

UMF „Grigore T Popa” Iași
Disciplina Dermatologie - Venerologie
Spitalul Clinic Județean de Urgențe „Sf Spiridon” Iași
Clinica Dermatologică
Piața Independenței 1, Iași 700111, Jud. Iași, România



PROPUNERE GRANT
SOCIETATEA ROMÂNĂ DE DERMATOLOGIE
în cadrul
COMPETIȚIEI NAȚIONALE PENTRU PROIECTE/GRANTURI DE
CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ ÎN VEDEREA ELABORĂRII DE
STRATEGII NAȚIONALE ÎN DOMENIUL DERMATO-VENEROLOGIEI
2016

Titlu:

CORELAȚII ÎNTRE NIVELUL DE VITAMINA D ȘI
TERAPIA BIOLOGICĂ LA PACIENȚII
CU PSORIAZIS VULGAR

Resursa umană:

DIRECTOR DE PROIECT

ȘEF LUCRĂRI DR. DAN VÂȚĂ
Disciplina Dermatologie - Venerologie
Facultatea de Medicină
UMF „Grigore T Popa” Iași

Echipa de cercetare:

- 1. Asist. Univ.dr. Andrese Elena**
Medic specialist Dermato-venerologie,
Disciplina de Dermatologie UMF “Grigore T. Popa” Iași,
- 2. Asist. Univ. dr. Laura Stătescu**
Medic primar Dermato-venerologie, doctor în științe medicale
Disciplina de Dermatologie UMF “Grigore T. Popa” Iași,
- 3. Dr. Ioana Alina Grăjdeanu**
Medic rezident anul IV Dermato-venerologie
Clinica Dermatologică
Spitalul Clinic Județean De Urgențe „Sf Spiridon” Iași

Durață proiect : 12 luni

Termeni cheie: 25 (OH) vitamina D, psoriazis vulgar, adalimumab, etanercept, infliximab

10/12

Beneficiari principali:

Societatea Română de Dermatologie, pacienții cu psoriazis.

Beneficiari secundari:

Medici dermatovenerologi (rezidenți, specialiști și primari).

Descrierea proiectului de cercetare:**1.Obiective:**

- Cercetarea noastră va avea drept scop determinarea nivelului seric de 25(OH) vitamina D și calciu total la pacienții cu psoriazis vulgar ce prezintă forme moderat-severe de boală în vederea realizării unor corelații cu severitatea bolii cuantificate prin date clinice, determinarea PASI, DLQI, a indicelui de masa corporală, a datelor demografice, comorbidități și tratament, respectiv terapia biologică reprezentată de adalimumab, infliximab sau etanercept într-un studiu observațional prospectiv.
- Vom evalua în dinamică parametrii clinici de boală cât și pe cei serologici ai 25(OH) vitamina D și ai calciului pentru a stabili corelații cu tratamentul urmat.
- Amploarea studiului este susținută de numărul de pacienți cu psoriazis vulgar cu forme moderat-severe de boală și variabilitatea terapiei reprezentate de anticorpi monoclonali umani sau chimerici uman-murinic recombinanți anti TNF alfa sau dimeri de proteine chimere formate prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc al Ig G1 umane.
- În urma acestor determinări ne dorim evaluarea metabolismului fosfocalcic și realizarea unei fișe individuale clinico-terapeutice cu particularizarea terapiei și o abordare multidisciplinară în strânsă colaborare cu serviciul de endocrinologie în cazul depistării unor deficiențe de 25(OH) vitamina D.

