

**Investește în oameni !**

FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Programul Operațional Capital Uman

Axa prioritară: **Incluziunea socială și combaterea sărăciei**

Domeniul major de intervenție: **Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical**

Titlul proiectului: **“Sănătatea pe primul plan – pregătirea profesioniștilor din sistemul medical în județul Dâmbovița”**

Beneficiar: **SPITALUL JUDEȚEAN DE URGENȚĂ**

Numărul de identificare al contractului: **POCU/91/4/8/109746**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

# PSORIAZIS

## GHID ACTUALIZAT DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

**COORDONATORI:**

**Dr. Alin Nicolescu**

**Prof. Dr. Călin Giurcăneanu**

**Prof. Dr. Maria Rotaru**

**Șef lucrări Dr. Maria Magdalena Constantin**



**Spitalul Județean  
de Urgență Târgoviște**



**Editura  
CURTEA VECHÉ  
București  
2019**





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

# PSORIAZIS

## GHID ACTUALIZAT DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

### COORDONATORI:

**Dr. Alin Nicolescu**

**Prof. Dr. Călin Giurcăneanu**

**Prof. Dr. Maria Rotaru**

**Șef lucrări Dr. Maria Magdalena Constantin**

#### **Investește în oameni !**

FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Programul Operațional Capital Uman

Axa prioritară: **Incluziunea socială și combaterea sărăciei**

Domeniul major de intervenție: **Îmbunătățirea nivelului de competențe**

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: **“Sănătatea pe primul plan – pregătirea profesioniștilor din sistemul medical în județul Dâmbovița”**

Beneficiar: **SPITALUL JUDEȚEAN DE URGENȚĂ**

Numărul de identificare al contractului: *POCU/91/4/8/109746*



**Spitalul Judetean  
de Urgenta Targoviste**



**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**

**Psoriazis : ghid actualizat de diagnostic și tratament /**

coord.: dr. Alin Nicolescu, prof. dr. Maria Rotaru, prof. dr. Călin  
Giurcăneanu, șef lucrari dr. Maria Magdalena Constantin. -  
București : Curtea Veche, 2019

Conține bibliografie

ISBN 978-606-792-034-5

I. Nicolescu, Alin (coord.)

II. Rotaru, Maria (coord.)

III. Giurcăneanu, Călin (coord.) III. Constantin, Maria Magdalena  
(coord.)

# **PSORIAZIS**

**GHID ACTUALIZAT DE DIAGNOSTIC  
ȘI TRATAMENT**

**București  
2019**

**Autori:**

**Prof. Univ.Dr. Maria Rotaru**

Universitatea „Lucian Blaga”, Facultatea de Medicină  
Clinica Dermatovenerologie  
Spitalul Clinic Județean de Urgență  
Sibiu

**Conf. Dr. Cătălin Mihai Popescu**

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”  
Clinica I Dermatologie  
Spitalul Clinic Colentina  
București

**Dr. Mădălina Andreiaș**

Medic specialist dermatovenerologie  
Spitalul Județean de Urgență „Sf. Pantelimon”  
Focșani

**Dr. Irinel Nedelcu**

Medic primar dermatovenerologie  
Doctor în științe medicale  
Clinica II Dermatologie  
Spitalul Clinic Colentina  
București

**Dr. Anca Răducan**

Medic specialist dermatologie  
Doctor în științe medicale  
Clinica Dr. Anca Răducan  
Constanța

# Cuprins

<b>Definiție</b> .....	9
Prof. Univ. Dr. Maria Rotaru	
<b>Epidemiologie</b> .....	9
Prof. Univ. Dr. Maria Rotaru	
<b>Etiopatogenie</b> .....	10
Prof. Univ. Dr. Maria Rotaru	
<b>Forme clinice ale psoriazisului</b> .....	11
Dr. Anca Răducan	
<b>Psoriazisul din zone speciale</b> .....	14
Dr. Anca Răducan	
<b>Examen histopatologic</b> .....	16
Dr. Mădălina Andreiaș	
<b>Comorbidități și boli asociate în psoriazis</b> .....	17
Prof. Univ. Dr. Maria Rotaru	
<b>Aprecierea severității bolii psoriazice</b> .....	21
Dr. Anca Răducan	
Anexa 1. PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (PASI) ....	23
Anexa 2. DLQI – Dermatological Life Quality Index .....	25
Anexa 3. NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index .....	27
Anexa 4. Evaluarea severității psoriazisului scalpului .....	28
Anexa 5. Evaluarea severității psoriazisului palmoplantar: PPPASI, PPSI, PGA .....	29
<b>Tratamentul în psoriazis</b> .....	30
Dr. Mădălina Andreiaș, Conf. Univ. Dr. Cătălin Popescu, Dr. Irinel Nedelcu	
<b>I. Terapia topică în psoriazisul vulgar în plăci și placarde</b> .....	30
Dr. Mădălina Andreiaș	
Dermatocorticosteroidii .....	31

Derivații vit. D3 (calcipotriol, tacalcitol) .....	33
Inhibitori de calcineurină .....	33
Retinoizi topici .....	35
Antralin (ditanol, cignolin) .....	35
Gudron de cărbune .....	36
Keratolitice (acid salicilic, ureea) .....	36
Emoliente .....	37
Combinatii terapeutice topice, Injecțiile intralezionale cu corticosteroizi	37
<b>II. Fototerapia</b> .....	38
Dr. Mădălina Andreiaș	
<b>III. Tratamentul sistemic convențional</b> .....	43
Conf. Univ. Dr. Cătălin Popescu	
1. Metotrexat .....	43
2. Ciclosporină .....	48
3. Acitretin .....	51
4. Apremilast .....	53
<b>IV. Terapia biologică în psoriazisul vulgar în plăci și placarde moderat și sever</b> .....	55
Dr. Irinel Nedelcu	
<b>Bibliografie</b> .....	75

## **Abrevieri**

ADA - adalimumab

APs - artrită psoriazică

ASLO - anticorpi antistreptolizină O

BSA - body surface area

CV - cardiovascular

DLQI - dermatology life quality index

HDL-C - high density lipoprotein

IFN - interferon

IMC - indice de masă corporală

KGF - factorul de creștere al keratinocitelor

LDL-C - low density lipoprotein

MED - minimal erythema dose

NAPSI - nail psoriasis severity index

PASI - psoriasis area severity index

PGA - physician's global assessment

PPSI - palmoplantar severity index

PPPASI - palmoplantar pustulosis area and severity index

PUVA - Psoralen and ultraviolet A

TNF $\alpha$  - factorul de necroză tumoral

UVB - ultraviolet B

VEGF - factorul de creștere vascular endotelial





## Definiție

Psoriazisul vulgar este o dermatoză comună, cu impact major asupra sistemului medical.[1]

Psoriazisul reprezintă o afecțiune cronică inflamatorie cu predispoziție genetică, declanșată de factori de mediu (traumatisme, infecții, medicamente), caracterizată prin erupție constituită din papule și plăci eritemato-scuamoase, pustule sau eritrodermie.

Cel mai frecvent sunt afectate următoarele zone: scalp, coate, genunchi, mâini, picioare, trunchi și unghii. La aproximativ 10-25% dintre pacienți se poate dezvolta artropatia psoriazică. Pacienții cu psoriazis vulgar comportă un risc crescut de asociere a sindromului metabolic și a bolilor cardiovasculare.[2][3][4][5]

Psoriazisul se asociază frecvent și cu artrita psoriazică, boală inflamatorie intestinală sau cu diabetul, cu impact asupra morbidității și mortalității, în special la pacienții cu forme severe de psoriazis și evoluție pe termen lung a bolii.[6]

În plus, pacienții cu psoriazis prezintă un risc crescut de stres psihosocial și afectare psihică (depresie, anxietate, ideeație suicidară).[7][8]

Studiile actuale susțin necesitatea evaluării stresului psihosocial încă de la debutul bolii și elaborarea unui plan de suport specializat. Stresul este o consecință a afecțiunii cutanate, dar este totodată incriminat în exacerbaria psoriazisului, iar reactivitatea individuală la stres afectează aderența la tratament și răspunsul terapeutic. [9][10][11][12]

## Epidemiologie

Prevalența psoriazisului vulgar variază între 0,1-3% din populația generală; debutul bolii poate fi la orice vârstă, ambele sexe fiind afectate în mod egal.

Cel mai frecvent boala debutează între 15 – 30 ani, rar înainte de 10 ani (sub 10% cazuri), iar vârful de incidență este bimodal, între 20-30 ani și 50-60 ani.[2][3][4]

## Etiopatogenie

Psoriazisul este o afecțiune cu patologie multifactorială cu componentă genetică, de mediu, dar și imunologică. Psoriazisul vulgar este o dermatoză inflamatorie cronică, caracterizată prin alterarea creșterii epidermice și a diferențierii, precum și prin multiple anomalii la nivel biochimic, imunologic și vascular.

Un rol important în patogenia psoriazisului îl au celulele T, keratinocitele, celulele Langerhans, macrofagele, neutrofilele, celulele natural killer, o multitudine de citokine de tip Th1, factori de creștere precum factorul de creștere vascular endotelial (VEGF) sau factorul de creștere al keratinocitelor (KGF) și altele. La momentul apariției bolii, cât și mai târziu, în exacerbări, anumite celule dendritice din derm și epiderm sunt activate și produc substanțe de tipul TNF $\alpha$  și IL-23 ce ajută la dezvoltarea unor subclase ale celulelor T (celulele tip Th1 sau Th17) ce migrează și proliferază la nivel cutanat.

În urma activării celulelor T, acestea eliberează o multitudine de mediatori ce duc la hiperproliferarea keratinocitelor, fenomen ce stă la baza apariției și întreținerii leziunilor specifice din psoriazis.

Pe lângă hiperkeratoza de la nivelul epidermului, modificările de la nivelul dermului, a infiltratului limfocitar, în psoriazis, histopatologic, se observă un influx marcat de neutrofile, ce pot forma abcese sterile în epiderm, cu numele de microabcese Munro.[13][14][15]

Predispoziția genetică este de o importanță deosebită în psoriazis, apariția de cazuri familiale fiind raportată pentru un procent de 35-90% dintre pacienți. Dacă ambii părinți au psoriazis vulgar, riscul copilului de a dezvolta psoriazis este de 40%, dacă un părinte are psoriazis, riscul este de aprox 14%, iar dacă un frate are psoriazis riscul este de 6%.[3][4] S-au identificat un număr de gene susceptibile (PSORS 1-9), ce contribuie la predispoziția genetică a bolii, dintre care cea mai importantă, ce se întâlnește la 30-50% dintre pacienți, fiind la nivelul cromozomului 6p21, respectiv gena PSORS 1.

De asemenea au mai fost asociate psoriazisului numeroase polimorfisme ale genelor ce codifică TNF $\alpha$ , IL-12/23 sau receptorul IL-23.[5][13]

Cel mai important antigen cu care este asociat psoriazisul este antigenul HLA- Cw6. Pacienții ce prezintă acest antigen sunt încadrați cu psoriazis de tip I, familial, cu apariție la vârste tinere, sub 40 ani, la aceștia se observă mai frecvent asociate stresul, obezitatea sau faringita streptococică și prezintă afectare predominant a membrelor superioare, inferioare și a trunchiului, cu fenomenul Koebner prezent cel mai adesea.[16]

Psoriazisul tip II, sporadic, cu antigenul HLA-Cw6 negativ și fără istoric familial pozitiv, apare în decada 5-6 de viață.[15]

Studiile medicale au evidențiat influența clară asupra evoluției psoriazisului a unor factori trigger sau cu rol de agravare a bolii (Tabel 1). [3][4][5]

**Tabel 1.** Factori declanșatori sau agravanți în psoriazis

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Traumatisme (fenomen Koebner – răspuns izomorfic)</li><li>• Infecții (frecvent streptococice)</li><li>• Factori endocrini (sarcină, hiperparatiroidism)</li><li>• Psihogeni (stres)</li><li>• Radiații UV (10% pacienți – agravarea leziunilor după expunerea la UV)</li><li>• Stil de viață (alcool, fumat, obezitate)</li><li>• Medicamente (betablocante, antimalarice, săruri de litiu, IFN, corticoterapie sistemică)</li><li>• HIV/SIDA</li></ul> |
|---|

## Forme clinice ale psoriazisului

Leziunea clasică din psoriazis constă într-o placă bine delimitată, elevată, eritematoasă, acoperită de scuame albe-sidefii, groase, cu detașare ușoară. Leziunile variază ca dimensiuni (papule, plăci confluate) și formă (rotunde, ovalare, cu contur policiclic), prezintă adesea caracter simetric, și pot fi însoțite de prurit (discret, moderat, sever).[3][4][5]

Cea mai frecventă formă clinică de psoriazis este cea de **psoriazis cronic în plăci (psoriazis vulgar în plăci)**, fiind prezentă la 80-90% dintre

pacienți.[2] Plăcile eritemato-scuamoase au distribuție simetrică și localizare electivă pe suprafețe extensoare (coate, genunchi), scalp, lombo-sacral inferior, fesier, genital, respectând de obicei zona feței.

