

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ**

***EFICIENȚA ȘI SIGURANȚA TERAPIEI BIOLOGICE
ÎN TRATAMENTUL PSORIAZISULUI VULGAR LA
ADULT***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. SIMIONESCU OLGA**

**Student-doctorand:
SÂRBU MARIA-ISABELA**

ANUL 2018

Cuprins

Introducere

I. Partea generală

1. Terapiile biologice

1.1 Istoria terapiei biologice.....	1
1.2 Necesitatea introducerii terapiei biologice.....	5
1.3 Eficiența terapiilor biologice.....	7
1.3.1 Inhibitorii TNF- α	7
1.3.2 Inhibitori ai IL12/23.....	13
1.4 Diferențe de administrare a terapiilor biologice în psoriazisul vulgar și psoriazisul artropatic.....	17
1.4.1 Administrarea terapiilor biologice la pacienții cu psoriazis vulgar.....	17
1.4.2 Administrarea terapiilor biologice la pacienții cu psoriazis artropatic.....	18
1.5 Indicații și limite ale terapiilor biologice în psoriazisul vulgar.....	20
1.6 Reacții adverse ale terapiilor biologice.....	23
1.6.1 Reacții adverse locale.....	23
1.6.2 Efecte adverse cardiovasculare.....	24
1.6.3 Infecțiile.....	26
1.6.4 Dezvoltarea anticorpilor anti-medicament.....	28
1.6.5 Autoimunitate.....	30
1.6.6 Carcinoame cutanate non-melanocitare.....	31
1.6.7 Limfoame și alte neoplazii.....	32
1.6.8 Reacții adverse neurologice.....	33
1.6.9 Reacții adverse hepatice.....	34
2. Psoriazisul vulgar	
2.1 Încadrare.....	41
2.2 Factori trigger în psoriazisul vulgar.....	42
2.3 Manifestări clinice.....	45
2.3.1 Leziunile cutanate.....	45
2.3.2 Psoriazisul unghial.....	48
2.3.3 Psoriazisul artropatic.....	49
2.4 Tipul I și II de psoriazis.....	51
2.5 Încadrarea psoriazisului vulgar moderat spre sever.....	52
2.6 Tratamentul psoriazisului vulgar.....	54
2.6.1 Tratamentul topic în psoriazisul vulgar.....	54

2.6.2 Fototerapia.....	57
2.6.3 Terapia sistemică.....	59
II. Partea specială	
3. Metodologia generală a cercetării.....	67
4. Eficiența tratamentului sistemic convențional și biologic la pacienții adulți cu psoriazis moderat-sever.....	86
4.1 Evoluția bolii la pacienții tratați cu metotrexat.....	86
4.2 Compararea tratamentului convențional cu metotrexat cu tratamentul biologic cu adalimumab, infliximab și etanercept din punct de vedere al eficienței.....	90
4.2.1 Eficiența adalimumab versus eficiența metotrexatului.....	90
4.2.2 Eficiența etanerceptului versus eficiența metotrexatului.....	100
4.2.3 Eficiența infliximabului versus eficiența metotrexatului.....	109
4.3 Compararea tratamentului biologic cu tratamentul convențional cu metotrexat din punct de vedere al eficienței.....	121
5. Reacții adverse la pacienții cu psoriazis moderat-sever tratați cu terapie convențională și terapie biologică.....	129
5.1 Reacții adverse la pacienții tratați cu Metotrexat.....	129
5.2 Reacții adverse la pacienții tratați cu agenți biologici.....	131
5.2.1 Reacții adverse la pacienții tratați cu adalimumab.....	131
5.2.2 Reacții adverse la pacienții tratați cu etanercept.....	134
5.2.3 Reacții adverse la pacienții tratați cu infliximab.....	136
6. Evaluarea calității vieții la pacienții care urmează terapie biologică.....	144
6.1 Evoluția calității vieții la pacienții tratați cu terapii biologice.....	144
6.1.1 Evoluția calității vieții la pacienții tratați cu infliximab.....	144
6.1.2 Evoluția calității vieții la pacienții tratați cu adalimumab.....	153
6.1.3 Evoluția calității vieții la pacienții tratați cu etanercept.....	156
6.2 Corelația PASI-DLQI.....	161
6.2.1 Corelația PASI-DLQI la pacienții tratați cu infliximab original.....	162
6.2.2 Corelația PASI-DLQI la pacienții tratați cu infliximab biosimilar.....	164
6.2.3 Corelația PASI-DLQI la pacienții tratați cu adalimumab.....	166
6.2.4 Corelația PASI-DLQI la pacienții tratați cu etanercept.....	169
7. Concluzii.....	174
Bibliografie.....	176
Anexe.....	182

Introducere

Psoriazisul este o afecțiune inflamatorie cronică, cu o puternică bază genetică, imun-mediată, caracterizată prin apariția de plăci și placarde eritemato-scuamoase, bine delimitate, localizate cu precădere la nivelul suprafețelor de extensie ale corpului. Este o boală frecventă care afectează aproximativ 2% din populația generală. Impactul psihologic, emoțional și social al psoriazisului asupra pacienților este foarte important, aceștia confruntându-se cu stigmatizare, izolare socială, anxietate, depresie și chiar tendințe suicidare. Având în vedere toate aceste aspecte, psoriazisul este o adevărată problemă de sănătate publică.

Deși există dovezi care atestă prezența psoriazisului în populație încă din antichitate, descrierea clinică precisă a afecțiunii a fost făcută abia în anul 1841 de către Ferdinand von Hebra. Confuzia psoriazisului cu alte afecțiuni eritemato-scuamoase a îngreunat o perioadă lungă de timp identificarea unui tratament adecvat. Tratamentul psoriazisului a avut o evoluție spectaculoasă în ultimii ani, progresând de la mixturi din ceapă, sare de mare, urină, ulei de găscă sau excremente de viespe în lapte de sicamor, utilizate în antichitate, la tratamentul convențional al psoriazisului și terapiile biologice, utilizate în zilele noastre. În ciuda progreselor impresionante realizate recent în domeniul terapeutic, până în acest moment nu există niciun tratament curativ pentru psoriazis. În aceste condiții, alegerea unui tratament asociat cu eficiență crescută și reacții adverse minime este deosebit de importantă. Terapiile biologice au revoluționat tratamentul psoriazisului moderat sever. Cu toate acestea, ele sunt recomandate numai pacienților care nu au răspuns la tratamentul convențional sau celor care nu pot urma tratamentul convențional.

Teza de față cuprinde o parte generală alcătuită din două capitole și o parte specială alcătuită din patru capitole.

În partea generală am adus în discuție probleme legate de stadiul actual al cunoașterii. Primul capitol este dedicat terapiilor biologice și cuprinde informații despre istoricul terapiilor biologice, necesitatea introducerii terapiilor biologice în tratamentul psoriazisului vulgar dar și psoriazisului artropatic, precum și indicațiile, eficiența și reacțiile adverse ale terapiilor biologice.

Al doilea capitol este dedicat psoriazisului vulgar. În această parte am descris factorii declanșatori ai psoriazisului vulgar, aspectul clinic și am definit psoriazisul moderat sever. O parte semnificativă din acest capitol am dedicat-o tratamentului convențional al psoriazisului vulgar, aducând în discuție atât mijloacele de tratament local cât și fototerapia și terapia sistemică cu metotrexat, retinoizi și cilosporină.

Partea specială cuprinde studiul propriu-zis. În capitolul al treilea este prezentată **metodologia generală a cercetării**.

Ipoteza cercetării

Terapiile biologice sunt superioare tratamentului convențional cu metotrexat din punct de vedere al eficienței și siguranței.

Scopul și obiectivele cercetării

Scopul general al lucrării de față a fost caracterizarea eficienței și siguranței terapiilor biologice precum și tratamentului convențional în practica medicală curentă. Rezultatele acestui studiu vor întregi cunoștințele disponibile până în acest moment cu privire la eficiența și reacțiile adverse asociate tratamentului sistemic în psoriazisul vulgar și pot ajuta medicul specialist dermatolog în alegerea terapiei corespunzătoare fiecărui pacient în parte.

