación.

Existe una amplia y positiva experiencia en la combinación de etanercept con metotrexato en enfermedades reumatológicas, en concreto en la artritis reumatoide²⁸⁻³⁰, lo que ha llevado a usarla en pacientes con psoriasis moderada-grave en tratamiento con metotrexato en monoterapia que no responden adecuadamente³¹. En este sentido se han publicado varios casos aislados y ensayos clínicos para verificar la eficacia y la seguridad de esta combinación en pacientes con psoriasis. Es conocido que el cese abrupto del tratamiento con metotrexato en pacientes con psoriasis puede conducir a un rebote de la misma, por ello Yamauchi y Lowe³² se plantearon estudiar a 6 pacientes con psoriasis moderada a grave, dos de los cuales presentaban además síntomas de artritis psoriásica, en los que llevaron a cabo la suspensión gradual de metotrexato mientras se sumaba la terapia con etanercept. En estos 6 pacientes el tratamiento con etanercept permitió la discontinuación de metotrexato con respuestas clínicas mantenidas. Ninguno de los pacientes presentó empeoramiento o rebote de la psoriasis, ni se presentaron efectos adversos destacables.

Zachariae et al³³, en un estudio aleatorizado de 24 semanas de duración con 59 pacientes con psoriasis en placas con respuesta inadecuada a metotrexato, evaluaron la eficacia de la combinación de etanercept con metotrexato continuo y de etanercept con discontinuación de metotrexato a las 4 semanas. El 66,7% en el grupo de metotrexato continuo con etanercept y el 37,0% en el grupo de discontinuación de metotrexato presentaron un PGA (*Physician Global Assessment*) de aclaramiento/ casi aclaramiento, lo que representó una diferencia estadísticamente significativa de eficacia del primer grupo respecto del segundo; los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Estos resultados permiten que los autores concluyan que los pacientes con psoriasis activa, pese a estar en tratamiento con metotrexato, se beneficiaron de forma significativa tras la adición de etanercept sin sumar efectos adversos destacables. Sin embargo, este estudio se ha llevado a cabo en una población muy pequeña de pacientes, y se precisan investigaciones más extensas que permitan confirmar estas observaciones. Strober³⁴ describió un interesante caso de una paciente con psoriasis y artritis psoriásica por las que había recibido diversos tratamientos

(metotrexato, ciclosporina e infliximab), con mejoría parcial de ambas patologías, y que tras 12 semanas de tratamiento combinado de metotrexato con etanercept tanto la psoriasis como la artritis se controlaron. Con el objetivo de estudiar la eficacia y seguridad de la terapia combinada de etanercept y metotrexato, Driessen et al³⁵ llevaron a cabo un estudio de 24 semanas de duración en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. Seleccionaron 14 pacientes en tratamiento simultáneo de etanercept y metotrexato; en 6 de ellos metotrexato se introdujo después de etanercept para evitar el empeoramiento de la psoriasis, lo que dio lugar a una mejoría en 4 de estos pacientes. Ocho pacientes recibían metotrexato antes de comenzar tratamiento con etanercept; en seis de ellos se suspendió metotrexato, con descenso en la mejoría del PASI en 5. La combinación de ambos fármacos se toleró bien y sólo se reportaron leves efectos adversos. Estos resultados indican nuevamente que la combinación de metotrexato con etanercept es razonable cuando la eficacia de la monoterapia es insuficiente, o cuando se espere un rápido deterioro de la psoriasis tras el cese abrupto de metotrexato.

Como conclusión podemos decir que la terapia combinada con etanercept y fármacos tanto tópicos como sistémicos o fototerapia puede mejorar la eficacia de la monoterapia, o facilitar la transición entre las distintas opciones terapéuticas sin aumentar aparentemente los riesgos. Sin embargo, creemos que hacen falta nuevos estudios y ensayos clínicos controlados para aclarar de forma más precisa los aspectos de seguridad y eficacia de la terapia combinada con etanercept.

Agradecimientos

Deseamos agradecer a la Dra. Laura García Fernández su apoyo en los aspectos clínicos de este trabajo.