2.Context științific și motivație:

Vitamina D, descrisă pentru prima dată de către Whistler și Glisson este recunoscută astăzi drept un prohormon, și are 2 forme majore: vitamina D₂ (ergocalciferol) și vitamina D₃ (colecalfiferol), care sub acțiunea UVB devin o formă activă molecular (1,25 hidroxivitamina D). Ciclul molecular continuă la nivel hepatic unde este hidroxilată, cu formarea de 25 hidroxivitamina D, respectiv forma majoră circulantă. La nivel renal, în urma celei de a doua hidroxilări se formează 1,25 dihidroxivitamina D ce constituie un prohormon steroid-like, cu receptori specifici citoplasmatici VDR, cu translocare ulterioară la nivel nuclear. Alte surse de vitamina D₃ produsele de origine animal precum: peștele gras, ficatul, lactatele iar principalele sale acțiuni sunt: creșterea absorbției de calciu și fosfat, scăderea excreției renale de calciu și fosfat, scăderea producției de parathormon, reglarea funcției osteoblastelor și a resorbției osoase.(1) Nivelurile serice scăzute de 25 hidroxivitamina D se pot datora aportului alimentar scăzut, evitarea expunerii la soare, scăderea absorbției în boli digestive, administrarea

medicamentelor antiemetice precum fenitoina sau fenobarbital sau în cazul posologiei prelungite de glucocorticoizi.(15) Datorită identificării receptorilor în celule variate, se investighează rolul său imunomodulator, în prevenirea și tratarea neoplaziilor, în bolile autoimune și cardiovasculare. Forma sa majoră circulantă este 25(OH) vitamina D, fiind considerată în deficit la valori mai mici de 20ng/ml. (2,3).

Nivelul scăzut de 25(OH) vitamina D se poate datora bolii cronice renale, osteomalaciei de cauza tumorală, tratamentului cu inhibitori ai HIV proteazelor. Studiile arată că deficiența de 25(OH) vitamina D este foarte frecventă la pacienții cu psoriazis vulgar(4), ea având importante implicații în patogenia psoriazisului precum: reglarea diferențierii keratinocitare, modularea imunologică, prin inhibarea producției de IL2, IL6, blocarea transcripției de Interferon gamma, supresia limfocitelor T citotoxice și natural killer. (11) Au fost de asemenea raportate și alte afecțiuni dermatologice precum dermatita atopică, vitiligo și urticaria asociate cu valori serice scăzute ale vitaminei D(16,17,18). Derivații de vitamina D topici (calcipotriol, calcitriol) au efect imunomodulator pe monocite, macrofage, limfocite T și celule dendritice.(12)

Suplimentarea orală cu vitamina D s-a dovedit eficientă în studii precum "Siguranța și eficacitatea administrării orale de calcitriol în psoriazis" de către Perez și col. în 1996 (13) și de către Thivolet J și col. în 1994 (14). Cele mai multe clinice au utilizat doze cuprinse între 400 și 1000 UI de vitamina D.(19,20) În ultima decadă multe dintre comorbidități precum diabetul zaharat, obezitatea, afecțiunile cardiovasculare au fost asociate cu psoriazisul dar legătura exactă la nivel molecular nu este încă cunoscută. Cercetări în acest sens au vizat nivelul catelicidinei (LL37) și al vitaminei D la pacienții cu psoriazis și comorbidități, cu evidențierea unor valori scăzute ale vitaminei D și valori crescute ale catelicidinei (21).

Blocanții de TNF alfa constituie o terapie foarte eficientă în bolile inflamatorii sistemice precum psoriazisul și artrita reumatoidă. Există raportări de apariție a deficitului de 25 hidroxivitamina D la pacienții aflați sub terapie cu adalimumab de 1-2 ani, în special la femei cu vârste cuprinse între 50-59 de ani, în cazuri de artrită reumatoidă. Manifestările întâlnite au fost: osteoporoza, osteopenie, valori crescute ale tensiunii arteriale, reflux gastroesofagian, depresii(22). În cazul administrării de Etanercept cu o durată cuprinsă între 1-6 luni au fost de asemenea raportări ale scăderii de 25 hidroxivitamina D, în rândul pacientelor cu artrită reumatoidă, aflate sub terapie cu Metotrexat (23).