Pentru realizarea scopului au fost stabilite următoarele obiective specifice:

- i. Evaluarea severității psoriazisului la începerea tratamentului și la intervale prestabilite în timpul tratamentului pentru a analiza evoluția bolii sub tratament, din perspectiva eficacității terapiei, atât la pacienții care urmează tratament biologic cât și la cei care efectuează tratament convențional cu metotrexat.
- ii. Analiza tipului și a frecvenței evenimentelor adverse apărute în timpul tratamentului biologic și convențional. Au fost notate atât evenimentele adverse care au necesitat întreruperea tratamentului cât și reacțiile adverse ușoare care au permis continuarea tratamentului.
- iii. Evaluarea calității vieții la pacienții care urmează tratament biologic și corelarea severității bolii cu calitatea vieții.

Etapele cercetării

- I. Definirea problemei. În această etapă au fost stabilite premisele cercetării, scopul, ipotezele și metodele de cercetare. Perioada: 1 septembrie 2014 – 3 octombrie 2014.
- II. Selecția studiilor relevante din literatură. În această perioadă a fost analizată literatura de specialitate pe tema stabilită și au fost adunate datele bibliografice care au stat la baza realizării părții generale a studiului precum și a articolelor tip review al literaturii. Perioada: 1 octombrie 2014- 1 decembrie 2017
- III. Stabilirea planului de cercetare. În această etapă am stabilit metodele de cercetare și grupul țintă. Perioada 2 noiembrie 2014- 30 septembrie 2015.
- IV. Colectarea datelor studiului. Această etapă a constat în preluarea datelor din foile de observație și fișele de evaluare în vederea inițierii sau continuării tratamentului cu agenți biologici. Perioada: 1 decembrie 2017- 31 ianuarie 2018.
- V. Analiza și interpretarea statistică a datelor. A presupus prelucrarea datelor obținute în studiu. Perioada 01 februarie 2018 – 28 februarie 2018.
- VI. Formularea concluziilor. A presupus analiza datelor și redactarea tezei. Perioada: 1 martie 2018 – 15 mai 2018.

Stabilirea planului de cercetare

Tipul studiului : Cohortă tip 2 retrospectivă

Criterii de includere

1. pacienți adulți (cu vârsta peste 18 ani) de sex feminin și masculin;
2. diagnostic de psoriazis vulgar confirmat histopatologic;
3. pacienți cu psoriazis moderat-sever (scor PASI > 10);
4. debutul tratamentului în perioada 1 ianuarie 2012-31 decembrie 2016;
5. pacienți aflați în faza de inițiere a tratamentului pentru psoriazis cu oricare dintre cele patru terapii;

Criterii de excludere

1. pacienți la care nu sunt disponibile suficiente informații privind variabilele studiate;

2. pacienți cu psoriazis vulgar moderat sever care urmează alte tipuri de tratament decât cele studiate;
3. pacienți care primesc concomitent metotrexat și terapie biologică.

Variabile colectate

1. Date demografice: sexul, mediul de proveniență, vârsta la includerea în studiu;
2. Vârsta la debutul bolii;
3. Tratamentul utilizat;
4. Pentru analiza eficacității tratamentului:
 - 4.1. severitatea: scorul PASI la includerea în studiu, scorul PASI la 3 luni, 6 luni, 9 luni și 12 luni;
 - 4.2. calitatea vieții: scorul DLQI la debut și la 3 luni, 6 luni, 9 luni și 12 luni.
5. Pentru analiza siguranței s-au colectat următoarele evenimente:
 - 5.1. prezența reacțiilor adverse de orice tip, indiferent de severitate;
 - 5.2. tipul reacțiilor adverse;
 - 5.3. motivele întreruperii tratamentului, dacă a fost cazul.

Instrumente utilizate

Măsurarea eficacității tratamentului sistemic

Eficacitatea tratamentului s-a măsurat din două perspective:

- a) Severitatea bolii – măsurată prin: scor PASI (medie/mediană); PASI 75; PASI 90.
- b) Modificări în calitatea vieții – măsurate prin scorul DLQI

Colectarea datelor studiului

Studiul s-a desfășurat în Clinica de Dermato-venerologie a Spitalului Clinic “Dr. Victor Babeș” din București și în Clinica I de Dermato-venerologie a Spitalului Colentina, București. Este un studiu de tip cohortă tip 2 retrospectivă bazat pe analiza foilor de observație și a fișelor de evaluare a pacienților cu psoriazis în vederea inițierii, respectiv continuării tratamentului cu agenți biologici. În studiu au fost incluși pacienți cu psoriazis moderat-sever care urmau tratament sistemic cu metotrexat sau agenți biologici

(adalimumab, infliximab și etanercept) la care tratamentul a fost inițiat în perioada 1 ianuarie 2012-31 decembrie 2016.

Din foile de observație și din fișele de evaluare a pacienților în vederea inițierii sau continuării tratamentului cu agenți biologici au fost extrase datele mai sus menționate care au fost introduse într-un fișier excel. Pentru analiza eficienței tratamentului pacienții au fost urmăriți timp de 12 luni. Pentru analiza reacțiilor adverse pacienții au fost urmăriți timp de 24 de luni.

Pentru realizarea obiectivelor studiului pacienții au fost analizați în patru loturi corespunzătoare tipului de terapie. În primul lot au fost incluși pacienții care urmau tratament sistemic convențional cu metotrexat. În următoarele trei loturi au fost incluși pacienți care primeau tratament biologic cu adalimumab, infliximab sau etanercept.

Analiza și interpretarea statistică a datelor

S-au analizat comparativ severitatea bolii, reacțiile adverse și calitatea vieții la includerea în studiu și la cele 4 momente de follow-up.

Pt severitate s-a comparat:

- 1) proporția PASI 75/PASI 90 la momentele 3 luni, 6 luni, 9 luni și 12 luni.
- 2) timpul mediu până la obținerea PASI75/PASI90.

Pt calitatea vieții s-a comparat:

1. Scorul mediu DLQI.
2. Corelația între PASI și DLQI.

Analiza reacțiilor adverse s-a realizat prin:

1. compararea proporțiilor pacienților care au prezentat reacții adverse.
2. compararea riscului de dezvoltare a reacțiilor adverse.

Modalitățile de prelucrare statistică sunt detaliate mai jos:

Variabilele cantitative au fost analizate din punct de vedere al distribuției. Variabilele continue au fost prezentate sub formă de medie ($\pm$ deviația standard). Compararea mediilor s-a făcut cu ajutorul testului Student t-test sau testului Mann-Whitney U. Modificările scorului PASI mediu în timp au fost evaluate cu testul split-plot

ANOVA, utilizând ajustarea Bonferroni pentru comparații multiple. Cu ajutorul acestuia s-a evaluat interacțiunea timp X tratament. Analiza timpului până la eveniment s-a făcut cu ajutorul curbelor de supraviețuire Kaplan-Meier. Testul Mantel-Cox log-rank a fost utilizat pentru a evalua distribuțiile cumulative ale îmbunătățirii PASI în cele două grupe de tratament. Ratele hazardului au fost evaluate cu regresia proporțională Cox ajustată pentru grupele de tratament. Compararea reacțiilor adverse s-a făcut cu testul chi-pătrat, respectiv testul Fisher, corecția Haldane Anscombe și odds ratio. Compararea mediilor scorului DLQI s-a făcut cu testul Wilcoxon signed rank. Corelația dintre scorul PASI și scorul DLQI s-a făcut cu testul Spearman.

Am ales un nivel de încredere de 95% pentru testarea ipotezelor. Analizele statistice s-au făcut în SPSS statistics versiunea 20 (IBM Corp., NY, USA).

DESCRIEREA LOTULUI

În studiu au fost incluși 278 de pacienți: 62 dintre pacienți au efectuat tratament cu metotrexat, 110 pacienți au efectuat tratament cu adalimumab, 68 de pacienți au efectuat tratament cu etanercept și 38 de pacienți au efectuat tratament cu infliximab. În grupul pacienților care au primit infliximab, 22 au primit infliximab original și 16 au primit infliximab biosimilar (Fig. 1).