Alte forme de psoriazis includ:

- Psoriazis gutat
- Psoriazis inversat (flexural)
- Psoriazis pustulos
- Psoriazis eritrodermic
- Psoriazis palmoplantar

**Psoriazisul gutat (eruptiv)** apare mai frecvent la adulții tineri și implică o erupție constituită din numeroase papule eritemato-scuamoase, cu aspect în picătură, dimensiuni 2- 6 mm, cu distribuție pe trunchiul superior și extremitățile proximale. Forma gutată se asociază cu debut timpuriu, HLA-Cw6 pozitiv și infecție streptococică amigdaliană (peste 50% dintre pacienți având titru ASLO crescut).

De asemenea, pacienții cu psoriazis cronic stabil pot dezvolta leziuni gutate, cu sau fără agravarea leziunilor existente. [17]

**Psoriazisul în plăci mici** este clinic similar cu forma gutată, însă debutul este la o vârstă mai înaintată, are caracter cronic, iar leziunile au dimensiuni mai mari, de 1-2 cm.

**Psoriazisul inversat (flexural)** este localizat la nivelul plicilor (axile, genito-crural, gât), particularitățile clinice fiind placa eritematoasă net delimitată, lucioasă, cu scuame minime sau absente, și agravare datorată transpirației.

**Psoriazisul genital** este considerat o formă particulară de psoriazis inversat, care afectează calitatea vieții pacienților și sănătatea sexuală.[18]

Forma generalizată, cu denumirea de **psoriazis eritrodermic**, cu o prevalență de 1-2,25% din cazurile de psoriazis și predominanță masculină, afectează toate regiunile corpului (peste 75% BSA), inclusiv față, și se caracterizează prin eritem, edem, descuamare difuză, prurit intens. Tegumentele sunt infiltrate, uneori exudative; se asociază modificări unghiale severe, alopecie difuză, limfadenopatie, hipotermie, frisoane, piele

hipohidrotică, edeme ale extremităților inferioare. Eritrodermia psoriazică comportă risc crescut de hipoproteinemie, anemie feriprivă, hipertermie, insuficiență cardiacă, renală și hepatică.

Psoriazisul eritrodermic poate apărea ca urmare a extinderii și agravării formei de psoriazis cronic în plăci, „de novo” (rar), ca primă manifestare de psoriazis, sau ca eritrodermie generalizată, cu debut brusc, ca reacție la tratamente tip UVB, topice (cignolin). [3][4][19]

**Psoriazisul pustulos** se caracterizează prin apariția de pustule pe suprafața leziunilor și se clasifică în formele generalizată, anulară, exantematică și localizată (Tabel 2).

**Tabel 2.** Forme clinice de psoriazis pustulos

<p><b>Psoriazis pustulos</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Psoriazis pustulos generalizat – von Zumbusch</li><li>2. Psoriazis pustulos anular</li><li>3. Psoriazis pustulos exantematic</li><li>4. Psoriazis pustulos localizat:<ol style="list-style-type: none"><li>a. Psoriazis pustulos palmoplantar</li><li>b. Acrodermatita continuă Hallopeau</li></ol></li></ol>
---

La copii, psoriazisul pustulos poate fi complicat cu leziuni litice osoase sterile, ca manifestare a sindromului SAPHO (sinovită, acnee, pustuloză, hiperostoză, osteită).[3][4]

**Psoriazisul pustulos acut generalizat, von Zumbusch**, reprezintă varianta acută de psoriazis, fiind de obicei precedat de alte forme. Debutul este brusc, cu febră și erupție generalizată cu pustule sterile diseminate pe trunchi, extremități, palme, plante și patul unghial, pe un tegument intens eritematos. Leziunile inițiale devin rapid confluențe, iar evoluția este în valuri, către eritrodermie.

Printre factorii declanșatori se numără sarcina, hipocalcemia, infecții, tratamente topice (prin fenomenul Koebner) sau retragerea corticoterapiei. Această formă de psoriazis este dificil de tratat și necesită terapie potentă, cu răspuns rapid, pentru a evita complicațiile cu risc vital.[20][21]

**Impetigo herpetiform** reprezintă o formă de psoriazis pustulos extins care apare în sarcină, cel mai frecvent în trimestrul III, inițial cu leziuni simetrice și confluențe în zone de pliuri. Ulterior pustulele se extind, având tendință la generalizare și pot afecta limba, cavitatea orală sau esofagul. Boala persistă până la naștere și uneori chiar și după, și poate recidiva în contextul unei alte sarcini.[22][23]

**Psoriazisul pustulos exantematic** debutează după o infecție virală, cu pustule extinse și psoriazis în plăci generalizat, însă fără simptome constituționale și fără tendință la recurență.[4]

**Psoriazisul pustulos anular (subacut)** este o formă rară de psoriazis pustulos, cu caracter cronic ondulant și prognostic bun, în care leziunile au un aspect anular sau circinat și apar la debutul psoriazisului pustulos. Pe circumferința leziunilor eritematoase cu contur policiclic se dezvoltă mici pustule sterile și descumare discretă.[24]

**Acrodermatita continuă Hallopeau** apare la nivelul vârfurilor degetelor de la mâini și picioare, mai frecvent la vârstnici și femei, fiind declanșată de traumatisme, stres, fumat și infecții. Debutează la nivelul falangelor distale cu tegumente roșii, scuamoase, acoperite de pustule sterile dureroase. În timp poate afecta repliul unghial, ducând la distrofie unghială și pierderea unghiei, sau osteoliza falangei distale.[3][4][5]

## **Psoriazisul din zone speciale**

### **Psoriazisul scalpului**

Majoritatea pacienților cu psoriazis prezintă la un moment dat leziuni la nivelul scalpului, ca unică localizare sau concomitent cu altă formă de psoriazis. Psoriazisul scalpului se caracterizează prin plăci eritematoase, groase, acoperite de scuame albe-sidefii, delimitate de linia frunții sau care se extind pe frunte, urechi și gât. Aspectul leziunilor, pruritul intens asociat și descumarea cronică impresionantă afectează calitatea vieții acestor pacienți, fiind o sursă de stres psihosocial. Îndepărtarea scuamelor și gratajul cronic pot determina alopecie secundară și reversibilă sub tratament. [18][25][26]

### **Psoriazisul feței**

Alte forme de psoriazis includ psoriazisul feței, zonă cu impact psihosocial major. Afectarea feței apare la aproximativ 20% din pacienți, în special la cei cu forme severe de psoriazis, cu evoluție îndelungată și istoric familial pozitiv. Cele mai frecvente localizări la nivelul feței sunt fruntea, regiunea periauriculară, urechile și obrazii.

Psoriazisul facial include 3 forme clinice: sebopsoriazis, psoriazisul interliniei păroase a scalpului și psoriazis al feței.[18]

### **Psoriazisul palmoplantar**

Deși psoriazisul palmoplantar afectează mai puțin de 5% din BSA, impactul psihosocial al bolii asupra pacienților este major, datorită localizării elective și impotenței funcționale asociate, de aceea această manifestare este considerată o formă de psoriazis sever. Cele două varietăți de psoriazis palmoplantar, hiperkeratozic și pustulos, sunt adesea dificil de delimitat în practică, deoarece leziunile pot coexista.

### **Psoriazisul palmoplantar hiperkeratozic**

Psoriazisul palmoplantar hiperkeratozic se referă la plăcile eritemato-scuamoase, bine delimitate, cu hiperkeratoză marcată și fisuri, însă fără pustule.

### **Psoriazisul pustulos palmoplantar**

Constituie o formă de psoriazis pustulos localizat și se manifestă în forma cronică sau acută, cu pustule sterile dispuse pe un fond intens eritematos, cu puncte galben-brune, cu distribuție la nivelul eminentelor tenare și hipotenare, pe partea medială a plantei și pe călcâie, respectând degetele. [18][27][28][29][30]

Atât psoriazisul palmoplantar cât și pustuloza palmoplantară sunt forme clinice refractare la tratament și sunt descrise ca fiind o provocare terapeutică. [29][30]

### **Psoriazisul unghial**

Afectarea unghială în psoriazis apare la 10-78% dintre pacienți, cel mai des implicate fiind unghiile de la mâini și se asociază frecvent cu artropatia psoriazică, psoriazis al scalpului și inversat (interfesier).[31][32]



La copii psoriazisul unghial este foarte rar întâlnit, fiind manifestat ca sindromul celor 20 unghii distrofice [28]. Peste 50% dintre pacienții cu psoriazis unghial au dureri și impotență funcțională. [31]

Psoriazisul unghial poate afecta atât matricea cât și patul unghial, sau ambele, cu o varietate de manifestări (Tabel 3). [32]

Diagnosticul se stabilește pe criterii clinice, dar adesea este completat de examen micologic, cultură fungii și examen bacteriologic, iar în cazuri rare, examen histopatologic.

**Tabel 3.** Forme clinice de psoriazis unghial

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Psoriazis al matricei unghiale<ul style="list-style-type: none"><li>• Pitting</li><li>• Trachionichie</li><li>• Leuconichie</li><li>• Liniile transversale Beau</li><li>• Lunula roșie</li></ul></li><li>2. Psoriazis al patului unghial<ul style="list-style-type: none"><li>• Onicoliză</li><li>• Hiperkeratoză subunghială</li><li>• Discolorații în „pată de ulei” sau „pată somon”</li><li>• Hemoragii punctiforme</li></ul></li><li>3. Paronichie</li><li>4. Acropustuloză</li></ol> |
|---|

### **Alte forme de psoriazis**

**Psoriazisul de scutec** afectează sugari între 3-6 luni și se manifestă pe zonele acoperite de scutec cu arii de eritem bine delimitat, urmate în câteva zile de apariția de mici papule eritemato-scuamoase pe trunchi și membre.

**Psoriazisul liniar** este foarte rar întâlnit și apare pe membre sau limitat la un dermatom pe trunchi, sub forma unei plăci eritemato-scuamoase cu caracter liniar. [3][4][5]

### **Examen histopatologic**

Pentru confirmarea diagnosticului de psoriazis este necesară prelevarea unei biopsii din marginea leziunii. La examenul histopatologic psoriazisul vulgar se remarcă prin epiderm îngroșat cu hiperparakeratoză și microabcese

Munro cu neutrofile, semn patognomonic, agranuloză și acantoză cu creste interpapilare regulat alungite și măciucate. Papilele dermice sunt înalte și conțin capilare dilatate.

Forma clinică de psoriazis eritrodermic prezintă caracteristici histopatologice similare cu eczema (zone de spongioză), dar și din psoriazis (microabcesele Munro).

În ceea ce privește psoriazisul pustulos, stratul malpighian suprapapilar este foarte subțiat, iar la acest nivel se observă neutrofile ce formează micropustule spongiforme Kogoj.