Importanța obiectivării și realizării unei strategii terapeutice a deficitului de 25 (OH) vitamina D are la bază motive multiple: riscul crescut de osteoporoză (7), diabet zaharat, sindrom metabolic și mortalitatea cardiovasculară, cu atât mai mult cu cât psoriazisul este frecvent asociat cu comorbidități cardiometabolice și cu o creștere a mortalității cardiovasculare(8,9).

De asemenea, de mare interes reprezintă stabilirea evoluției nivelului seric de 25(OH) vitamina D în relație cu terapia sistemică pentru psoriazis vulgar, având în vedere implicațiile multiple ale nivelului de 25 (OH) vitamina D în patogenia psoriazisului, atât în procesul de keratinizare cât

și cel imunologic al celulelor dendritice și al limfocitelor T, aspecte de etiopatogenie abordate deja în multiple studii clinice.

Există un deficit de informații privind relațiile între nivelul seric de 25 (OH) vitamina D în formele moderat-severe de psoriazis în care se administrează terapie biologică fiind necesare așadar efectuarea de studii suplimentare. Provocarea realizării acestora este cu atât mai mare având în vedere raportările de apariție a leziunilor de tip psoriazform la pacienții aflați sub terapie cu antiTNF alfa. Etiologia acestui efect advers rar este încă neelucidată și tratamentul este unul dificil. Astfel prima raportare al unui caz de psoriazis vulgar indus de adalimumab a fost raportat la o pacientă cu artrită reumatoidă și cu deficit de 25(OH) vitamina D remis însă în urma tratamentului cu doze înalte de 25(OH) vitamina D. Acest caz aduce în atenție multiple întrebări asupra rolului vitaminei D în tratamentul unor astfel de efecte adverse(24).

Datele obținute vor fi analizate statistic cu programe specializate și vor fi comunicate în cadrul sesiunilor științifice organizate de către Societatea Română de Dermatologie, manifestări de profil internațional cât și în publicații cu factor de impact semnificativ.

1. Brumbaugh PF, Haussler DH, Bressler R, Haussler MR. Radioreceptor assay for $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃. *Science* :183:. 1974. 183(4129):1089–1091
2. 1,25-Dihydroxyvitamin D. Available at <http://www.aruplab.com/guides/ug/tests/0080385.jsp>. Accessed: 03/26/2012.
3. Paul Lips. Relative Value of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D Measurements. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007. 22(11):1668-71
4. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G *et al*. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R216.
5. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55:96–108.
6. Van de Kerkhof PC. An update on vitamin D₃ analogues in the treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998; 11:2–10.
7. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G *et al*. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R216.
8. Lips P, Bouillon R, van Schoor NM *et al*. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73:277–85.
9. Devaraj S, Jialal G, Cook T *et al*. Low vitamin D levels in Northern American adults with the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2011; 43:72–4.
10. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H *et al*. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168:1340–9.
11. Tang L, Yu Y, Chen J *et al*. The inhibitory effect of VitD₃ on proliferation of keratinocyte cell line HACAT is mediated by down-regulation of CXCR2 expression. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:416–19.

12. Lehmann B. Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin – facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol* 2009; 18:97–108.
13. Perez A, Raab R, Chen TC *et al.* Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 134:1070–8.
14. Thivolet J, Martin-Bourret V. Treatment of psoriasis by oral calcitriol. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121:252
15. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (Suppl.):1689S–96S.
16. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E *et al.* Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011; 164:1078–82.
17. Thorp WA, Goldner W, Meza J, Poole JA. Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:413.
18. Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:937–41.
19. Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review. *SeminArthritis Rheum* 2011; 40:512–31.
20. Van den Bergh JP, Bours SP, van Geel TA, Geusens PP. Optimal use of vitamin D when treating osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2011; 9:36–42.
21. Nawaf Al-Mutairi, Bayoumi EL Eassa I, Vasanthy Nair. Measurement of vitamin D and cathelicidin (LL-37) levels in patients of psoriasis with co-morbidities. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology* 2013 ; 79: 493
22. <http://www.ehealthme.com/ds/humira/vitamin+d+deficiency>
23. <http://www.ehealthme.com/ds/enbrel/vitamin+d+deficiency>
24. Gláucio Ricardo Werner de Castro *et al.* Resolution of adalimumab-induced psoriasis after vitamin D deficiency treatment. *Rheumatology International* 2012; 1313-1316