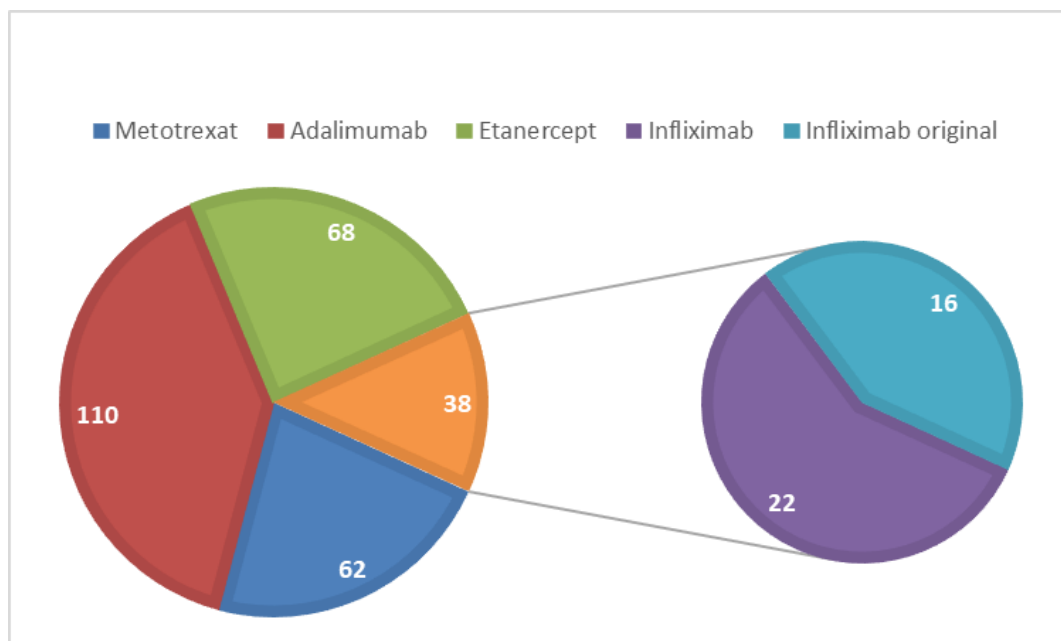


Fig. 1 Distribuția pacienților în funcție de tratament

Caracteristicile demografice ale pacienților incluși în studiu sunt evidențiate în tabelul I.1.

Tabelul I.1. Caracteristici demografice

	Vârsta		Vârsta la debut		Raport bărbați/femei	Raport mediu urban/rural
	Medie	SD	Medie	SD	Medie	Medie
Metotrexat (N= 62)	50,18	14,86	32,94	13,10	1,81	1,69
Adalimumab (N= 110)	49,45	15,22	36,98	16,31	1,44	2,54
Etanercept (N= 68)	51,99	15,28	40,09	16,87	1,34	1,62
Infliximab total (N= 38)	51,26	12,88	36,71	16,02	2,45	2,45
Infliximab original (N= 22)	48,05	12,63	34,86	14,02	2,66	3,4
Infliximab biosimilar (N=16)	55,6	12,25	39,2	18,41	2,2	1,66
Biologice total (N=216)	50,57	14,84	37,91	16,43	1,54	2,17

În capitolul patru am evaluat eficiența tratamentului convențional și biologic la pacienții adulți cu psoriazis moderat sever. În acest capitol am urmarit inițial evoluția bolii la pacienții tratați cu metotrexat și am observat o scădere treptată a scorului PASI mediu de la 19,53 (7,68) la inițierea tratamentului la 3,44 (3,42) după 12 luni de tratament. Ameliorarea cu minimum 75% a severității bolii a fost obținută la 30,6% dintre pacienți după 3 luni de tratament, la 58,1% dintre pacienți după 6 luni de tratament, la 69,4% dintre pacienți după 9 luni de tratament și la 75,8% dintre pacienți după 12 luni de tratament. Ameliorarea cu minimum 90% a severității bolii a fost obținută de 8,1% dintre pacienți după 3 luni, de 17,7% dintre pacienți după 6 luni, de 32,3% dintre pacienți după 9 luni iar după 12 luni de 50% dintre pacienți.

În următoarele subcapitole am comparat tratamentul convențional cu metotrexat cu tratamentul biologic din punct de vedere al eficienței.

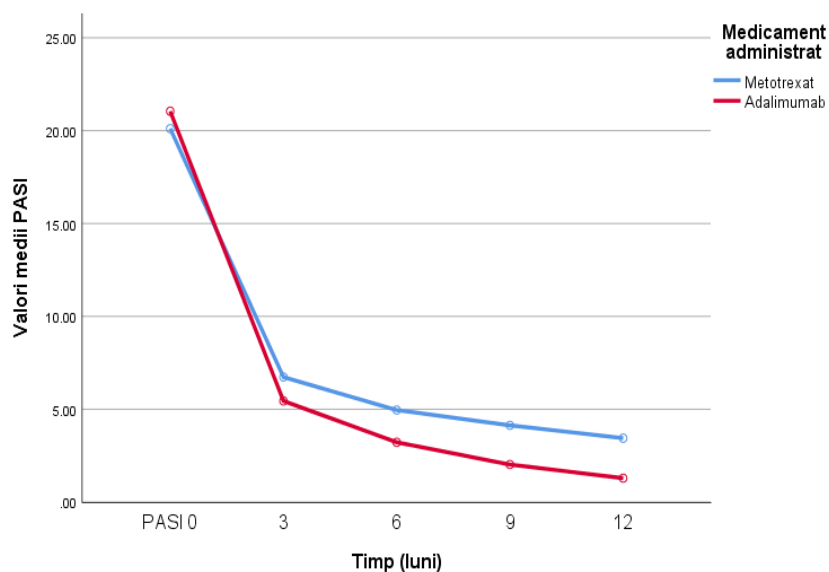


Fig. 2 Progresia scorului PASI în timp la pacienții tratați cu adalimumab

În primul subcapitol a fost comparat adalimumab cu metotrexat. Am putut observa că severitatea bolii măsurată cu ajutorul scorului PASI a scăzut după începerea tratamentului cu adalimumab. Astfel, după primele 3 luni de tratament, scorul PASI mediu a scăzut de la 21,15 (6,24), cât era la inițiere, la 5,62 (4,17). După 6 luni de tratament s-a observat o scădere suplimentară a severității bolii. Astfel, scorul PASI mediu a fost 3,28 (2,63). După 9 luni de tratament, scorul PASI mediu a fost 2,24 (2,82) iar după 12 luni de tratament scorul PASI mediu a continuat să scadă, ajungând astfel la 1,28 (2,49). Diferența dintre tratamentul cu metotrexat și adalimumab a început să fie semnificativă din punct de vedere statistic după 6 luni de tratament ($p < 0,05$) (Fig. 2). În continuare am analizat proporția pacienților care au obținut o ameliorare cu cel puțin 75% a severității bolii, măsurată cu ajutorul scorului PASI75, în cele două grupuri studiate. Astfel, scorul PASI75 a fost obținut la 60,9% dintre pacienții tratați cu adalimumab și 30,6% dintre pacienții tratați cu metotrexat timp de 3 luni. După 6 luni de tratament ameliorarea cu minimum 75% a severității bolii a fost obținută la 79,1% dintre pacienții tratați cu adalimumab și 58,1% dintre cei tratați cu metotrexat iar după 9 luni de tratament a fost obținută la 93,6% dintre pacienții tratați cu adalimumab și 69,4% dintre pacienții tratați cu metotrexat. După 12 luni de tratament, 96,4% dintre pacienții care efectuau tratament cu adalimumab și 75,8% dintre cei care efectuau tratament cu metotrexat au obținut o ameliorare cu minimum 75% a severității bolii. Utilizând testul Mantel-Cox Log Rank am descoperit că

există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,001$) între cele două tratamente. În medie, pacienții tratați cu metotrexat au atins PASI 75 după 7,245 luni (CI95%: 6,33-8,16) iar pacienții tratați cu adalimumab au atins PASI 75 după 4,991 luni (CI95%: 4,458-5,524). Utilizând regresia riscului proporțional Cox ajustat pentru tratament am obținut că tratamentul cu adalimumab este de 1,76 de ori (CI95: 1,24-2,496) mai eficient decât tratamentul cu metotrexat în ameliorarea severității bolii cu minimum 75% ($p = 0,002$).