Edemul papilar și epidermic intens determină spongioză, iar stratul cornos devine parakeratozic, cu pustule subcornose.[22]

### **Comorbidități și boli asociate în psoriazis**

Evaluarea comorbidităților în psoriazis este importantă pentru stabilirea diagnosticului și tratarea acestora, dar și în prevenirea progresiei psoriazisului spre stadii mai avansate. În stabilirea unei conduite terapeutice corecte trebuie luate în calcul atât efectul tratamentului comorbidităților asociate asupra psoriazisului, influența tratamentului pentru psoriazis asupra patologiilor asociate, cât și interacțiunile între medicația psoriazisului și cea a comorbidităților.[33]

Screeningul comorbidităților se face în primul rând la evaluarea pacientului cu psoriazis și în al doilea rând în momentul alegerii terapiei. Dermatologul se va asigura că pacientul este monitorizat de către medicul specialist odată ce au fost stabilite patologiile asociate.[33]

**Tabel 4.** Principalele comorbidități asociate în psoriazis în ordinea prevalenței[34]:

- Anxietate
- Psoriazis artropatic
- Depresie
- Hipertensiune arterială
- Obezitate
- Boli cardiovasculare
- Diabet
- Hiperlipidemie, dislipidemie, hiperglicemie
- Boli inflamatorii intestinale (boala Crohn, colita ulcerativă)

**Tabel 5.** Criterii de trimitere către medicul de familie sau medicul specialist [35]

- **Hipertensiune arterială:** -criteriile de trimitere la medicul de familie sau la medicul specialist sunt: a. TAS  $\geq$  140, TAD  $\geq$  90, < 2 factori de risc CV; b. TAS  $\geq$  130, TAD  $\geq$  90, > 2 factori de risc CV;
- **Dislipidemie:** - criteriile de trimitere la medicul de familie sau la medicul specialist sunt: Colesterol total > 240 mg/dl SAU LDL-C > 100 mg/dl (risc CV ridicat), > 130 mg/dl (risc CV moderat), >160 mg/dl (risc CV scăzut) SAU HDL-C < 40 mg/dl SAU TGL > 200 mg/dl;
- **Obezitate:** - criteriile de trimitere la medicul de familie sau la medicul specialist includ: IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup> sau circumferința taliei > 80 cm la femei și > 94 cm la bărbați;
- **Diabet:** - criteriile de trimitere la medicul de familie sau la medicul specialist sunt: Hb A1c  $\geq$  6,5% ȘI/SAU glicemie  $\geq$  200 mg/dl (ocazional) SAU  $\geq$  126 mg/dl SAU suspiciune de diabet sau prediabet;
- **Depresie:** - criteriile de trimitere către medicul de familie sau medicul specialist includ răspunsul pozitiv la ambele întrebări ale „Two-Question Test”;
- **Boală inflamatorie intestinală cronică:** - criteriile de trimitere la medicul de familie sau la medicul specialist includ  $\geq$  1 simptom din cele enumerate în tabelul 3.
- **Psoriazis artropatic:** - criteriile de trimitere la medicul reumatolog includ răspunsul pozitiv la minim o întrebare din cele enumerate în tabelul 6.

**Tabel 6.** Recomandări în managementul comorbidităților în psoriazis [35, 36]

- **Hipertensiune arterială:** - măsurarea tensiunii la 12 luni pentru formele ușoare de psoriazis și la 6 luni pentru formele severe sau care urmează terapie sistemică;
- **Dislipidemie:** – măsurare LDL-C, HDL-C, trigliceride la 12 luni pentru formele ușoare de psoriazis, la 6 luni pentru formele severe sau care urmează terapie sistemică și la 2 luni pentru retinoizi sistemici;
- **Obezitate:** – măsurarea indicelui de masă corporală și a circumferinței taliei la 12 luni pentru formele ușoare de psoriazis și la 6 luni pentru formele severe sau care urmează terapie sistemică;
- **Diabet:** – măsurarea glicemiei à jeun, a Hb A1c la 12 luni pentru formele ușoare de psoriazis și la 6 luni pentru formele severe, care urmează terapie sistemică sau anterior inițierii de acitretin;

- **Depresie:** – „Two-Question Test” pentru identificarea simptomelor depresiei la 12 luni pentru formele ușoare de psoriazis și la 6 luni pentru formele severe sau care urmează terapie sistemică;
- Evaluarea abuzului de **alcool** și **nicotină**;
- **Boală inflamatorie cronică:** – parametri urmăriți la 12 luni pentru formele ușoare de psoriazis și la 6 luni pentru formele severe sau care urmează terapie sistemică sunt 1. diaree cronică (> 3 scaune/zi, >4 săpt.) și  $2 \geq 1$  dintre simptomele: sânge în scaun/ sângerare sau durere la defecație/ durere abdominală/ Pyoderma gangrenosum/ eritem nodos/ afte bucale/  $T > 37.8$  °C în ultimele 7 zile/ scădere ponderală/ fistule sau fisuri anale/ uveită, irită/ artrită, artralgie;
- **Psoriazis artropatic:** – parametri evaluați la 6 luni sunt:
  1. Durere articulară recurentă în ultimii 5 ani?
  2. Articulații tumefiate recurente în ultimele 12 luni?
  3. Redoare matinală în ultimele 12 luni?
  4. Entezită: durere recurentă în ultimele 12 luni la tendonul lui Ahile / aponevroză plantară?
  5. Dactilită: degete ”în cârnăcior” în ultimele 12 luni?
  6. Durere lombară recurentă în ultimele 12 luni? (durată  $\geq 3$  luni, debut gradat, redoare matinală, ameliorare la mișcare)

Nivelul crescut de TNF $\alpha$  din psoriazis contribuie, prin inflamația sistemică cu formarea de plăci aterosclerotice și asocierea sindromului metabolic, la producerea de evenimente cardiovasculare și diabet în principal, fapt ce duce la creșterea mortalității la acești pacienți.[37]

Pacienții cu psoriazis sever au un risc de 3 ori mai mare de a face infarct miocardic, iar speranța de viață este redusă cu 3,5 ani la bărbați și cu 4,4 ani la femei, față de cei fără psoriazis.[38]

## **Boli asociate**

Dintre **afecțiunile cutanate** asociate în psoriazis, cele mai frecvente sunt infecțiile micotice, în special infecțiile cu Candida, acestea au fost observate concomitent mai ales în psoriazisul flexural și pot fi de asemenea factori trigger. Leziunile din psoriazis sunt rar infectate secundar cu bacterii, deoarece există la nivelul acestora o producție crescută de peptide antimicrobiene cum ar fi defensinele sau cathelicidina LL-37.[3][39]

De asemenea, frecvența patologiilor de tip alergic precum dermatitele de contact alergice, urticaria sau astmul, dar mai ales a dermatitelor atopice este mult mai scăzută, cel mai probabil datorită răspunsului imunologic predominant de tip Th1 în psoriazis, față de dermatitele atopice, unde răspunsul predominant este de tip Th2. [3]

Pacienții cu **insuficiență venoasă cronică** a membrelor inferioare prezintă o agravare a psoriazisului în special la nivelul gambelor, cu răspuns terapeutic mai lent.

În ceea ce privește **neoplaziile**, pacienții cu psoriazis au risc mai mare de limfom, mai ales dacă urmează tratamente cu agenți imunosupresivi. Pacienții tratați în prealabil cu PUVA au risc crescut de a dezvolta carcinom scuamos, iar pentru cei tratați cu Ciclosporină, după terapia PUVA, riscul acesta este și mai mare.[3]

Bolile inflamatorii intestinale, **boala Crohn** și **colita ulcerativă**, sunt frecvent asociate în psoriazis, datorită inflamației sistemice prezente, celulele Th17 din psoriazis produc IL-23, citokină esențială pentru inflamația intestinală. Dintre celelalte boli digestive, mai frecvent asociată cu psoriazisul este **boala celiacă**. [40]

Pacienții cu psoriazis asociază frecvent **steatoza hepatică non-alcoolică**, la aceștia gradul de severitate al psoriazisului, dar și de fibroză hepatică fiind mult mai mare.[41]

Psoriazisul poate fi însoțit și de afectare oftalmologică, cel mai des la acești pacienți, dar și la cei cu psoriazis artropatic fiind întâlnită **uveita**. [42]

Recent studiile au arătat o asociere între psoriazis și **boala cronică de rinichi**, în special în psoriazisul sever, cauzele fiind atât inflamația sistemică prin producția crescută de citokine din psoriazis ce poate produce injurie vasculară renală, cât și alte boli autoimune ce însoțesc psoriazisul. [43]

Inflamația sistemică din psoriazis duce la asocierea frecventă a acestuia cu alte patologii precum **guta** sau **osteoporoza**.

## Aprecierea severității bolii psoriazice

În practica curentă este dificil de evaluat conceptul de severitate a psoriazisului, în special în contextul în care nu există un consens internațional validat. Severitatea bolii este urmărită în plan clinic (extensia leziunilor, localizarea leziunilor și nivelul de inflamație), terapeutic (răspunsul la tratament) și din punct de vedere al impactului asupra calității vieții pacientului (Tabel 7). [44]

**Tabel 7.** Factori implicați în severitatea psoriazisului

- Suprafața cutanată afectată (BSA index)
- Localizare în zone delicate (față, genital, unghii, scalp, palmoplantar)
- Gradul de eritem, infiltrare și descumare a leziunilor
- Simptomatologia asociată (prurit, durere)
- Istoric de activitate a bolii de lungă durată
- Comorbidități
- Gradul de afectare a calității vieții
- Nivelul de activitate a bolii (pusee, dezvoltarea continuă de leziuni noi)
- Frecvența episoadelor de activitate și severitatea puseelor după întreruperea tratamentului
- Lipsa de răspuns la tratamente topice și/sau sistemice

Cele mai utilizate scoruri (Tabel 8) sunt PASI (Psoriasis Area Severity Index), BSA (body surface area), PGA (Physician Global Assessment), DLQI (Dermatology Life Quality Index), NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). [45] PASI reprezintă cel mai folosit mijloc de evaluare a severității psoriazisului la nivel mondial deoarece vizează 4 itemi: suprafața corporală

**Tabel 8.** Scoruri pentru evaluarea severității și extensiei leziunilor în psoriazis

- PASI - Psoriasis Area Severity Index
- BSA - Body Surface Area
- PGA - Physician Global Assessment
- DLQI - Dermatology Life Quality Index
- NAPSI - Nail Psoriasis Severity Index
- PSSI - Psoriasis Scalp Severity Index
- PASI modificat pentru Scalp
- ScPGA - PGA pentru scalp
- PPQI -Palmar-Plantar Quality-of-Life
- PPPASI - Pustulos Palmoplantar Psoriasis Area Severity Index
- PPSI - Palmoplantar Severity Index

afectată (BSA), gradul de eritem, infiltrare și descuamare a leziunilor, din 4 zone ale corpului (cap, trunchi, membre superioare și membre inferioare) cel mai mare scor fiind de 72.[46][47]

PASI este parametrul cel mai des utilizat pentru evaluarea severității în psoriazis și pentru alegerea schemei terapeutice (Anexa 1). [48] Totodată, în studiile clinice actuale eficiența tratamentului, în special terapii biologice, vizează atingerea unui scor PASI 75 sau 100, ceea ce reprezintă procentul de pacienți la care se obține o reducere cu cel puțin 75% a scorului inițial, după 10 – 16 săptămâni de tratament sistemic. [13]

Pentru evaluarea impactului psoriazisului asupra calității vieții pacientului cel mai utilizat scor în practica curentă și în studii este DLQI (Dermatology Life Quality Index) (Anexa 2). Acest chestionar implică 10 întrebări referitoare la 6 aspecte ce pot afecta calitatea vieții: stări emoționale asociate simptomelor bolii, activități din rutina zilnică, relaxare, muncă sau performanță școlară, relații psiho-sociale și tratament efectuat.