PLAN DE REALIZARE AL PROIECTULUI

	ACTIVITĂȚI	BUGET (FĂRĂ TVA)	TVA
ETAPA I	<p>Documentarea asupra datelor actuale din literatură asupra nivelului seric de 25 (OH) vitamina D și terapia biologică la pacienții cu psoriazis.</p> <p>Examinarea periodică a pacienților diagnosticați cu forme moderat severe de psoriazis vulgar aflați sub terapie biologică.</p> <p>Crearea unei fișe individuale clinic-terapeutice</p> <p>Examen de laborator:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ biopsii cutanate ➤ prelevare de sânge în vederea determinării parametrilor studiați 	<p>- finanțare din resurse proprii</p> <p>- finanțare din resurse proprii</p> <p style="text-align: center;">320 Eur</p>	64 Eur
ETAPA II	Analiză statistică a rezultatelor obținute și realizarea de corelații între nivelul seric de 25 (OH) vitamina D, calciul total și severitatea bolii (PASI, DLQI), a indicelui de masă corporală, date demografice, comorbidități și terapia biologică	1500 Eur	300 Eur
ETAPA III	Finalizarea proiectului și transmiterea și diseminarea rezultatelor	1500 Eur	300 Eur

Buget: 3984 Eur cu TVA

Mențiune: În cazul în care proiectul de cercetare va fi declarat câștigător și va fi finanțat de către Societatea Română de Dermatologie el se va derula prin Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T Popa Iași în urma semnării contractelor de finanțare cu susnumita instituție. Costurile suplimentare derulării proiectului revin în exclusivitate directorului de proiect.

Proiectul va respecta normele deontologice ale cercetării în vigoare.

Echipa de cercetare va respecta principiile morale și procedurile destinate respectării acestora, reunite în Codul de etică și deontologie profesională al personalului de cercetare-dezvoltare, elaborat de autoritatea de stat pentru cercetare-dezvoltare, conform legii 206/27.05.2004 publicată în MONITORUL OFICIAL NR. 505 din 4 iunie 2004.

Directorul de proiect va verifica cunoașterea, de către toți membrii echipei de cercetare, a normelor de deontologie profesională și a celor care reglementează organizarea și funcționarea corpului profesional. Cercetările experimentale, urmărind prevenirea și reducerea la minimum a stresului și suferinței pacienților, sunt efectuate pe baza unor protocoale detaliate, consemnate ca atare în documentele proiectului.



Necesar:

- Kituri pentru determinarea : 25 (OH) vitamina D, Calciu
- Tehnică de calcul , licențe programe calculator, consumabile

Oferim:

- Baza materiala a Disciplina Dermatologie - Venerologie UMF „Grigore T Popa” Iași și Clinicii Dermatologice Spital Sf Spiridon Iași
- Echipă formată din medici, asistente medicale
- Lotul de pacienți

Modul de valorificare/diseminare a rezultatelor cercetării (publicarea de articole, participarea la conferințe).

Rezultatele cercetarilor obtinute prin realizarea proiectului propus vor fi valorificate prin:

- Elaborarea de lucrari stiintifice, din care cel puțin 1 sa fie publicate in reviste cotate ISI si 3 sustinute la conferinte internationale cu evidentierea finantarii de catre SRD;
- Diseminarea pe scara larga a informatiilor prin prezentarea rezultatelor obtinute la manifestari stiintifice si simpozioane organizate in domenii medicale de interes;
- Posibilitatea continuarii cercetarilor in domeniu prin elaborarea de noi teme pentru elaborarea unor teze de doctorat;
- Publicatiile membrilor echipei, sunt dovada continuitatii in domeniul diseminarii corecte si competente a informatiei.