După 3 luni de tratament, 19,1% dintre pacienții tratați cu adalimumab și 8,1% dintre pacienții tratați cu metotrexat au atins PASI 90. După 6 luni de tratament, 37,3% dintre pacienții tratați cu adalimumab și 17,7% dintre pacienții tratați cu metotrexat au atins PASI 90 în timp ce după 9 luni de tratament 74,5% dintre pacienții din grupul tratat cu adalimumab și 32,3% dintre cei din grupul tratat cu metotrexat au atins PASI 90. Ameliorarea cu 90% a severității bolii a fost obținută de 91,8% dintre pacienții tratați cu adalimumab și 50% dintre pacienții tratați cu metotrexat după 12 luni de tratament. În medie, pacienții tratați cu metotrexat au atins PASI 90 după 10,249 luni (CI95%: 9,52-10,979) iar pacienții tratați cu adalimumab au atins PASI 90 după 8,073 luni (CI95%: 7,481-8,665). Utilizând modelului lui Cox ajustat pentru tratament am obținut că tratamentul cu adalimumab este de 2,673 ori (CI95: 1,778-4,019) mai eficient decât tratamentul cu metotrexat în ameliorarea severității bolii cu minimum 90% ($p < 0,001$).

În al doilea sub-capitol a fost comparată eficiența etanerceptului cu cea a metotrexatului (Fig. 3).

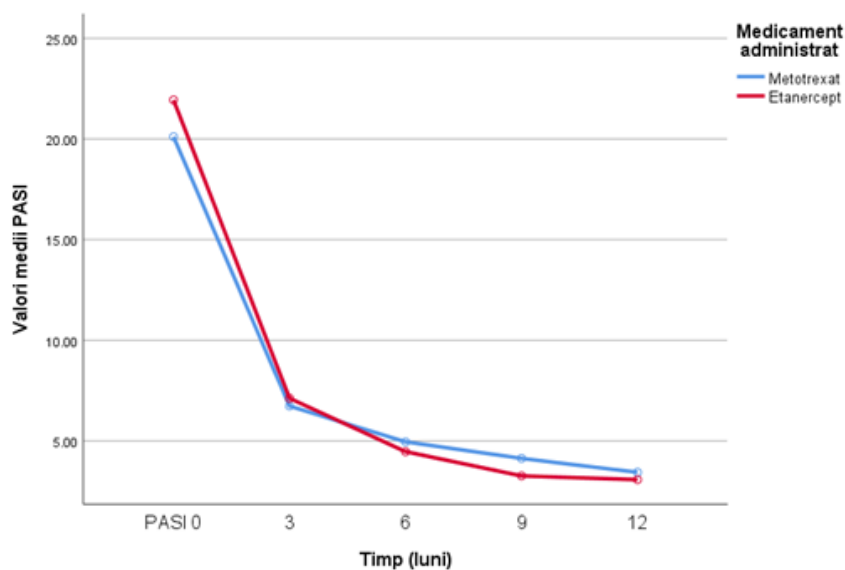


Fig. 3 Progresia scorului PASI în timp la pacienții tratați cu etanercept

După primele 3 luni de tratament s-a observat o scădere semnificativă a severității bolii, măsurată cu ajutorul scorului PASI, de la 20,79 (7,02) la 6,97 (4,20). După 6 luni de tratament, scorul PASI mediu a fost 4,74 (3,50) iar după 9 luni de tratament s-a observat scăderea scorului PASI mediu la 3,77 (3,37). După 12 luni de tratament, scorul PASI mediu a fost 3,23 (3,35). Diferența dintre tratamentul cu etanercept și tratamentul cu metotrexat nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic după primele 12 luni de tratament. Ameliorarea cu 75% a severității bolii, comparativ cu momentul inițial a fost obținută la 41,2% dintre pacienții tratați cu etanercept timp de 3 luni și 30,6% dintre pacienții tratați cu metotrexat. După 6 luni de tratament, 72,1% dintre pacienții tratați cu etanercept și 58,1% dintre pacienții tratați cu metotrexat au atins PASI 75 iar după 9 luni de tratament 85,3% dintre pacienții tratați cu etanercept și 69,4% dintre cei tratați cu metotrexat au atins PASI 75. Ameliorarea cu minimum 75% a severității psoriazisului a fost obținută la 95,6% dintre pacienții din grupul tratat cu etanercept și 75,8% dintre pacienții din grupul tratat cu metotrexat. În medie, pacienții tratați cu metotrexat au atins PASI 75 după 7,245 luni (CI95%: 6,33-8,16) iar pacienții tratați cu etanercept au atins PASI 75 după 6,044 luni (CI95%: 5,280-6,809). Utilizând regresia riscului proporțional Cox ajustat pentru tratament am observat că tratamentul cu etanercept este de 1,48 de ori (CI95: 1,021-2,169) mai eficient decât tratamentul cu metotrexat în ameliorarea severității bolii cu minimum 75% ($p=0,039$).

PASI 90 a fost obținut la 8,8% dintre pacienții tratați cu etanercept și 8,1% dintre pacienții tratați cu metotrexat după 3 luni de tratament și la 22,1% dintre pacienții tratați cu etanercept și 17,7% dintre pacienții tratați cu metotrexat după 6 luni de tratament. După 9 luni de tratament, 51,5% dintre pacienții tratați cu etanercept și 32,3% dintre pacienții tratați cu metotrexat au obținut îmbunătățirea cu 90% a severității bolii iar după 1 an de tratament 64,7% dintre pacienții tratați cu etanercept și 50% dintre pacienții tratați cu metotrexat au atins PASI 90. Pacienții tratați cu metotrexat au atins PASI 90 după 10,249 luni (CI95%: 9,52-10,979) în timp ce pacienții tratați cu etanercept au atins PASI 90 după 9,529 luni (CI95%: 8,830-10,229). Utilizând modelul lui Cox ajustat pentru tratament am descoperit că tratamentul cu etanercept este de 1,409 ori (CI95: 0,889-2,232) mai eficient decât tratamentul cu metotrexat în ameliorarea severității bolii cu minimum 90%. Diferența nu este semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,144$).

Al treilea subcapitol a fost dedicat comparării infliximabului cu metotrexatul din punct de vedere al eficienței (Fig. 4).