Valoarea maximă a scorului este 30, iar studiile actuale susțin că o scădere a scorului cu 5 puncte sub tratament are un impact semnificativ asupra calității vieții. [47]

Principalul avantaj al scorului NAPSİ (Nail Psoriasis Severity Index) modificat constă în evaluarea detaliată a parametrilor specifici pentru psoriazis unghial și în monitorizarea corectă a răspunsului la tratament (Anexa 3).

În scorul NAPSİ fiecare unghie primește un scor între 0-8, scorul total variind pentru unghiile de la mâini între 0– 80, iar pentru unghiile de la picioare între 0 – 160. Pentru scorul NAPSİ modificat, valorile se încadrează între 0 – 96 pentru unghiile afectate. [32][47][49]

Evaluarea severității psoriazisului scalpului a fost stabilită printr-un consens European în 2009, care definea psoriazisul scalpului ca fiind ușor, moderat sau sever, pe baza extensiei leziunilor (suprafața scalpului afectată) și a severității leziunilor (urmărind parametri de eritem, descuamare, indurație/grosime și prurit) (Anexa 4).[50]

Pentru cuantificarea severității psoriazisului scalpului sunt utilizate instrumente de măsurare obiective precum: Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI), PASI modificat pentru Scalp, și PGA pentru scalp (ScPGA). Aceste scoruri, spre deosebire de PASI, urmăresc 3 parametri doar la nivelul scalpului: eritem, indurație și descuamare.

Totodată, pentru evaluarea calității vieții pacienților cu psoriazis al scalpului și a impactului bolii sunt utilizate scorurile DLQI și SCALPDEX,

cu rol important și în alegerea tratamentului și evaluarea răspunsului la tratament. [18][25]

Definirea și evaluarea severității psoriazisului scalpului și monitorizarea modificărilor ce survin sub tratament sunt dificil de cuantificat.[50]

Psoriazisul moderat-sever al scalpului este definit pe baza unui scor PSSI de peste 12 (valori între 0-72) cu mai mult de 30% suprafață a scalpului afectată.[51]

Indexul Palmar-Plantar Quality-of-Life (PPQI) este un scor folosit în studii pentru cuantificarea severității psoriazisului palmoplantar și gradul de afectare a calității vieții.[28]PPPASI (Pustulos Palmoplantar Psoriasis Area Severity Index) evaluează eritemul, gradul de pustuloză (numărul de pustule noi vizibile macroscopic și dimensiunea lor), descuamarea și suprafața afectată (Anexa 5). [52]

#### Anexa 1

### PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (PASI)

**Unitate sanitară:** .....

**Numele și prenumele pacientului:** .....

**Data evaluării:** .....

**Psoriasis Area and Severity Index (PASI) reprezintă un scor cantitativ pentru măsurarea severității leziunilor de psoriazis, pe baza ariei de extensie și a aspectului leziunilor.**

Caracteristicile plăcii	Scorul leziunilor	Cap	Membre superioare	Trunchi	Membre inferioare
Eritem	0 = fără				
Indurație/ Grosime	1 = ușor 2 = moderat				
Descuamare	3 = sever 4 = foarte sever				

Adunați fiecare din cele 3 scoruri pentru fiecare regiune a corpului pentru a obține 4 sume separate (A)



### Suma scorului leziunilor (A)

Procent zonă afectată	Scorul zonei	Cap	Membre superioare	Trunchi	Membre inferioare
<b>Scorul zonei (B)</b>	0=0%				
Gradul de	1=1-9%				
afectare repre-	2=10-29%				
zentat ca procent	3=30-49%				
pentru fiecare	4=50-69%				
regiune	5=70-89%				
corporală	6=90-100%				
afectată, scor					
pentru fiecare					
regiune între 0-6					

Înmulțiți Suma **Scorului Leziunilor (A)** cu **Scorul Zonei (B)**, pentru fiecare regiune a corpului, pentru a obține 4 subtotaluri individuale (C).

### Subtotaluri (C)

BSA (body surface area)	Cap	Membre superioare	Trunchi	Membre inferioare
	x 0,1	x 0,2	x 0,3	x 0,4

Înmulțiți fiecare subtotal (C) cu cantitatea de BSA reprezentată de acea regiune: ex. X 0,1 pentru cap, X 0,2 pentru membre superioare, X 0,3 pentru trunchi, X 0,4 pentru membre inferioare.

### Total (D)

Adunați scorurile pentru fiecare regiune a corpului pentru a obține scorul PASI final.

PASI scor =

## Anexa 2

### **DLQI – Dermatological Life Quality Index**

Scorul DLQI – Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână.

#### **Dermatology Life Quality Index**

**Unitate sanitară:**

**Data:**

**Nume și prenume pacient:**

**Diagnostic:**

**Adresa:**

**Scor:**

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața în ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană la nivelul pielii?  
Foarte mult /Mult /Puțin / Deloc
2. În ultima săptămână, cât ați fost de jenat sau conștient de boală datorită pielii dvs.?  
Foarte mult / Mult / Puțin/ Deloc
3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la cumpărături sau cu îngrijirea casei și a grădinii?  
Foarte mult/ Mult /Puțin / Deloc Nerelevant
4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele alegerea hainelor cu care v-ați îmbrăcat?  
Foarte mult /Mult /Puțin /Deloc Nerelevant
5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat psoriazisul activitățile sociale sau cele de relaxare?  
Foarte mult /Mult /Puțin / Deloc Nerelevant
6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un sport?  
Foarte mult /Mult /Puțin /Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la serviciu sau studiu?  
Da /Nu Nerelevant  
Dacă “nu”, în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?  
Mult/ Puțin /Deloc
8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu partenerul sau oricare din prietenii apropiați sau rude?  
Foarte mult / Mult/ Puțin/ Deloc. Nerelevant
9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți sexuale?  
Foarte mult /Mult /Puțin /Deloc. Nerelevant
10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă tratamentul pentru psoriazis de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?  
Foarte mult /Mult /Puțin /Deloc. Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările.

**Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:**

- 0 pentru “deloc”, “nerelevant” sau lipsa răspunsului
- 1 pentru “puțin”
- 2 pentru “mult”
- 3 pentru “foarte mult” și pentru răspunsul “Da” la întrebarea 7.

Scorul final variază de la 0 la 30. Cu cât scorul este mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

**Interpretarea scorului:**

- 0-1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2-5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6-10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11-20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21- 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

### Anexa 3

## NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index

NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index reprezintă scorul prin care sunt evaluate modificările psoriaziforme de la nivel unghial.

În scorul NAPSI fiecare unghie primește un scor între 0-8, scorul total variind pentru unghiile de la mâini între 0– 80, iar pentru unghiile de la picioare între 0 – 160. Pentru scorul NAPSI modificat, valorile se încadrează între 0 – 96 pentru unghiile afectate. Principalul avantaj al scorului NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) modificat constă în evaluarea detaliată a parametrilor specifici pentru psoriazis unghial și în monitorizarea corectă a răspunsului la tratament.

Unghia afectată este evaluată pentru psoriazis al matricei unghiale și psoriazis al patului unghial. Suma celor 2 scoruri reprezintă scorul total al unghiei afectate.

**Psoriazisul matricei unghiale** constă în oricare din următoarele: pitting, leuconichie, pete roșii pe lunulă, distrucția lamei unghiale (onicodistrofie).

#### Scor pentru **psoriazis al matricei unghiale**

- 0 = fără modificări
- 1 = prezente în 1/4 din suprafața unghiei
- 2 = prezente în 2/4
- 3 = prezente în 3/4
- 4 = prezente în 4/4

**Psoriazisul patului unghial** constă în prezența sau absența oricăreia din următoarele: onicoliză, hemoragii punctiforme, discolorații în „pată de ulei” sau „pată somon”, hiperkeratoză subunghială.

#### Scor pentru **psoriazis al lamei unghiale**


- 0 = fără modificări
- 1 = prezente în 1/4 din suprafața unghiei
- 2 = prezente în 2/4
- 3 = prezente în 3/4
- 4 = prezente în 4/4

Fiecărei unghii i se atribuie un scor pentru psoriazis al matricei unghiale și pentru psoriazis al patului unghial, cu valori de la 0 – 4, care însumate reflectă un scor total de 0 – 8 pentru fiecare unghie. Toate unghiile pot fi astfel evaluate, iar suma scorurilor obținute reprezintă scorul NAPSI total, între 0 – 80 (pentru unghiile de la mâini – 10 unghii) și între 0 -160 (pentru unghiile de la mâini și picioare – 20 unghii). În studii clinice pot fi urmărite doar unghiile cel mai sever afectate (scor target NAPSI) pentru a monitoriza eficiența tratamentului, în special la un scor (target) NAPSI -50, NAPSI-75 și NAPSI-90.

### Scor NAPSI

**Psoriazis al matricei unghiale:**

- Pitting
- Leuconichie
- Macule roșii lunulă
- Onicodistrofie



**Psoriazis al patului unghial:**

- Onicoliză
- Hiperkeratoză subunghială
- Discolorații în „pată de ulei” sau „pată somon”
- Hemoragii punctiforme

TOTAL:

#### Anexa 4

### Evaluarea severității psoriazisului scalpului

Evaluarea severității psoriazisului scalpului a fost stabilită printr-un consens European în 2009, care definea psoriazisul scalpului ca fiind ușor, moderat sau sever, pe baza extensiei leziunilor (suprafața scalpului afectată) și a severității leziunilor (urmărind parametri de eritem, descuamare, indurație/grosime și prurit).

Suprafața afectată	Severitate	Morfologie, prurit și indurație/grosime
< 50% din scalp	Ușor	Eritem, descumare și prurit discrete Minimă indurație
< 50% din scalp	Moderat	Eritem și descumare moderate Prurit ușor spre moderat Indurație moderată
> 50% din scalp	Sever	Eritem și descumare severe Prurit moderat spre sever Alopecie cicatriceală Extinderea leziunilor dincolo de linia păroasă a scalpului (ex: frunte)

## Anexa 5

### Evaluarea severității psoriazisului palmoplantar PPPASI- Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index

PPPASI este scorul cu care se măsoară severitatea pustulozei palmoplantare și răspunsul la tratament. Palmele și tălpile sunt împărțite în 4 zone: palma dreaptă (PD), palma stângă (PS), talpa dreaptă (TD) și talpa stângă (TS), care echivalează cu 20%, 20%, 30% și 30% din suprafața totală a regiunii palmoplantare. Pentru fiecare din cele 4 zone se evaluează: eritem (E), pustule/vezicule (P), descumare (D), pe o scară de la 0-4. Astfel se obține un scor total PPPASI cu valori între 0-72, pe baza următoarei formule de calcul:

$$\text{PPPASI} = (\text{E}+\text{P}+\text{D})\text{Zonă x 0.2 (PD)} + (\text{E}+\text{P}+\text{D})\text{Zonă x 0.2 (PS)} + (\text{E}+\text{P}+\text{D})\text{Zonă x 0.3 (TD)} + (\text{E}+\text{P}+\text{D})\text{Zonă x 0.3 (TS)}.$$

Scorurile mari indică severitate crescută a bolii. Se recomandă monitorizarea scorului PPPASI la inițierea tratamentului și la 16 săptămâni.

### PPSI – Palmoplantar Severity Index

PPSI este scorul cu care se măsoară severitatea leziunilor de psoriazis palmoplantar și răspunsul la tratament, cu valori cuprinse între 0 – 12. Zonele cele mai afectate (palmele sau tălpile) sunt raportate ca arii de evaluare a severității leziunilor. Pentru fiecare arie de evaluare se măsoară pe o scară de la 0 – 4: eritem, pustule/vezicule și descumare.

Scorurile mari indică severitate crescută a bolii. Se recomandă monitorizarea scorului PPSI la inițierea tratamentului și la 16 săptămâni.