DIRECTOR DE PROIECT**ȘEF LUCRĂRI DR. DAN VÂȚĂ**

Șef lucrări la Disciplina Dermatologie-Venerologie, Departament Medicale II, Facultatea de Medicina, UMF “Grigore T. Popa” Iași

Medic primar dermatologie și venerologie, Clinica Dermatologică

Spitalul Clinic Județean de Urgențe Sf. Spiridon Iași

✉ dan.vata@umfiasi.ro ☎ 0741084264

Alte diplome:

Doctor în Medicină (confirmat prin Ordinul MECTS nr 5743/12.09.2012, seria H0015632)

Etica cercetării în România (79/18.12.2009 seria H 0005409)

Lista publicațiilor include:

- **28 articole** în extenso publicate în reviste cu comitet de peer-review, cu factor de impact ISI sau indexate BDI
- **8 ISI** (8 publicate din care 4 ca autor principal – prim, ultim sau corespondent)
 1. L.G. Solovăstru, A. Stîncanu, A. De Ascentiis, G. Cappare, P. Mattana, **D. Vâță**
Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and α -bisabolol in the topic treatment of chronic venous leg ulcers.
Advances in Skin and Wound Care (**cotata ISI de catre Thomson Scientific**) ISSN 1527-7941
2015 Sep;28(9):406-9. doi: 10.1097/01.ASW.0000470155.29821.ed Impact Factor: 1.5