Puntos clave

Terapia combinada con etanercept:

Cuándo

- Respuesta inadecuada a etanercept como fármaco único.
- Terapia tópica en las placas que no se hayan aclarado completamente.
- Evitar rebotes cuando se haga la transición entre fármacos.
- Para reducir las dosis y los efectos secundarios de los agentes individuales.

Fármacos

- Calcipotriol, metotrexato, ciclosporina, acitretino.

Fototerapia

- Luz ultravioleta B de banda estrecha (UVB-BE).
- PUVA (ultravioleta A y psoralenos).

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ferrándiz C, Bordas C, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:20-3.
- Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Documento de consenso sobre evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada/ grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:277-86.
- Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Pegaña M, et al; Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:386-413.
- Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Fitchlin CT, Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation, National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol.* 2007;143:239-42.
- Sterry W, Barrer J, Boehncke WH, Bos JD, Clementi S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol.* 2004;151 Suppl 69:3-17.
- Nast A, Kopp M, Augustin KB, Banditt WH, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2007;299:111-38.
- Langley RG, Ho V, Lynde C, Papp KA, Poulin Y, Shear N, et al. Recommendations for incorporating biologicals into management of moderate to severe plaque psoriasis: individualized patient approaches. *J Cutan Med Surg.* 2006;9 Suppl 1:18-25.
- Smith CH, Anstey AV, Barrer JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, et al British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol.* 2005;153:486-97.
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, 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.
- Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24:37-45.
- Lebwohl M, Sskin SB, Epinette W, Breneman D, Funicella T, Kalb R, et al. A multicenter trial of calcipotriene ointment and halobetasol ointment compared with either agent alone for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:268-9.
- Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:S22-4.
- Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. *Br J Dermatol.* 2002;146:118-21.
- Krell JM. Use of alefacept and etanercept in 3 patients whose psoriasis failed to respond to etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1099-101.
- Gupta G, Long J, Tillman DM. The efficacy of narrowband ultraviolet B phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures. *Br J Dermatol.* 1999;140:887-90.
- Bandow GD, Koo JY. Narrow-band ultraviolet B radiation: a review of the current literature. *Int J Dermatol.* 2004;43:555-61.
- Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol.* 2006;142:836-42.
- Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmets CA, Koo J, et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:245-53.
- Wolf P, Hofer A, Legat FJ, Bretterkieber A, Weger W, Salmhofer W, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;160:186-9.
- Stebbins WG, Lebwohl MG. Biologics in combination with non-biologics: efficacy and safety. *Dermatol Ther.* 2004;17:432-40.
- Ortiz A, Yamauchi PS. Atreatment strategy for psoriasis: transitioning from systemic therapy to biologic agents. *Skinmed.* 2006;5:285-8.
- Ricotti C, Kerdel FA. Subacute annular generalized pustular psoriasis treated with etanercept and cyclosporine combination. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:738-40.
- Gül U, Gönül M, Kiliç A, Erdem R, Cakmak SK, Gündüz H. Treatment of psoriatic arthritis with etanercept, methotrexate, and cyclosporin A. *Clin Ther.* 2006;28:251-4.
- Conley J, Nanton J, Dhawan S, Pearce DJ, Feldman SR. Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis- a case series. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:86-9.
- Smith EC, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47:514-8.
- Gisoni 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.
- Hodulik SG, Zeichner JA. Combination therapy with acitretin for psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:108-11.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;28:363:675-81.
- Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al; Add Enbrel or Replace Methotrexate Study Investigators. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1478-83.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372:375-82.
- Yamauchi PS, Gindi V, Lowe NJ. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept: practical considerations on monotherapy, combination therapy, and safety. *Dermatol Clin.* 2004;22:449-59.
- Yamauchi PS, Lowe NJ. Etanercept therapy allows the tapering of methotrexate and sustained clinical responses in patients with moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47:202-4.
- Zachariae C, Mørk NJ, Feunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:495-501.
- Strober BE. Successful treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept and methotrexate in a patient newly unresponsive to infliximab. *Arch Dermatol.* 2004;140:366.
- Driessen RJB, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:460-3.