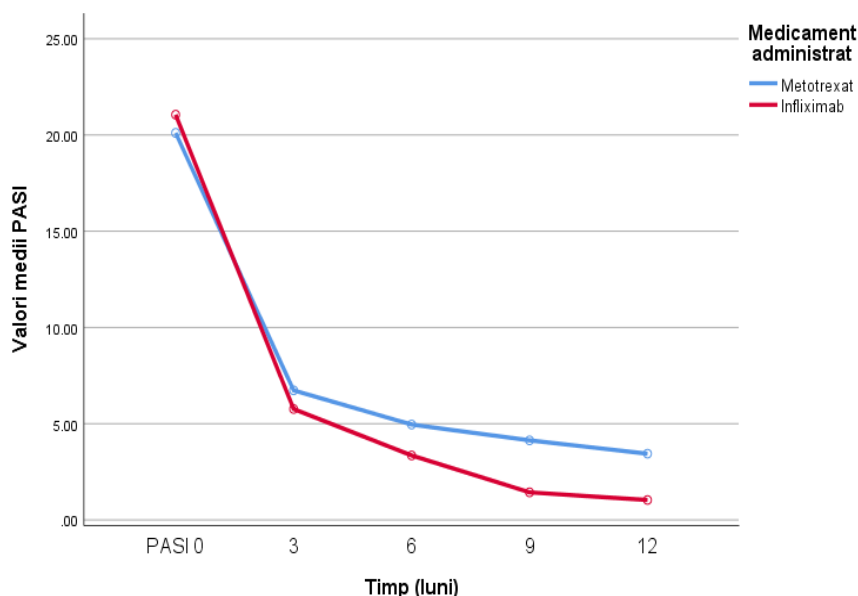


Fig. 4 Progresia scorului PASI în timp la pacienții tratați cu infliximab

La debutul tratamentului, scorul PASI mediu era 21,13 (5,26) iar după primele 3 luni de tratament scorul PASI mediu a scăzut la 5,76 (3,35). După 6 luni de tratament severitatea bolii a continuat să scadă, scorul PASI mediu ajungând la 3,35 (1,81) iar după 9 luni ajungând la 1,43 (1,16). Aceeași tendință de scădere s-a înregistrat și la 12 luni de tratament cu infliximab total, când PASI mediu a ajuns la 1,03 (1,20). Diferența dintre tratamentul cu infliximab total și metotrexat a devenit semnificativă din punct de vedere statistic după primele 6 luni de tratament și s-a menținut la 9 luni și la 12 luni. După 3 luni de tratament, 65,8% dintre pacienții din grupul tratat cu infliximab total și 30,6% dintre pacienții din grupul tratat cu metotrexat au obținut o ameliorare cu minimum 75% a severității bolii. După 6 luni de tratament, ameliorarea cu 75% a severității bolii s-a obținut la 94,7% dintre pacienții tratați cu infliximab total și 58,1% dintre pacienții tratați cu metotrexat. Eficiența maximă a tratamentului cu infliximab total a fost observată după 9 luni, când 97,4% dintre pacienți au atins PASI 75. Rezultatele s-au menținut la 12 luni de tratament. În grupul tratat cu metotrexat, eficiența a continuat să crească până la 12 luni. Astfel, după 9 luni de tratament 69,4% dintre pacienți au atins PASI 75 iar după 12 luni 75,8% dintre pacienți au atins PASI 75. Utilizând testul Mantel-Cox Log Rank am descoperit că există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,008$) între tratamentul cu infliximab total și tratamentul cu metotrexat. Pacienții tratați cu metotrexat au atins scorul PASI 75 după aproximativ 7,245 luni (CI95%: 6,33-8,16) iar pacienții tratați cu infliximab

total au atins scorul PASI 75 după aproximativ 4,112 luni (CI95%: 3,589-4,635). Utilizând regresia riscului proporțional Cox ajustat pentru tratament am descoperit că tratamentul cu infliximab total este de 2,254 de ori (CI95: 1,42-3,58) mai eficient decât tratamentul cu metotrexat în ameliorarea severității bolii cu minimum 75% ($p=0,001$).

Ameliorarea cu 90% a severității bolii s-a observat la 13,2% dintre pacienții tratați cu infliximab total timp de 3 luni și 8,1% dintre pacienții tratați cu metotrexat timp de 3 luni. După 6 luni, PASI 90 a fost obținut la 26,3% dintre pacienții tratați cu infliximab total și 17,7% dintre pacienții tratați cu metotrexat. Ameliorarea semnificativă a bolii a fost observată începând cu luna 9 de tratament, când 86,8% dintre pacienții tratați cu infliximab total și 32,3% dintre pacienții tratați cu metotrexat au obținut PASI 90. Cele mai bune rezultate au fost înregistrate după 12 luni de tratament când 94,7% dintre pacienții tratați cu infliximab total și 50% dintre pacienții tratați cu metotrexat au atins PASI 90. Utilizând testul Mantel-Cox Log Rank am descoperit că există o diferență semnificativă statistic ($p<0,001$) între tratamentul cu infliximab total și tratamentul cu metotrexat. Timpul mediu până la atingerea scorului PASI 90 a fost 10,249 luni (CI95%: 9,52-10,979) la pacienții tratați cu metotrexat și 8,129 luni (CI95%: 7,323-8,935) la pacienții tratați cu infliximab total. Utilizând modelului lui Cox (regresia riscului proporțional) ajustat pentru tratament am obținut că tratamentul cu infliximab total este de 2,909 ori (CI95: 1,753-4,827) mai eficient decât tratamentul cu metotrexat în ameliorarea severității bolii cu minimum 90%. Diferența este semnificativă din punct de vedere statistic ($p<0,001$).

Compararea tratamentului biologic ($n=216$) cu tratamentul convențional cu metotrexat ($n=62$) din punct de vedere al eficienței a fost de asemenea realizată. Scorul PASI mediu la inițierea tratamentului cu agenți biologici a fost 21,39 (6,05). După primele 3 luni de tratament s-a observat o scădere importantă a severității bolii pacienții având un scor PASI mediu 6,11 (3,84). Între 3 și 6 luni de tratament severitatea a continuat să scadă lent, scorul PASI mediu la 6 luni de tratament fiind 3,66 (2,47). După 9 luni de tratament scorul PASI a fost 2,42 (2,58) iar după 12 luni de tratament scorul PASI mediu a fost 1,82 (2,75) la pacienții care primeau terapie biologică. Diferența dintre tratamentul biologic și tratamentul cu metotrexat a început să fie semnificativă din punct de vedere statistic după 9 luni de tratament ($p<0,001$). PASI 75 a fost obținut după 3 luni de tratament la 55,6% dintre pacienții care au primit tratament biologic și 30,6% dintre cei care au primit metotrexat. După 6 luni, PASI 75 a fost atins de 79,6% dintre pacienții care au primit

tratament biologic și 58,1% dintre cei care au primit metotrexat. După 9 luni, 91,7% dintre pacienții din grupul tratat cu biologice și 69,4% dintre cei tratați cu metotrexat au atins PASI 75 iar după 12 luni de tratament, 96,3% dintre pacienții care au primit biologice și 75,8% dintre cei care au primit metotrexat au atins PASI 75. Utilizând testul Mantel-Cox Log Rank am descoperit că există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,001$) între tratamentul biologic și tratamentul convențional cu metotrexat. În medie, pacienții care au primit tratament convențional cu metotrexat au atins PASI 75 după 7,245 luni (CI95%: 6,33-8,16) iar pacienții tratați cu terapii biologice au atins PASI 75 după 5,175 luni (CI95%: 4,790-5,561). Utilizând regresia Cox ajustată pentru tratament am descoperit că terapiile biologice sunt de 1,745 ori (CI95: 1,267-2,403) mai eficiente decât tratamentul convențional cu metotrexat în ameliorarea severității bolii cu minimum 75% ($p = 0,001$).

După 3 luni de tratament, 14,8% dintre pacienții care primeau tratament biologic și 8,1% dintre pacienții care primeau tratament convențional au obținut PASI 90. După 6 luni de tratament, 30,6% dintre pacienții care au primit biologice și 17,7% dintre cei care au primit metotrexat au obținut PASI 90 în timp ce după 9 luni de tratament 69,4% dintre pacienții care au primit biologice și 32,3% dintre pacienții care au primit metotrexat au atins PASI 90. Cele mai bune rezultate s-au obținut după 12 luni de tratament în ambele grupuri, când 83,9% dintre pacienții care au primit tratament biologic și 50% dintre pacienții care au primit tratament convențional cu metotrexat au obținut ameliorarea cu minimum 90% a severității bolii. Utilizând testul Mantel-Cox Log Rank am observat că există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,001$) între tratamentul biologic și tratamentul convențional cu metotrexat. Timpul mediu până la atingerea PASI 90 a fost 10,249 luni (CI95%: 9,52-10,979) la pacienții care au primit tratament convențional cu metotrexat și 8,544 luni (CI95%: 8,136-8,952) la pacienții care au primit tratament biologic. Utilizând modelului lui Cox ajustat pentru tratament am observat că tratamentul biologic este de 2,18 ori (CI95: 1,486-3,198) mai eficient decât tratamentul convențional cu metotrexat în ameliorarea severității bolii cu minimum 90% ($p < 0,001$).