2. Laura Gheucă Solovăstru, **Dan Vâță**, Delia Ciobanu, Laura Stătescu, Maria Rotaru
The importance of histopathology findings in lymphomatoid papulosis
ROMANIAN JOURNAL of MORPHOLOGY and EMBRYOLOGY 2014 vol. 55(4):1527–1530 (**cotata ISI de catre Thomson Scientific**)
Corresponding author Dan Vâță
I.F.=0.723
<http://www.rjme.ro/RJME/resources/files/55041415271530.pdf>
 3. Laura Gheucă Solovăstru, **Dan Vâță**, Laura Stătescu, Maria Magdalena Constantin, Elena Andrese
Skin Cancer between myth and reality, yet ethically constrained
Revista Română de Bioetică vol 12 nr. 2, aprilie – iunie 2014, 47-52 (**cotata ISI de catre Thomson Scientific**)
Corresponding author Dan Vâță
IF=1.17
<http://www.bioetica.ro/index.php/anhiva-bioetica/article/view/850>
 4. Laura Gheucă Solovăstru, George Sorin Țiplica, Diana Diaconu, Adelina Hărăț Batog, **Dan Vâță**, Beatrice Ioan
Premize etice în dermatologie. Dermatoetica.
Revista Română de Bioetică vol 8 nr. 3, iulie sept 2010 ISSN 1583-5170 (**cotata ISI de catre Thomson Scientific**)
IF=0.471
<http://www.bioetica.ro/index.php/anhiva-bioetica/article/download/180/288>.
 5. Laura Gheucă Solovăstru, Diana Diaconu, Adelina Hărăț-Batog, **Dan Vâță**, Beatrice Ioan.
Consideratii etice in psoriazis
Revista Romana de Bioetica, vol.6, nr. 3, septembrie 2008. 64-74 (**indexata ISI de catre Thomson Scientific**)
<http://bioetica.ro/index.php/anhiva-bioetica/article/viewFile/86/102>.
 6. Laura Gheuca Solovastru, Diana Diaconu, **Dan Vâță**, Beatrice Ioan
Infectiile transmise sexual – strict confidential sau problema de sanatate publica?
Revista Romana de Bioetica, vol.6, nr. 2, aprilie 2008. 114-128 (**indexata ISI de catre Thomson Scientific**)
<http://www.bioetica.ro/index.php/anhiva-bioetica/article/download/77/84>.
 7. Laura Gheuca Solovastru, **D. Vâță**, Diana Diaconu, Adelina Batog
Alternative terapeutice în anomaliile secreției de sebum
Studii și comunicări, Științele Naturii, Satu Mare VIII, 2007:75-80
(revista "Studii și Comunicări, Seria Științele Naturii, ISSN 1582-201X, Satu Mare" figurează pe site-ul
<<http://science.thomsonreuters.com/cgi-bin/jrnlst/jlresults.cgi?PC=B7&Alpha=S>>, pag. 21-30)
(indexata ISI de catre Thomson Scientific in 2007)
<http://ip-science.thomsonreuters.com/cgi-bin/jrnlst/jlresults.cgi>
 8. Laura Gheuca Solovastru, **D. Vâță**, Diana Diaconu, Adelina Batog
Anomalii de culoare și de structură ale firului de păr
Studii și comunicări, Științele Naturii, Satu Mare VIII 2007:80-86
(revista "Studii și Comunicări, Seria Științele Naturii, ISSN 1582-201X, Satu Mare" figurează pe site-ul
<<http://science.thomsonreuters.com/cgi-bin/jrnlst/jlresults.cgi?PC=B7&Alpha=S>>, pag. 21-30)
(indexata ISI de catre Thomson Scientific in 2007)
<http://ip-science.thomsonreuters.com/cgi-bin/jrnlst/jlresults.cgi>
- **21 BDI** (21 publicate din care 12 ca autor principal prim, ultim sau corespondent)
 - **26 abstracte** prezentate la conferințe internaționale (din care 11 ca autor principal - prim/ultim autor)
 - coautor la 2 cărți în edituri naționale, 1 capitol editură internațională de prestigiu și 1 capitol în editura UMF Gr.T.Popa Iași
 - "Clinical diagnosis in dermatology"
Laura Gheucă Solovăstru (editor), Elena Andrese, **Dan Vâță**, Laura Stătescu, Alina Stîncanu
Editura Gr. T. Popa Iași 2014
ISBN 978-606-544-273-3
 - autor capitol Capitolul XVI Tehnici de comunicare în abordarea integrativă a bolnavului cu patologie neuro-tumorală pg 370-376
Beatrice Gabriela Ioan, Laura Gheucă Solovăstru, Marius Neagu, **Dan Vâță**, Biaca Hanganu
în cartea "Modul integrativ pentru studiul creierului"
Editura Gr. T. Popa Iași 2015
ISBN 978-606-544-326-6

- Coautor capitol Sexually Transmitted Diseases pg 379-385
 Laura Gheuca Solovăstru, **Dan Vâță**, Diana Diaconu
 In "Mental health Practitioner's Guide to HIV/AIDS"
 Editor Sana Loue
 Springer New York Heidelberg Dordrecht London 2013
 ISBN 978-1-4614-5283-6
 Library of Congress Control Number: 2012953263
<http://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-4614-5283-6>

- "Clasic și modern în psoriazis"
 Laura Gheucă Solovăstru, Diana Diaconu, **D. Vâță**, Adelina Hărăț Batog,
 Editura Junimea Iași , 2008
 ISBN 978-973-37-1310-4.

Study coordinator și subinvestigator în:

- 2013-prezent Studiu EGALITY GP15-302
 Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis
- 2012 Studiul epidemiologic ALIGN – Abbott
- 2010- 2012 Protocol AC-058A201
 Actelion ACT 128800 Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis
- 2010- 2012 CF101-202PS
 A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of the Efficacy and Safety of Daily CF101 Administered Orally in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis
- 2006-2007 Protocol 0881A6/318/EU
 A multicenter, Parallel, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety And Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis

Dr. DAN VĂȚĂ
 medic primar
 dermatovenerologie
 C.C.M. B 35681

Semnătură



Data

19 V 2016