### **PGA – Physician’s Global Assessment Score**

PGA este un scor de evaluare generală a leziunilor de psoriazis palmoplantar

PGA pentru psoriazis palmoplantar:

- Fără leziuni (0)
- Aproape fără leziuni (1)
- Ușor (2)
- Moderat (3)
- Sever (4)
- Foarte sever (5)

Scorurile mari indică severitate crescută a bolii. Se recomandă monitorizarea scorului PPSI la inițierea tratamentului și la 16 săptămâni.

## **Tratamentul în psoriazis**

### **I. Terapia topică în psoriazisul vulgar în plăci și placarde**

Psoriazis este o boală inflamatorie, cronică, multisistemică cu manifestări cutanate și articulare, ce afectează aproximativ 2% din populație. Alegerea metodei terapeutice depinde de: vârsta, sexul, starea generală și comorbiditățile pacientului, precum și tipul, extinderea și durata de evoluție a leziunilor.[53][54]

Majoritatea pacienților cu psoriazis au forme ușoare sau moderate de boală. Aceștia pot fi tratați cu agenți topici, care oferă siguranță și eficacitate. Agenții topici pot fi adjuvanți în leziunile extensive sau rezistente, în asocieră cu fototerapia sau terapia sistemică.[55] Tratamentul trebuie individualizat, ținându-se cont și de preferințele pacientului.

Este important să se stabilească obiectivele fiecărui pacient și apoi să se dezvolte un plan terapeutic, care să-i îndeplinească așteptările, dar, în același timp, să fie practic și realist.[56][57] Terapia topică este bine tolerată

de majoritatea pacienților, fără reacții adverse semnificative și cu risc mic de afectare sistemică. Complanța la tratament depinde de toleranța la medicament, alegerea vehiculului, vârsta pacientului, costul medicamentului. [57]

Alegerea vehiculului poate influența utilizarea și eficiența medicamentului. Vehiculele se găsesc sub formă de unguente, creme, loțiuni, geluri, spume, spray-uri, șampoane, soluții sau ulei. În funcție de zona afectată, se aleg diferite tipuri de vehicule. De exemplu, în scalp se pot utiliza soluții, spume, șampoane, spray-uri, uleiuri, geluri.[58][59]

Principalele topice utilizate în tratarea psoriazisului sunt corticosteroizii, analogi ai vit. D și dithranol. [55][60]

### 1. *Dermatocorticosteroizii*

Corticosteroizii sunt cei mai folosiți în tratamentul topic al psoriazisului. Sunt bine tolerați și eficienți, găsindu-se într-o varietate de forme: unguente, creme, geluri, loțiuni, spray-uri și soluții. [61][62]

Au acțiune antiinflamatorie, antiproliferativă, imunosupresivă și vasoconstrictivă. Aceste efecte sunt mediate prin legarea lor la receptorii corticosteroizi intracelulari și reglarea transcripției genice a numeroase gene, mai ales a celor ce codează citokinele proinflamatorii. Corticosteroizii produc ameliorări marcate ale leziunilor, mai ales în aplicații ocluzive, dar eficacitatea se atenuează în timp (tahifilaxie). [62][63][64]

Corticosteroizii cu potență mică pot fi utilizați pentru o perioadă limitată, în tratarea leziunilor de la nivelul feței, regiunilor intertriginoase, dar și în tratamentul psoriazisului la copii. Corticosteroizii cu potență medie sau înaltă sunt recomandați ca primă linie de tratament în psoriazisul cu alte localizări, dar și la adult. [62] La pacienții cu plăci groase, cronice se vor utiliza corticosteroizii cu potență înaltă. [65][66] Aceștia nu se folosesc mai mult de 2-4 săptămâni, datorită creșterii riscului de apariție a reacțiilor adverse cutanate și sistemice. Întreruperea bruscă a terapiei poate duce la recăderi rapide, posibilitatea evoluției către formele eritrodermice sau pustuloase. [64][67] În general, când sunt utilizați corticosteroizii în tratarea psoriazisului, se recomandă scăderea treptată a frecvenței aplicărilor, în funcție de răspunsul terapeutic.[2]



În ciuda eficacității demonstrate, utilizarea corticosteroizilor este limitată datorită reacțiilor adverse.

Cele locale sunt atrofia, telangiectaziile, striae distensae, acneea, foliculita, purpura, hipertricoza. Cel mai des apar în zone sensibile, cum ar fi regiunile intertriginoase sau față. [68] Corticoizii topici pot exacerba sau coexista cu dermatoze, precum rozaceea, dermatita periorală, tinea și rar, dermatita de contact.

Reacțiile adverse sistemice includ sindromul Cushing, osteonecroza de cap femural, cataracta, glaucom, supresia axului hipotalamo-pituitar-adrenal. Aceste reacții sunt rare și apar mai ales după utilizarea corticosteroizilor cu potență înaltă.[62][69]

La copii și adolescenți, reacțiile adverse locale și sistemice sunt mai frecvente datorită suprafeței mari de absorbție. Dermatocorticoizii fac parte din categoria C de risc în sarcină și nu se cunoaște încă siguranța utilizării la femeile ce alăptează.

#### **Tabel 9. Recomandări dermatocorticoizi**

- Indicații: psoriazis în plăci
- Doza: Monoterapie- 1-2 aplicații/zi  
Asociat cu alți agenți topici, fototerapie sau terapie sistemică
- Durata administrării:  
Corticosteroizi potență înaltă : utilizare 2-4 săptămâni  
Clobetasol și halobetasol: doza max săptămânală < 50g
- Toxicitate  
Locală: atrofie, telangiectazii, vergeturi, purpura, rosacee, acnee, foliculită, dermatită de contact  
Sistemică: rar - supresia axului hipotalamo-pituitar-adrenal, necroza de cap femural, glaucom, cataractă  
Risc crescut – utilizare excesivă sau de lungă durată
- Sarcină: categoria C de risc
- Alăptare: nu se cunoaște siguranța
- Pediatrie: risc crescut de reacții adverse sistemice datorită suprafeței mari de absorbție

## 2. *Derivații vit.D3 (calcipotriol, tacalcitol)*

Analogii vit.D3 inhibă proliferarea epidermică, au rol în diferențierea terminală și au acțiune imunoreglatoare.

Sunt bine tolerați și au efecte adverse minime, deoarece influența lor asupra metabolismului fosfocalcic este redusă (de 100 de ori mai mică decât cea a vit.D3). [5][70]

Calcipotriolul se găsește sub diferite forme de prezentare: unguent 0,05%; soluție cutanată 0,05% sau în combinație cu betametazona, sub formă de unguent sau gel.

S-a demonstrat că o aplicare de două ori pe zi este mai eficientă decât o singură aplicare, fără a depăși 100g/ săptămână. Este mai bine tolerat la nivelul feței, linia păroasă a capului și arii flexurale.[71]

Tacalcitolul se aplică o singură dată pe zi, nu mai mult de 20% din suprafața corporală.[69]

Reacțiile adverse locale cele mai frecvente întâlnite sunt senzația de arsură, prurit, edem, eritem. Acestea pot fi prevenite prin asocierea cu un dermatocorticoid.[64][69]

Reacțiile adverse sistemice sunt rare și includ hipercalcemia, supresia paratiroid hormonului. Acestea pot să apară fie datorită depășirii dozei săptămânale recomandate ( 100g), fie prezenței unei afecțiuni renale.[70][72]

În sarcină, analogii vit.D3 fac parte din categoria C de risc. Nu există suficiente date privind siguranța utilizării la femeile ce alăptează.

La copii, utilizarea calcipotriolului se recomandă după vârsta de 2 ani.

Analogii vit.D3 se pot asocia cu diferite terapii, cea mai frecventă fiind fototerapia (UVB- 311nm).[53] În ceea ce privește terapia cu UVA, analogii vit. D3 se aplică după fototerapie.

## 3. *Inhibitori de calcineurină*

Tacrolimus și pimecrolimus au reprezentat un pas important în managementul dermatitei atopice, dar mai nou se administrează și în psoriazis.[65]

Inhibitorii de calcineurină acționează prin blocarea sintezei a numeroase citokine proinflamatorii cu rol important în patogeneza psoriazisului.[62]

**Tabel 10.** Recomandări analogi vit. D3

- Indicații: psoriazis forma ușoară sau moderată (monoterapie sau combinații)  
Psoriazis sever (asocieri cu alte terapii)
- Mod de administrare: 2 aplic/zi
- Contraindicații/ reacții adverse
  - Dermatita de contact iritativă
  - Hipercalcemia
  - Supresia paratiroid hormonului
  - Fotosensibilitate
- Sarcina: categoria C de risc
- Alăptare: nu sunt studii
- Pediatrie: copii peste vârsta de 2 ani

Se utilizează în leziunile de la nivelul feței sau din zonele intertriginoase, prin aplicarea lor o singură dată pe zi. Efectele se observă după 2 săptămâni de terapie.[69][73] și nu au fost raportate cazuri de atrofie cutanată.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt iritația și pruritul. [55][62] S-a observat o frecvență mai crescută după aplicarea de tacrolimus unguent comparativ cu primecrolimus cremă. Nu se recomandă asocierea cu fototerapia.

**Tabel 11.** Recomandări inhibitori de calcineurină

- Indicații: nu este aprobat încă de FDA; off-label – psoriazis la nivelul feței,zone intertriginoase
- Doza: Pimecrolimus cremă – 2 aplicări/zi  
Tacrolimus unguent – 1-2 aplicări/zi
- Contraindicații/ reacții adverse:
  - Prurit, iritație (se începe cu concentrația 0,03%)
  - Nu se asociază cu fototerapia
- Sarcină: categoria C de risc
- Alăptare: nu se recomandă (se excretă prin laptele matern)
- Pediatrie: aprobat pentru copii cu dermatită atopică, cu vârsta peste 2 ani

#### 4. *Retinoizi topici*

Tazaroten este disponibil sub formă de gel 0.05%, 0.1% și este eficient în forme ușoare de psoriazis, ce afectează sub 20% din suprafața corporală, doar în asociere cu fototerapia sau corticosteroizi topici.[74]

Se presupune că normalizează diferențierea keratinocitelor, inhibă hiperproliferarea și scade expresia markerilor inflamatori.[62]

Rezultatele sunt vizibile după prima aplicare și se mențin până la 12 săptămâni după întreruperea terapiei.[2][69]

Efectele adverse sunt iritația locală (poate fi prevenită prin aplicarea produsului sub formă de cremă, concentrația mică a produsului, aplicare în zile alternative sau asocierea cu dermatocorticoizi) și fotosensibilitatea.[75]

Tazarotenul are risc teratogen și de aceea nu se recomandă aplicarea lui în sarcină. Încă nu sunt studii care să demonstreze eficiența și siguranța lui la femeile ce alăptează sau la copii sub 18 ani.

**Tabel 12.** Recomandări retinoizi topici

- Indicații: psoriazis în plăci
- Doză: 1 aplic/zi
- Contraindicații / efecte adverse
  - Iritație locală
  - Fotosensibilitate
- Sarcină: categoria X de risc
- Alăptare: nu sunt studii
- Pediatrie: nu se recomandă sub 18 ani

#### 5. *Antralin (ditranol, cignolin)*

Este recomandat în psoriazisul ușor-moderat și în psoriazisul cu plăci rezistente.

Deși încă nu se cunoaște exact modul lui de acțiune, studiile recente demonstrează capacitatea antralinului de a inhiba activarea limfocitelor T și de a normaliza diferențierea keratinocitară, prin efect direct asupra mitocondrii. [60][62][76]

Utilizarea lui se face prin creșterea treptată, săptămânală, a concentrației, începând cu 0.125% ajung până la 1-2%. Se aplică pentru perioade scurte de timp (5- 30 min), după care este îndepărtat.

Poate fi încorporat în paste de zinc sau petrolatum. Pentru a preveni autooxidarea se folosește acid salicilic în concentrație de 1-2 %.