Al cincilea capitol este dedicat descrierii reacțiilor adverse la pacienții cu psoriazis moderat sever tratați cu terapie convențională și terapie biologică. Reacțiile adverse apărute în timpul studiului la pacienții care au efectuat tratament convențional și biologic sunt redate în tabelul I.2.

Tabelul I.2 Reacții adverse

Reacții adverse	Tratament				
	Metotrexat (N=62)	Adalimumab (N=110)	Etanercept (N=68)	Infliximab original (N=22)	Infliximab biosimilar (N=16)
Reacții adverse	35	44 (p=0,037) ^{a,*} OR=1,9444 (1,0351-3,6528)	23 (p=0,009) ^{a,**} OR=2,5362 (1,2466-5,1599)	9 (p=0,210) ^a OR=1,8724 (0,6978-5,0246)	4 (p=0,04) ^{b,*} OR=3,8889 (1,1277-13,4113)
Transaminaze crescute	22	22 (p=0,025) ^{a,*} OR=2,20 (1,0933-4,4269)	13 (p=0,035) ^{a,*} OR=2,3269 (1,0482-5,1658)	4 (p=0,18) ^b OR=2,475 (0,7441-8,2326)	2 (p=0,12) ^b OR=3,85 (0,8007-18,5112)
Reacție la locul injectării	0	16 (p=0,002) ^{c,**} OR=21,825 (1,285-370,445)	12 (p=0,0008) ^{c,*} OR=27,6549 (1,6004-477,88)	1 (p=1,0) ^c OR=2,907 (0,0559-151,0522)	3 (p=0,0015) ^{c,*} OR=32,407 (1,5798-664,7767)
Reactivare TBC	0	2 (p=1) ^c OR=2,8802 (0,1361-60,9579)	0 -	0 -	0 -
Pozitivare Quantiferon	0	16 (p=0,002) ^{c,**} OR=21,825 (1,285-370,445)	6 (p=0,01) ^{c,*} OR=13 (0,7169-235,7407)	1 (p=0,027) ^{c,*} OR=16,3 (0,6247-425,5149)	0 -
Reacție alergică în timpul perfuzării	0	0 -	0 -	1 (p=0,069) ^c OR=8,72 (0,3422-222,22)	0 -
Ulcer gastro-duodenal	2	0 (p=0,046) ^{c,*} OR=9,1322 (0,4314-193,3239)	0 (p=0,245) ^c OR=5,6612 (0,2665-120,2622)	0 (p=1) ^c OR=1,8595 (0,0859-40,2479)	0 (p=1) ^c OR=1,3636 (0,0624-29,8141)
Ulceratii ale mucoasei orale	1	0 (p=1) ^c OR=5,3902 (0,2163-134,3449)	0 (p=1) ^c OR=3,3415 (0,1336-83,558)	0 (p=1) ^c OR=1,0976 (0,0431-27,9378)	0 (p=1) ^c OR= 0,8049 (0,0313-20,6849)
Cefalee	7	0	0	0	0

		(p=0,0002) ^{c,*} OR=29,8649 (1,675-532,4825)	(p=0,006) ^{c,**} OR=18,5135 (1,0345-331,3137)	(p=0,20) ^c OR= 6,081 (0,3331-111,0026)	(p=0,35) ^c OR=4,495 (0,2417-82,275)
Intoleranță digestivă	11	0 (p=0,00) ^{c,**} OR=49,3495 (2,8525-853,7592)	0 (p=0,00) ^{c,**} OR=30,5922 (1,7617-531,2346)	0 (p=0,075) ^c OR= 10,0485 (0,5672-178,0205)	0 (p=0,117) ^c OR=7,3689 (0,4115-131,9632)
^a p-value testul chi pătrat comparativ cu pacienții tratați cu metotrexat ^b p-value testul exact Fisher comparativ cu pacienții tratați cu metotrexat ^c corecția Haldane-Anscombe * ^p <0,05 ** ^p <0,01 OR= odds ratio					

În studiul de față, proporția cea mai mare de pacienți la care s-au înregistrat reacții adverse a fost în rândul pacienților tratați cu metotrexat (56%), urmat de infliximab original (41%), adalimumab (40%) și etanercept (34%). Cele mai puține reacții adverse s-au înregistrat în grupul tratat cu infliximab biosimilar. Pe de altă parte însă acest grup a fost urmărit numai pentru o perioadă de 12 luni iar pacienții din celelalte grupuri au fost urmăriți timp de 24 de luni pentru depistarea reacțiilor adverse.

În capitolul al șaselea este evaluată calitatea vieții pacienților care urmează terapie biologică cu ajutorul scorului DLQI. Înainte de tratamentul cu infliximab, la 60,53% dintre pacienți boala avea efect foarte mare asupra calității vieții pacienților, la 36,84% dintre pacienți efectul bolii asupra calității vieții era extrem de mare iar la 2,63% dintre pacienți efectul bolii asupra calității vieții pacienților era moderat. După 12 luni de tratament cu infliximab sau la întreruperea tratamentului cu infliximab, la 52,63% dintre pacienți afecțiunea dermatologică avea efect mic asupra calității vieții, la 39,47% dintre pacienți boala nu avea efect asupra calității vieții, la 5,26% dintre pacienți boala avea efect foarte mare asupra calității vieții pacienților iar la 2,63% impactul bolii era moderat.

Înainte de administrarea tratamentului cu infliximab original, la 77,27% dintre pacienți afecțiunea cutanată avea un efect foarte mare asupra calității vieții pacienților iar la 22,73% dintre pacienți afecțiunea cutanată avea efect extrem de mare asupra calității vieții pacienților. După 12 luni de tratament sau la întreruperea tratamentului, la 63,64% dintre pacienți efectul asupra calității vieții era mic, la 22,73% dintre pacienți boala nu

avea niciun efect asupra calității vieții pacienților, la 9,09% dintre pacienți boala avea efect major asupra calității vieții iar la 4,55% dintre pacienți boala avea efect moderat asupra calității vieții.

Înainte de administrarea tratamentului cu infliximab biosimilar, la 56,25% dintre pacienți calitatea vieții era extrem de mult influențată, la 37,50% dintre pacienți calitatea vieții era foarte mult influențată iar la 6,25% dintre pacienți calitatea vieții era influențată moderat. După un an de tratament cu infliximab biosimilar sau la întreruperea administrării tratamentului, afecțiunea cutanată nu mai avea niciun efect asupra calității vieții la 62,5% dintre pacienți iar la 37,5% dintre pacienți afecțiunea cutanată avea efect mic asupra calității vieții pacienților.

Înainte de debutul tratamentului cu adalimumab la 56,48% dintre pacienți boala avea un efect extrem de mare asupra calității vieții pacienților, la 42,59% dintre pacienți efectul bolii asupra calității vieții era foarte mare iar la 0,93% dintre pacienți efectul asupra calității vieții era moderat. După tratamentul cu adalimumab, psoriazisul vulgar avea efect mic asupra calității vieții la 53,64% dintre pacienți, niciun efect asupra calității vieții la 35,45% dintre pacienți, efect major asupra calității vieții la 5,45% dintre pacienți, efect moderat asupra calității vieții la 3,64% dintre pacienți și efect extrem de mare asupra calității vieții la 1,82% dintre pacienți.

Înainte de debutul tratamentului cu etanercept, respectiv la ziua 0, la 51,47% dintre pacienți afecțiunea cutanată avea efect extrem de mare asupra calității vieții iar la 48,53% dintre pacienți afecțiunea cutanată avea efect foarte mare asupra calității vieții. După 12 luni de tratament sau la întreruperea tratamentului, calitatea vieții pacienților s-a îmbunătățit semnificativ. Astfel, la 61,76% dintre pacienți, psoriazisul vulgar avea efect mic asupra calității vieții, la 26,47% dintre pacienți boala nu avea niciun efect asupra calității vieții pacienților iar la 7,35% dintre pacienți efectul bolii asupra calității vieții era moderat. Boala a continuat să aibă efect mare asupra calității vieții la 2,94% dintre pacienți și efect extrem de mare asupra calității vieții la 1,47% dintre pacienți.