Cignolinul pătează hainele, pielea, părul și unghiile. Cea mai frecventă reacție adversă este dermatita de contact iritativă.

**Tabel 13.** Recomandări antralin

- Indicații: psoriazis ușor- moderat
- Doza: se începe cu concentrații mici 0.1% timp de 30 min și se crește treptat până la 2-4%- timp de 60 -120 min
- Contraindicații / reacții adverse: dermatita de contact iritativă
- Sarcină: categoria C de risc
- Alăptare: nu se recomandă
- Pediatrie: cu precauție

### **6. *Gudron de cărbune***

La fel ca antralinul, gudronul de cărbune a fost utilizat vreme îndelungată în tratarea psoriazisului.

Deși mecanismul de acțiune nu este pe deplin cunoscut, se știe că supresează sinteza ADN-ului și scade activitatea mitotică în stratul bazal.[69][77]

Se găsește sub formă de creme, paste, unguente, în concentrație de 5%, 20%. Se asociază cu acidul salicilic 2-5%, care favorizează absorbția gudronului prin efectul keratolitic.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt acneea, foliculita, fototoxicitate, dermatita de contact iritativă; pătează hainele și are un miros neplăcut. Are efect carcinogenic la animale, dar nu sunt suficiente studii care să demonstreze acest efect la om.

În sarcină și alăptare poate fi utilizat perioade scurte de timp, cu prudență; la fel și la copii.

### **7. *Keratolitice (acid salicilic; ureea)***

#### **Acidul salicilic**

Reduce adeziunea keratinocitelor și scade ph-ul stratului cornos.[62]  
Este frecvent asociat cu alte topice, cum ar fi dermatocorticosteroizii și

imunomodulatoarele, deoarece, prin efectul lui keratolitic, crește absorbția acestora.

Se utilizează în diverse concentrații (3-6%), prin aplicări zilnice. Acidul salicilic în concentrație de 10% se folosește frecvent la nivel palmo-plantar, iar în concentrații mai mici (2%) se poate aplica, sub formă de mixtură, la nivelul scalpului.[25][27][29][53]

Datorită riscului de toxicitate sistemică, acidul salicilic topic nu se asociază cu alți salicilați orali.

Absorbția sistemică apare după aplicarea topicului pe o suprafața mai mare de 20% din suprafața corporală sau la pacienții ce prezintă afectare hepatică sau renală.[69][77]

În sarcină, poate fi utilizat în formele localizate, iar la copii nu se recomandă datorită riscului crescut de absorbție și toxicitate sistemică.

**Ureea** se utilizează în concentrații de 15-25%, aplicații zilnice.

## 8. *Emoliente*

Sub formă de unguente sau creme, emolientele minimalizează descuamarea și previn dezvoltarea fisurilor.[78] Sunt utilizate ca tratament adjuvant în psoriazis, favorizând absorbția celorlalte topice.

Se aplică de 3 ori pe zi și nu au contraindicații, putând fi folosite în siguranță la gravide și la copii. Pentru o mai bună absorbție, se recomandă aplicarea lor după baie.

## **Combinatii terapeutice topice**

În general, asocierea topicelor este mai eficientă deoarece scade riscul de apariție a reacțiilor adverse comparativ cu monoterapia.

Studiile au demonstrat că asocierea dermatocorticoizilor cu analogi ai vit. D3 este mai sigură, eficientă și reduce iritația apărută în urma utilizării unuia dintre ei. (corticosteroizii având efect antiinflamator, reduc iritația produsă de calcipotriol).[79]

Cea mai utilizată combinație este calcipotriol/betametasonă dipropionat (daivobet), sub formă de gel, ce se aplică o dată pe zi.[80]

Altă asociere frecvent utilizată este acidul salicilic cu dermatocorticoizi (prin efectul lui keratolitic, acidul salicilic crește absorbția corticosteroidilor). Se recomandă asocierea cu corticosteroidi din cls.III- IV.

Corticosteroidii cu tazaroten- studiile arată că asocierea tazarotenului gel cu corticosteroidi cls.III-IV, reduce semnificativ scuamele, eritemul și scade incidența apariției reacțiilor adverse. Tazarotenul stimulează proliferarea epidermală și de aceea, în combinație cu dermatocorticosteroidii, scade riscul de atrofie, iar corticosteroidii prin efectul lor antiinflamator reduc iritația cauzată de tazaroten.[65][68]

**Injecțiile intralezionale cu corticosteroidi** (triamcinolon acetamid în suspensie) sunt o metodă bună de tratament pentru leziunile mici sau unghiale psoriazice. Cel mai frecvent efect advers este atrofia hipodermului, care dispare în câteva luni.[78]

## II. Fototerapia

Fototerapia este un mijloc terapeutic eficient în tratarea psoriazisului moderat- sever sau la pacienții unde terapia topică nu s-a dovedit eficientă.[81]

Se folosesc UVB cu spectru larg (290-320 nm), UVB cu spectru îngust (311 nm) sau UVA(320-400 nm). Studiile au demonstrat că fototerapia cu NB-UVB este mai eficientă decât cea cu UVB cu spectru larg(BB-UVB), fiind folosită de multe ori ca prima intenție în tratarea psoriazisului, inclusiv la gravide și copii. Nu există dovezi că NB-UVB ar crește riscul cancerelor cutanate.[2][82]

Înainte de începerea terapiei cu UVB, se determină hipersensibilitatea pacienților la radiațiile ultraviolete, prin doza minimă eritematoasă (MED) și se începe terapia la 50-70% din MED, 2-5 sedințe pe săptămână. Doza de UVB se mai poate stabili și în funcție de fototipul pacientului.[83] Eritemul se observă la maxim 24 ore după sedință, iar creșterea dozei se va face treptat, în sedințe succesive. Se urmărește menținerea unui eritem minim ca indicator clinic al unui dozaj optim.[4] Terapia se va continua până la remisia completă sau până când nu se mai observă îmbunătățiri.

Studiile recente au demonstrat că 3 ședințe/săptămână cu NB\_UVB sunt mai eficiente decât 2 ședințe/săptămână de PUVA.[84]

Este necesar un tratament de întreținere 1-2 luni, cu ședințe rare, menținându-se ultima doză de UV.[4][72]

Asocierea cu agenți topici precum tazarotene sau calcipotriol, reduce doza de UV necesară obținerii unui rezultat bun (absența leziunilor). Datorită faptului că unii analogi ai vit.D3 se pot degrada după expunerea la radiațiile ultraviolete, se recomandă aplicarea lor după terapia cu UV.[85]

Retinoizii sistemici cresc eficiența terapiei cu UVB, mai ales la pacienții cu plăci cronice și hiperkeratozice și reduc doza cumulativă UVB necesară dispariției leziunilor. De asemenea, pot reduce potențialul carcinogenic al fototerapiei.[4][86][87]

Acitretinul trebuie început cu 2 săptămâni înaintea terapiei UV, cu o doză de 25 mg/ zi la pacienții cu greutatea corporală >70 kg sau cu 10 mg/ zi, la pacienții cu greutatea sub 70 kg. [88]

Reacțiile adverse ce apar în terapia cu BB-UVB includ eritem, prurit, arsură și usturimi; reactivarea infecțiilor cu virus herpes simplex; riduri, lentigine, telangiectazii.

Expunerea îndelungată la BB-UVB (peste 300 ședințe) crește riscul tumorilor genitale la bărbați, dacă nu se utilizează protecție genitală în timpul ședințelor.

Contraindicații:

- lupus eritematos, xeroderma pigmentosum;
- precauție la persoanele cu fototip I și II;
- pacienții cu istoric de expunere la arsenic, radioterapie, melanom sau cancere cutanate non-melanocitare.

## **PUVA**

Se recomandă în psoriazisul moderat-sever, stabil. Terapia presupune utilizarea în prealabil de psoralen (5 sau 8-metoxipsoralen), o substanță fotosensibilizantă.

Psoralenul poate fi administrat pe cale orală (8 metoxipsoralen) sau topică (5 metoxipsoralen). Psoralenii, sub acțiunea ultravioletelor, formează legături stabile între bazele pirimidinice ale catenelor de AND și inhibă



**Tabel 14. Recomandări UVB**

Terapia	BB-UVB	NB-UVB
Indicații	Psoriazis generalizat (inclusive gutat), nerespnsiv la terapia topică	Psoriazis generalizat (inclusive gutat), nerespnsiv la terapia topică
Doza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doza inițială în funcție de fototip (20-60 mJ/cm<sup>2</sup>) sau MED (50% din MED)</li> <li>• Creșterea dozei cu 5-30 mJ/cm<sup>2</sup> sau &lt; 25% din MED inițial</li> <li>• 3-5 sedințe / săpt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doza inițială în funcție de fototip (130- 400 mJ/cm<sup>2</sup>) sau MED (50% din MED)</li> <li>• Creșterea dozei cu 15-65 mJ/cm<sup>2</sup> sau &lt; 10% din MED inițial</li> <li>• 3-5sedințe / săpt.</li> </ul>
Contraindicații	- Lupus eritematos - Xeroderma pigmentosum	- Lupus eritematos - Xeroderma pigmentosum
Precauții	- Fototip I și II - Istoric: expunere la arsenic, radioterapie, melanoma, cancere non-melanocitare	- Fototip I și II - Istoric: expunere la arsenic, radioterapie, melanoma, cancere non-melanocitare
Toxicitate	Acute: eritem, prurit, arsura Cronice: riduri, telangiectazii, lentigine	Acute: eritem, prurit, arsura Cronice: riduri, telangiectazii, lentigine
Sarcina și alăptare	Se pot utiliza	Se pot utiliza
Pediatrie	Cu prudență la copiii sub 18 ani	Cu prudență la copiii sub 18 ani

replicarea. Au efect imunosupresor local datorită acțiunii lor asupra celulelor Langerhans și a limfocitelor circulante.[5]

Administrarea orală de 8-metoxipsoralen se face cu 2 ore înainte expunerii la UVA[78] și e de preferat, ca pacientul să nu mănânce cu o oră înainte și după sedință. Doza administrată este de 0.6-1.2 mg/ kg corp. Se recomandă 2-3 sedințe pe săptămână, cu o distanță de cel puțin 48 ore între ele, fiind necesare aproximativ 20 sedințe. Doza de UVA se stabilește în funcție de fototipul pacientului. Dacă nu apare eritem, la următoarea sedință se va crește doza de UVA; dacă există un minim eritem, se menține doza.

**Tabel 15.** Doza radiațiilor UVA pentru PUVA[85][89]

Fototip	Doza inițială J/cm <sup>2</sup>	Creșterea dozei J/cm <sup>2</sup>	Doza maximă J/cm <sup>2</sup>
I	0.5	0.5	8
II	1.0	0.5	8
III	1.5	1.0	12
IV	2.0	1.0	12
V	2.5	1.5	20
VI	3.0	1.5	20

5-metoxipsoralen se folosește topic, în emoliente sau “baie”, în concentrație de 0.5-1 mg/l. Pacientul face baie timp de 20 minute în 150 litri la 37° C, se clătește, apoi se expune radiațiilor UVA.[3]

Cele mai frecvente reacții adverse includ eritemul fototoxic, prurit, xeroza, pigmentări, greață, vărsături; fotooncoliză, melanonichie.

După utilizarea îndelungată a terapiei PUVA pot să apară elastoze, poikilodermii, lentigine. Există un risc crescut de apariție a cancerelor cutanate non-melanocitare, în special carcinoame spinocelulare.

Interacționează cu medicamente precum AINS, diuretice, antifungice, neuroleptice, tetracicline, fluoroquinolone.

O asociere a terapiei PUVA cu metotrexatul poate reduce durata tratamentului, numărul expunerilor și doza totală de UVA, dar o durată îndelungată a terapiei poate crește riscul de cancer cutanat. Nu se asociază PUVA terapia cu ciclosporina datorită creșterii riscului de apariție a cancerului spinocelular.

Contraindicații PUVA terapie:

- Psoriazis pustulos/ eritodermic;
- Dermatoze fotosensibile
- Medicamente imunosupresoare;
- Vitiligo;
- Istoric de cancer cutanat;
- Cataractă;
- Sarcină;

- Insuficiență renală sau hepatică;
- Doze cumulative > 200 ședințe.

### Re-PUVA

Asocierea retinoizilor orali cu terapia PUVA s-a dovedit a fi mai eficientă decât monoterapia cu PUVA sau retinoid oral. Scade numărul ședințelor PUVA și expunerea la UVA.[85][90][91]

Acitretin se administrează cu 2 săptămâni înainte de începerea ședințelor PUVA, doza fiind de 1 mg/kg corp.

Datorită riscului teratogen, retinoizii orali sunt contraindicați la femeile fertile sau se recomandă utilizarea contraceptivelor pe perioada ședințelor și după întreruperea lor (isotretinoin -1 lună după; acitretin și etretinat -2 ani).

S-a observat o scădere a riscului de dezvoltare a carcinoamelor spinocelulare, dar nu și a carcinoamelor bazocelulare.

### Laser excimer

Este un laser monochromatic 308-nm, cu ajutorul căruia se pot trata selectiv zonele afectate din psoriazis, fără afectarea perilezională. Este indicat în psoriazis cu plăci recalcitrante, stabile, în special cele de la nivelul coatelor și genunchilor.

Doza depinde de fototipul pacientului și indurația plăcii. Frecvența tratamentului este de 2-3 ori pe săptămână, cu o pauză de 48 ore între ședințe, fiind necesare 10 -12 ședințe.

Reacțiile adverse sunt limitate la zona iradiată, cele mai frecvente fiind eritemul, senzația de arsură și hiperpigmentarea. [92][93]

**Table 16.** Doza inițială în terapia cu laser excimer

Grosimea plăcii	Indurația (scor)	Fototip I-III (doza în mJ/ cm <sup>2</sup> )	Fototip IV-VI (doza în mJ/ cm <sup>2</sup> )
Ușoară	1	500	400
Moderată	2	500	600
Severă	3	700	900

Nu sunt studii privind siguranța utilizării laserului excimer la femeile gravide sau la copii.

### **III. Tratamentul sistemic convențional**

#### **1. Metotrexat**

Metotrexatul a fost, până la introducerea terapiilor biologice, principalul medicament utilizabil pe cale sistemică pentru tratarea psoriazisului vulgar moderat și sever. Metotrexatul este de asemenea indicat și în: psoriazisul eritrodermic, psoriazisul pustulos generalizat, psoriazisul pustulos localizat debilitant și recalcitrant la tratamente topice, psoriazisul artropatic. [94][95][96]

A fost aprobat de Food and Drug Administration pentru tratarea psoriazisului la începutul anilor '70, fără ca la momentul aprobării să existe vreun studiu randomizat controlat care să-i ateste eficacitatea.[97]

#### **Mecanism de acțiune**

Ipoteza inițială a fost că metotrexatul acționează ca antiproliferativ, legându-se de dihidrofolat reductază cu o afinitate mai mare decât acidul folic. Această legare reduce activitatea dihidrofolat reductazei și împiedică transformarea dihidrofolatului în tetrahidrofolat. Reducerea cantității de tetrahidrofolat afectează sinteza timidilatului și implicit sinteza de ADN și ARN. S-a sugerat și un mecanism antiproliferativ secundar – inhibarea reversibilă a timidilat sintetazei direct de către metotrexat.[94][95][96]

Această ipoteză inițială nu este însă susținută de cel puțin două observații:

- a) administrarea de acid folic concomitent cu metotrexatul nu îi reduce eficacitatea;
- b) metotrexatul este activ și în afecțiuni inflamatorii neproliferative (artrita reumatoidă, dermatomiozită, boli inflamatorii intestinale, ciroză biliară primitivă etc). [95]

Actualmente, se consideră că eficacitatea metotrexatului în administrare săptămânală se datorează unor efecte anti-inflamatorii mediate de creșterea cantității de adenzină. Metotrexatul blochează activitatea unei

enzime - AICAR-transformilaza<sup>1</sup> - ceea ce are drept efect creșterea cantității intracelulare de adenzină. Adenzina are multiple efecte: a) pe neutrofile - modulează expresia moleculelor de adeziune de pe suprafața acestora b) pe macrofage – inhibă fagocitoza și generarea de anioni de superoxid, inhibă producția de oxid nitric c) pe celulele endoteliale – reduce permeabilitatea endotelială d) pe citokine - inhibă producția și acțiunea TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-10 și IL-12.[98]

Există o destul de mare variabilitate a răspunsului terapeutic la metotrexat. Această variabilitate este legată de polimorfismele unor transportatori de eflux ai metotrexatului (ABCC1 și ABCG2). Polimorfismele acestor transportatori influențează atât eficacitatea cât și posibila toxicitate a metotrexatului.

### **Indicații dermatologice**

Metotrexatul este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar moderat și sever, în tratamentul psoriazisului eritrodermic și pustulos.[94][95]

### **Contraindicații**

Contraindicații **absolute**: sarcina și lactația. Femeile de vârstă fertilă tratate cu metotrexat trebuie să folosească cel puțin o metodă contraceptivă eficace. Sarcina este interzisă pe toată durata tratamentului și cel puțin trei luni după încheierea acestuia. Bărbații aflați în tratament cu metotrexat nu trebuie să procreze pe perioada tratamentului și trei luni după încheierea acestuia. Alte contraindicații absolute: afecțiuni hepatice și renale severe, ulcer acut, afecțiuni hematologice severe, sindroame de imunodeficiență înnăscute sau dobândite, neoplazii.

Contraindicații **relative**: alcoolismul, afecțiuni renale (doza trebuie corectată în funcție de clearance-ul creatininei), afecțiuni hepatice (hepatită activă, anomalii persistente ale funcției hepatice), boli infecțioase active, inclusiv tuberculoza, insuficiența cardiacă congestivă, istoric de neoplazii. [94][95][96]

---

<sup>1</sup> Aminoimidazol-CArboxamid-Ribonucleozid-transformilaza.

## **Dozaj și cale de administrare**

Metotrexatul se administrează de obicei săptămânal, pe cale orală, în doză de 10-25mg. Se preferă administrarea inițială a unei doze test de 5-10mg pe săptămână pentru primele săptămâni pentru a depista potențiale efecte idiosincratice și creșterea progresivă până la atingerea dozei eficace.

Inițial, s-a recomandat ca doza săptămânală de metotrexat să fie fracționată în trei prize, administrate oral, la 12 ore interval. Această administrare avea în vedere maximizarea mecanismului antiproliferativ. După ce s-a constatat că mecanismul de acțiune al metotrexatului nu este cel antiproliferativ, s-a văzut ca administrarea în doză unică săptămânală este mai simplă decât cea fracționată în 3 prize și aceasta a devenit schema de administrare preferată. Administrarea în trei prize ar trebui abandonată, cu excepția pacienților la care metotrexatul produce greață și la care administrarea fracționată ar putea reduce acest efect advers.

Dacă metotrexatul sub formă de tablete nu este disponibil, se poate utiliza metotrexat injectabil subcutanat, în doză unică săptămânală, date din literatura reumatologică arătând că această cale de administrare are o eficacitate mai bună decât administrarea orală și o toleranță gastrointestinală crescută. Metotrexatul poate fi administrat și intramuscular.

Având în vedere că metotrexatul intră în acțiune relativ lent, evaluarea eficacității sale se recomandă a fi făcută după cel puțin 8-12 săptămâni de tratament.[94][95][96]

## **Suplimentarea cu acid folic**

Este justificată de constatarea că pacienții cu psoriazis tratați cu metotrexat au nivele de acid folic mai mic decât cele ale pacienților cu psoriazis tratați cu alte mijloace.

În plus, în timpul tratamentului cu metotrexat, se observă frecvent o creștere a volumului corpuscular mediu al eritrocitelor, ceea ce indică o deficiență a folatului și poate fi corectată prin administrare de acid folic. Majoritatea cazurilor de pancitopenii severe/fatale induse de metotrexat au apărut în contextul deficitului de acid folic.

Administrarea de acid folic nu afectează eficacitatea metotrexatului, dar reduce simptomatologia gastro-intestinală indusă de metotrexat precum și riscul efectelor adverse severe hematologice și poate contribui la normalizarea transaminazelor hepatice. În plus, acidul folic contribuie la corectarea hiperhomocisteinemiei indusă de administrarea de metotrexat și contribuie în acest fel la reducerea incidenței evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu psoriazis.

Acidul folic se administrează în doză de 5mg/zi fie: a) zilnic exceptând ziua în care se administrează metotrexatul; b) zilnic. Aceste cele mai populare două modalități de administrare a metotrexatului nu au fost formal comparate într-un studiu, dar date empirice sugerează că eficacitatea suplimentării cu acid folic este similară cu ambele scheme. [99][100][101][102]

### **Eficacitate**

Conform unei meta-analize pacienții cu psoriazis vulgar tratați cu metotrexat ating PASI 75 în proporție de 40-60% după 12-16 săptămâni de tratament cu o doză mediană de 13.75mg/săptămână. [97]

### **Efecte adverse**

Cele mai comune efecte adverse sunt: greața și creșterea transaminazelor, și modificările hematologice. Efectele adverse hepatice și pulmonare sunt mai rare și apar după doze cumulative ridicate.

Efecte adverse *hematologice*. Pe termen scurt, cele mai de temut efecte adverse sunt cele hematologice. Din acest motiv se recomandă efectuarea hemogramei înainte de începerea tratamentului și apoi periodic, inițial la 2 săptămâni și apoi, dacă doza este stabilă, lunar. Dacă volumul corpuscular mediu (VCM) eritrocitar crește, se poate crește suplimentarea de acid folic la 10 mg/zi, iar dacă valoarea VCM depășește 106 fl, metotrexatul trebuie întrerupt. Majoritatea reacțiilor fatale la metotrexat au apărut din cauza pancitopeniei determinate de administrarea eronată (ex doză zilnică în loc de săptămânală). Cei mai comuni factori de risc pentru pancitopenie sunt: interacțiunile medicamentoase, afecțiunile renale (metotrexatul se elimina

predominant prin urină), pacienții vârstnici și absența suplimentării cu acid folic (pancitopenia este rarisimă la pacienții care primesc acid folic).

Alți factori de risc pentru pancitopenie mai rar întâlniți sunt: primele 4-6 săptămâni de tratament (în absența interacțiunilor medicamentoase, majoritatea cazurilor de pancitopenie apar precoce), hipoalbuminemia <3g/dL (se reduce cantitatea de metotrexat legată de albumină). [94] [95] [96] [99] [100] [101] [102]

Efecte adverse *hepatice*. Riscul unei hepatotoxicități semnificative la pacienții cu psoriazis selectați și monitorizați strict, tratați cu doze săptămânale mici de metotrexat este mic. Sindromul metabolic, steatoza hepatică non-alcoolică și consumul de alcool, frecvent întâlnite la pacienții cu psoriazis, cresc riscul hepatotoxicității metotrexatului.[103][104][105] Standardul de diagnostic al fibrozei hepatice și cirozei îl reprezintă biopsia hepatică. Aceasta este însă o metodă invazivă, care nu este lipsită de riscuri. Determinarea, atunci când este posibilă, a peptidului N-terminal al procolagenului tip III (Procolagen Type III N-terminal peptide – PIIINP), permite selectarea pacienților pentru biopsie hepatică pentru că este un bun predictor al afectării hepatice.[106][107] La pacienții cu nivele constante normale ale PIIINP, afectarea hepatică semnificativă este extrem de improbabilă și biopsia hepatică este nenesară.Dacă valorile PIIINP sunt în mod repetat crescute, biopsia hepatică se impune. Utilitatea clinică a altor metode neinvazive precum fibroscanul nu a fost deocamdată clar stabilită. [106][107][108][109][110]

Efecte adverse *pulmonare*. Riscul de fibroză pulmonară la pacienții cu psoriazis tratați cu metotrexat este mult mai mic decât în cazul pacienților care primesc metotrexat pentru artrita reumatoidă. [94][95][96]

### **Interacțiuni medicamentoase**

Toți pacienții tratați cu metotrexat trebuie sfătuiți să informeze orice alt medic despre tratamentul pe care îl fac. Interacțiunile metotrexatului cu alte medicamente pot determina:

a) reducerea eliminării renale a metotrexatului cu creșterea nivelurilor serice până la valori potențial periculoase (sulfonamide, antiinflamatoare nesteroidiene, probenecid);



- b) crește hepatotoxicitatea (acitretin, leflunomid);
- c) creșterea riscului efectelor adverse hematologice (co-trimoxazol, antiinflamatoare nesteroidiene).