În continuare am vrut să verificăm dacă există o corelație între severitatea bolii, măsurată cu ajutorul scorului PASI, și calitatea vieții pacienților, evaluată cu ajutorul scorului DLQI, plecând de la premisa că ambele scoruri scad în timp (Fig. 5).

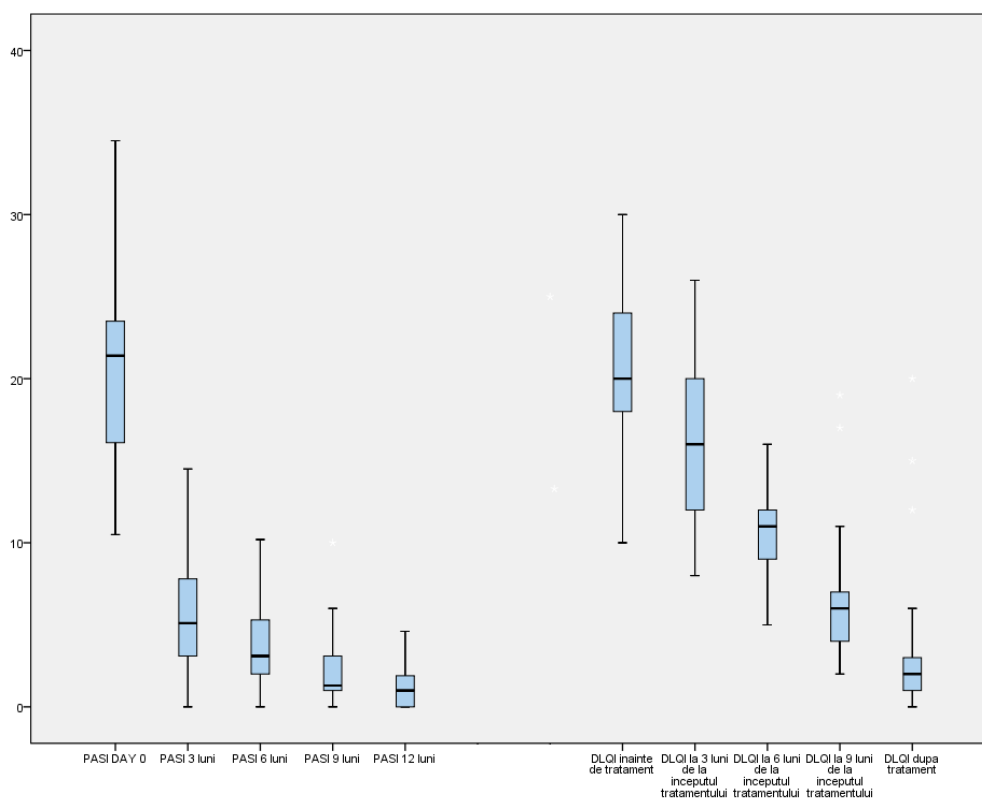


Fig. 5 Evoluția scorului PASI și scorului DLQI în timp la pacienții tratați cu terapii biologice

În studiul de față am obținut o corelație semnificativă între cele două scoruri după 9 luni ($r_2 = 0,69$, $p=0,001$) și 12 luni ($r_2 = 0,51$, $p=0,016$) de tratament cu infliximab original, după 12 luni ($r_2 = 0,88$, $p=0,0001$) de tratament cu infliximab biosimilar, la debutul tratamentului cu adalimumab ($r_2 = 0,27$, $p=0,004$) precum și la 3 luni ($r_2 = 0,21$, $p= 0,02$) și la 12 luni ($r_2 = 0,28$, $p= 0,003$) și la debutul tratamentului cu etanercept ($r_2 = 0,62$, $p=0,001$) și la 12 luni de tratament cu etanercept ($r_2 = 0,23$, $p=0,05$).

CONCLUZII

1. Severitatea bolii măsurată cu ajutorul scorului PASI mediu scade rapid atât după inițierea tratamentului convențional cât și după inițierea tratamentului biologic.
2. Tratamentul cu adalimumab este mai eficient în atingerea PASI 75 și în atingerea PASI 90 decât tratamentul convențional cu metotrexat. Pacienții tratați cu adalimumab ating mai repede PASI 75 și PASI 90 decât pacienții tratați cu metotrexat.

3. Tratamentul cu etanercept este mai eficient decât tratamentul cu metotrexat în ameliorarea severității bolii cu minimum 75% dar nu este mai eficient decât tratamentul cu metotrexat în ameliorarea psoriazisului cu minimum 90%.
4. Tratamentul cu infliximab este mai eficient în ameliorarea bolii cu minimum 75% și cu minimum 90% decât tratamentul convențional cu metotrexat. Pacienții tratați cu infliximab ating mai repede PASI 75 și PASI 90 decât pacienții tratați cu metotrexat.
5. Terapiile biologice sunt de 1,745 ori (CI95: 1,267-2,403) mai eficiente în ameliorarea severității bolii cu minimum 75% și de 2,18 ori (CI95: 1,486-3,198) mai eficiente în ameliorarea severității bolii cu minimum 90% decât tratamentul convențional cu metotrexat. Ameliorarea bolii cu minimum 75% și cu minimum 90% se obține mai rapid la pacienții care primesc tratament biologic decât la cei care primesc tratament convențional cu metotrexat.
6. Reacțiile adverse au apărut la 56% dintre pacienții tratați cu metotrexat, la 40% dintre cei tratați cu adalimumab, la 34% dintre cei tratați cu etanercept și la 41% dintre pacienții tratați cu infliximab original.
7. Metotrexat are un risc de dezvoltare a reacțiilor adverse de 1,94 ori mai mare (O.R. CI95% 1,03-3,65) decât adalimumab, de 2,53 ori mai mare (O.R. CI95% 1,24-5,15) decât etanercept și de 3,88 ori mai mare (O.R. CI95% 1,12-13,41) decât infliximab biosimilar. În ceea ce privește infliximabul original, diferența nu a fost semnificativă statistic (O.R. CI95% 0,69-5,02).
8. Tratamentul a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse la 26/62 de pacienți tratați cu metotrexat, 5/110 pacienți tratați cu adalimumab și 2/22 pacienți tratați cu infliximab original. Niciun pacient tratat cu etanercept nu a necesitat întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse. Niciun pacient tratat cu infliximab biosimilar nu a necesitat întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse.
9. Terapiile biologice îmbunătățesc în mod semnificativ calitatea vieții pacienților cu psoriazis vulgar.
10. În studiul de față am obținut o corelație semnificativă între severitatea bolii măsurată cu ajutorul PASI mediu și calitatea vieții măsurată cu ajutorul DLQI la 9 luni și 12 luni de tratament cu infliximab original, la 12 luni de tratament cu infliximab biosimilar, la debutul tratamentului cu adalimumab precum și la 3 luni și

la 12 luni și la debutul tratamentului cu etanercept și la 12 luni de tratament cu etanercept.

11. Acesta este primul studiu realizat la nivel național în care a fost evaluată eficiența tratamentului cu metotrexat la pacienții cu psoriazis vulgar. De asemenea, este primul studiu național în care a fost comparat tratamentul convențional cu toate cele trei terapii biologice anti-TNF α utilizate pe scară largă până în acest moment. În plus acesta e primul studiu care compară tratamentul cu etanercept cu tratamentul convențional cu metotrexat.
12. Rezultatele cercetării noastre sugerează că tratamentul biologic este superior tratamentului convențional cu metotrexat din punct de vedere al eficienței și reacțiilor adverse.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚII INOVATOARE ALE TEZEI

Lucrarea de față se remarcă prin abordarea unui subiect de mare actualitate și importanță: tratamentul sistemic al pacienților cu psoriazis vulgar moderat-sever. Deși la nivel internațional interesul pentru această temă este foarte mare, la nivel național există puține studii care abordează acest subiect. Prin urmare, punctăm următoarele contribuții inovatoare ale tezei:

1. Deși tratamentul convențional cu metotrexat a fost disponibil în țara noastră de câteva decenii, aceasta este prima lucrare din România în care a fost evaluată eficiența tratamentului cu metotrexat pe termen lung la pacienții cu psoriazis vulgar moderat sever.
2. Acesta e primul studiu care a comparat tratamentul cu etanercept cu tratamentul convențional cu metotrexat.
3. Acesta este primul studiu național în care a fost comparat tratamentul convențional cu toate cele trei terapii biologice anti-TNF α utilizate pe scară largă până în acest moment.
4. Acesta este primul studiu național în care a fost analizată corelația dintre severitatea bolii și calitatea vieții pacienților.

Bibliografie selectivă

1. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th Ed., McGrawHill, 2012.
2. Bologna Jean L, Joseph L. Jorizzo and Schaffer Julie V. Dermatology. ISBN: 978-0-7234-3571-6 Elsevier, 3Ed, 2012.
3. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. Health and quality of life outcomes. 2006;4(1):35.
4. Ministerul Sanatatii, Program național pentru tratamentul pacienților cu psoriazis vulgar de severitate medie și gravă, www.ms.ro/documente/1218%20Anexa%201_8724_6602.doc , consultat ianuarie 2016
5. Tampa M, Nicolae IL, Ene CD, Sarbu I, Matei C, Georgescu SR. Vitamin C and Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) in Psoriasis Vulgaris Related to Psoriasis Area Severity Index (PASI). REVISTA DE CHIMIE. 2017;68(1):43-7.
6. <http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-of-life-index-dlqi/dlqi-instructions-for-use-and-scoring/> Accesat 6 decembrie 2017
7. Finlay AY, Khan G. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. Clinical and experimental dermatology. 1994 May 1;19(3):210-6.
8. Haider S, Wahid Z, Najam-us-Saher FR. Efficacy of Methotrexate in patients with plaque type psoriasis. Pakistan journal of medical sciences. 2014;30(5):1050.
9. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). British Journal of Dermatology. 2008;158(3):558-66.
10. Prussick R, Unnebrink K, Valdecantos WC. Efficacy of Adalimumab Compared With Methotrexate or Placebo Stratified by Baseline BMI in a Randomized Placebo-Controlled Trial in Patients With Psoriasis. Journal of drugs in dermatology: JDD. 2015;14(8):864-8.
11. Papp K, Sundaram M, Mulani PM, Bao Y. Benefit–risk outcomes with adalimumab versus methotrexate for moderate to severe psoriasis during the first year of treatment. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;66(4):AB186.
12. Papp K, Thaçi D, Marcoux D et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2017;390(10089):40-9.
13. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. New England Journal of Medicine. 2003;349(21):2014-22.

14. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, Van De Kerkhof PC. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *British Journal of Dermatology*. 2005 Jun 1;152(6):1304-12.
15. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;135(11):2641-8.
16. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, Van Hoogstraten H, Reich K. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *British Journal of Dermatology*. 2011;165(5):1109-17.
17. Sarbu MI, Tampa M, Matei C, Mitran CI, Mitran MI, Pituru S, Pop CS, Saramet G, Georgescu SR. Infliximab Biosimilar Versus Methotrexate For The Treatment Of Moderate To Severe Psoriasis. *Farmacia*. 2017;65(6):962-7.
18. Wollina U, Ständer K, Barta U. Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis—short-and long-term toxicity in 104 patients. *Clinical rheumatology*. 2001;20(6):406-10.
19. Sârbu MI, Mitran MI, Mitran CI, Limbău AM, Georgescu SR. Adverse reactions of biological therapies in patients with psoriasis. *Journal of Mind and Medical Sciences*. 2017;4(1):4-12.
20. Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(10):769-79.
21. Dong J, Goldenberg G. New biologics in psoriasis: an update on IL-23 and IL-17 inhibitors. *Cutis*. 2017;99(2):123-7.
22. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;2.
23. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011;20(2):119-30.
24. García-Doval I, Hernández MV, Vanaclocha F, Sellas A, Cueva P, Montero D. Should tumour necrosis factor antagonist safety information be applied from patients with

- rheumatoid arthritis to psoriasis? Rates of serious adverse events in the prospective rheumatoid arthritis BIOBADASER and psoriasis BIOBADADERM cohorts. *British Journal of Dermatology*. 2017;176(3):643-9.
25. Van Lümig PP, 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(3):283-91.
 26. Jungo P, Maul JT, Djamei V, von Felten S, Kolios AG, Czernielewski J, Yawalkar N, Odermatt O, Laffitte E, Anliker M, Streit M. Superiority in Quality of Life Improvement of Biologics over Conventional Systemic Drugs in a Swiss Real-Life Psoriasis Registry. *Dermatology*. 2016;232(6):655-63.
 27. Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Kugelman L, Chen W, White CM, Mamolo CM, Cappelleri JC, Baker WL. Effect of biologic agents on non-PASI outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analyses. *Dermatology and therapy*. 2012;2(1):9.
 28. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(5):954-60.
 29. Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Menter A. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(3):704-10.
 30. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Kimel M, Okun M. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: Results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2007;18(6):341-50.
 31. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2008;158(3):549-57.
 32. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CE, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *British Journal of Dermatology*. 2005;153(6):1192-9.
 33. Herédi E, Rencz F, Balogh O, Gulácsi L, Herszényi K, Holló P, Jókai H, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik É, Szegedi A. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI,

- and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *The European Journal of Health Economics*. 2014;15(1):111-9.
34. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(3):333-7.
 35. Leon A, Beroukhim K, Danesh M, Nguyen C, Lee K, Farahnik B, Hao Zhu T, Abrouk M, Wang E, Malakouti M, Brown G. The Correlation between the Dermatology Life Quality Index and the Psoriasis Area Severity Index. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. 2015;1(1):26-30.
 36. Hesselvig JH, Egeberg A, Loft ND et al. Correlation Between Dermatology Life Quality Index and Psoriasis Area and Severity Index in Patients with Psoriasis Treated with Ustekinumab. *Acta dermato-venereologica*. 2017.
 37. Silva MF, Fortes MR, Miot LD, Marques SA. Psoriasis: correlation between severity index (PASI) and systemic treatment. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2013;88(5):760-3.

Lista lucrărilor științifice publicate

A. Articole publicate în extenso în reviste de specialitate

1. **Sârbu MI**, Georgescu SR, Tampa M, Sârbu AE, Simionescu O. Biological therapies in psoriasis-revisited. Romanian Journal of Internal Medicine. Volumul 56, Anul 2018, numărul 2, pagina 75-84. ISSN: 1582-3296. Indexat PubMed.
<https://content.sciendo.com/view/journals/rjim/56/2/article-p75.xml>
2. **Sarbu MI**, Tampa M, Matei C, Mitran CI, Mitran MI, Pituru S, Pop CS, Saramet G, Georgescu SR. Infliximab Biosimilar Versus Methotrexate for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. Farmacia. Volumul 65, 2017, numărul 6, pagina 962-967. Impact Factor - 1.507/2017
http://www.revistafarmacia.ro/201706/art-22-Sarbu_Matei_Georgescu_962-967.pdf
3. **Sârbu MI**, Tampa M, Mitran MI, Mitran CI, Limbău AM, Georgescu SR. Adverse reactions of biological therapies in patients with psoriasis. Journal of Mind and Medical Sciences. Volumul 4, Anul 2017, numărul 1, pagina 4-12. ISSN: 2392-7674.
<https://scholar.valpo.edu/jmms/vol4/iss1/3/>
4. Tampa M, **Sarbu MI**, Mitran MI, Mitran CI, Matei C, Georgescu SR. The Pathophysiological Mechanisms and the Quest for Biomarkers in Psoriasis, a Stress-Related Skin Disease. Disease markers. Anul 2018. Impact Factor- 2.949/2017
<https://www.hindawi.com/journals/dm/2018/5823684/abs/>

B. Proiecte de cercetare-dezvoltare pe bază de contract/grant

Prezenta teză a fost realizată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, contract POSDRU/159/1.5/S/155463, “Susținerea excelenței în cercetarea științifică doctorală interdisciplinară în domeniile economic, medical și al științelor sociale”, finanțat din Fondul Social European, coordonator Universitatea de Studii Economice din București.