### **Monitorizarea tratamentului**

Evaluare pre-tratament: hemogramă, transaminaze (ALAT, ASAT), creatinină serică, sumar urină, teste pentru infecția cu virusurile hepatitice B și C, proteinograma, PIIINP (când este disponibil), radiografie pulmonară, IDR la PPD sau Quantiferon, alte teste în funcție de contextul clinic, test de sarcină. [94][95][96]

Evaluare bilunară în primele două luni și apoi trimestrială: hemogramă, transaminaze (ALAT, ASAT), creatinină serică, sumar urină. [94] [95] [96] [111]

### **Metotrexatul în asociere cu alte terapii**

Metotrexatul poate fi asociat cu fototerapia, ceea ce contribuie la creșterea eficienței sale. Metotrexatul poate fi asociat terapiilor biologice atunci când răspunsul la tratamentul biologic nu se încadrează în ținta terapeutică. [94][95][96]

Este contraindicată asocierea metotrexatului cu retinoizi (crește riscul afectării hepatice) și asocierea metotrexatului cu ciclosporină (crește riscul imunosupresiei). [94][95][96]

## **2. Ciclosporina**

Ciclosporina este un inhibitor oral de calcineurină, aprobat pentru tratamentul psoriazisului vulgar moderat sever, cu PASI >10 și DLQI >10. Poate fi utilizată și în tratamentul psoriazisului eritrodermic, deoarece efectele terapeutice se instalează repede. [112][113]

### **Mecanism de acțiune**

Ciclosporina interferează cu activarea limfocitelor T, prevenind transcrierea genei pentru IL-2 după expunere la antigene. În absența IL-2, nu se mai produce activarea și multiplicarea limfocitelor T. [112][113]

## **Indicații dermatologice**

Ciclosporina este indicată în tratamentul psoriazisului vulgar moderat și sever și în tratamentul psoriazisului eritrodermic pentru situațiile în care tratamentul convențional este ineficace sau nu poate fi utilizat. [112][113][114]

## **Contraindicații**

Contraindicațiile absolute sunt: boli renale, hipertensiunea arterială necontrolată de tratament, neoplaziile, bolile infecțioase severe.

Contraindicațiile relative sunt: afecțiunile hepatice, fotochimioterapie anterioară îndelungată, terapii concomitente cu medicamente nefrotoxice sau care pot altera absorbția și metabolizarea ciclosporinei, sarcina și lactația.

## **Dozaj și cale de administrare**

Ciclosporina se administrează pe cale orală, în doze de 3-5mg/kg/zi. Tratamentul se poate începe cu 2.5-3mg/kg/zi, administrat în două prize, dimineața și seara. Efectul se instalează relativ repede, din acest motiv ciclosporina fiind în general preferată în formele severe, instabile, de psoriazis vulgar și în psoriazisul eritrodermic.

În funcție de răspuns, doza poate fi crescută după 4 săptămâni de tratament. Dacă după creșterea dozei până la o valoare maximă de 5mg/kg /zi timp de o lună, nu se obține un răspuns terapeutic satisfăcător (PASI 50), administrarea ciclosporinei trebuie întreruptă. [112][113][114]

## **Eficacitate**

În majoritatea studiilor, un răspuns clinic semnificativ este de așteptat după aproximativ 4 săptămâni de tratament. După acest interval, remisiuni complete s-au raportat la o treime dintre pacienții tratați cu ciclosporină 5mg/kg/zi. PASI 75 a fost atins de 87% dintre pacienți după 16 săptămâni de tratament cu doze de 2.5-5mg/kg/zi. [112][113][114]

## **Efecte adverse**

Sunt în general proporționale cu doza și cu durata tratamentului. Principalele efecte adverse pe termen lung la pacienții tratați cu ciclosporină sunt hipertensiunea arterială și toxicitatea renală. Din aceste

motive, ciclosporina nu este o alternativă terapeutică recomandabilă pe termen lung.

De altfel, ghidul canadian de tratament al psoriazisului recomandă ca utilizarea ciclosporinei să nu depășească 12 săptămâni, în timp ce ghidul european de tratament al psoriazisului recomandă ca durata maximă a tratamentului cu ciclosporină să fie 2 ani. [94] [95] [96] [112] [113] [114] [115] [116]

În acest context, ciclosporina poate fi folosită pentru o instalare mai rapidă a efectului la pacienți cu forme severe sau instabile de psoriazis, urmând ca ulterior pacienții să fie tratați cu medicamente care oferă o mai bună siguranță și toleranță pe termen lung.

Cele mai frecvente efecte adverse sunt:

*Renale.* S-au raportat creșteri ale creatininei serice și reduceri ale clearance-ului la creatinină cu valori cuprinse între 10-30% la aproximativ 20% dintre pacienți. Dacă rata filtrării glomerulare se reduce cu peste 25% față de momentul inițierii tratamentului, doza de ciclosporină trebuie redusă. Dacă doza redusă de ciclosporină nu determină ameliorarea ratei filtrării glomerulare în interval de 4 săptămâni, atunci ciclosporina trebuie întreruptă. Aceste recomandări sunt valabile și pentru situațiile în care rata filtrării glomerulare se menține în limite normale. Absența monitorizării renale poate conduce, în tratamentele prelungite, la alterarea ireversibilă a funcției renale cu insuficiență renală. [112][113][114]

*Cardiovasculare.* Ciclosporina produce hipertensiune arterială la 10-15% din cazuri. De obicei, creșterile nu sunt foarte mari și pot fi controlate prin administrare de antihipertensive, de obicei calciu-blocante. Dacă tensiunea nu este controlată, se poate reduce doza de ciclosporină și dacă nici reducerea dozei nu determină controlul hipertensiunii, ciclosporina trebuie întreruptă.

*Gastrointestinale.* Greață, diaree au fost raportate la 20-30% dintre pacienți. Afectarea hepatică, exprimată prin creșteri ale transaminazelor și/sau ale bilirubinei a fost raportată la 30-40% dintre pacienți. Hiperplazia gingivală se întâlnește la 10% dintre cei tratați.

Efecte adverse relativ frecvente, dar mai puțin severe sunt: *cefalee, dureri musculare, hipertricoză, parestezii.*

## **Monitorizare**

Evaluare pre-tratament: măsurarea tensiunii arteriale în două momente diferite, hemogramă, transaminaze (ALAT, ASAT, GGT), electroliți (Na, K, Mg), creatinină serică, acid uric, colesterol, trigliceride, sumar de urină, test de sarcină.[94][95][96][117]

Evaluare bilunară în prima lună și apoi lunară: hemogramă, transaminaze, electroliți, creatinină serică. Acidul uric, colesterolul și trigliceridele se vor evalua la fiecare 8 săptămâni de tratament.

## **Interacțiuni medicamentoase**

Metabolizarea ciclosporinei depinde de calea citocromului P450-3A4, ca atare asocierea cu alte substanțe care inhibă această cale (ex: claritromicină, eritromicină, doxiciclină, calciu-blocante, itraconazol, suc de grapefruit) poate determina atingerea unor concentrații de ciclosporină potențial periculoase.

Este important de a verifica potențialele interacțiuni ale oricărei medicații asociate ciclosporinei.

## **Ciclosporina în asociere cu alte terapii**

Este contraindicată asocierea ciclosporinei cu fototerapia (din cauza creșterii riscului dezvoltării carcinoamelor cutanate) și cu retinoizii (asocierea nu are o eficacitate superioară utilizării separate a celor două medicamente. Asocierea cu metotrexat, deși posibilă, nu este foarte recomandată din cauza efectului imunosupresiv cumulativ și pentru că există alternative terapeutice mai sigure și superioare ca eficacitate.

## **3. Acitretin**

Acitretinul este singurul retinoid oral aprobat pentru tratamentul psoriazisului. Etretnatul, al cărui metabolit este acitretinul, a fost retras de pe piață.[94][95][96]

### **Mecanism de acțiune**

Retinoizii acționează prin reducerea proliferării și stimularea diferențierii keratinocitare. Au și efecte anti-inflamatorii, inhibând activarea limfocitelor Th17. [118][119]

## **Indicații dermatologice**

Acitretinul este indicat în formele extensive și severe de psoriazis. Este eficace mai ales în formele de psoriazis pustulos palmo-plantar și are o eficacitate mai mică în psoriazisul vulgar în plăci.[94][95][96]

## **Contraindicații**

Contraindicații absolute: afectarea hepatică sau renală severă, hiperlipidemia severă, alcoolismul.

Contraindicații relative: hepatita infecțioasă sau toxică, diabetul zaharat, hipetrigliceridemia, utilizarea în populația pediatrică. Deoarece acitretinul este teratogen, este complet contraindicată cu 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului și timp de 3 ani după terminarea acestuia. Pacientele de vârstă fertilă trebuie informate despre teratogenicitate și trebuie luate măsuri contraceptive stricte (utilizarea concomitentă a două metode contraceptive diferite). Pacienților tratați cu acitretin li se interzice să doneze sânge.

## **Dozaj și cale de administrare**

Acitretinul se administrează inițial în doză de 25-30mg/zi (0.25-0.5mg/kg/zi) timp de 2-4 săptămâni. Un răspuns clinic semnificativ este de așteptat după 6-8 săptămâni. Dacă răspunsul este nesatisfăcător, doza poate fi crescută până la 0.5-0.8 mg/kg/zi, în general nefiind recomandată depășirea unei doze zilnice de 75mg. [94][95][96][90][120]

## **Eficacitate**

Utilizarea acitretinului pentru tratarea psoriazisului vulgar în plăci în doze zilnice de 10-25mg nu s-a dovedit a fi eficace. Creșterea dozei la 50-75mg/zi a determinat atingerea PASI 75 la doar 25% dintre cei tratați cu acest regim, dar dozele mari au determinat mult mai frecvent efecte adverse suficient de severe încât să determine întreruperea tratamentului. [94][95][96][120]

## **Efecte adverse**

Cele mai frecvente efecte adverse sunt xeroza cutanată și cheilita. Frecvent este întâlnită conjunctivita și tratamentul poate fi prost tolerat de

pacienții care poartă lentile de contact. Ocazional pot apărea: fotosensibilitate, dureri musculare și/sau articulare, hepatită, hipertrigliceridemie, osificarea precoce a cartilajelor de creștere. [94][95][96][120]

### **Monitorizare**

Evaluare pre-tratament: test de sarcină, stabilirea unui program de contracepție eficace, hemogramă, transaminaze (ALAT, ASAT, GGT), glicemie, creatinină serică, trigliceride, colesterol total și fracțiuni.

Evaluare după inițierea tratamentului: test de sarcină lunar și timp de 3 ani după încheierea terapiei, hemogramă (la fiecare 8 săptămâni), transaminaze, trigliceride, colesterol total și fracțiuni (inițial după primele 4 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni). [94][95][96]

### **Interacțiuni medicamentoase**

Se contraindică asocierea acitretinului cu metotrexat (crește toxicitatea hepatică), cicliline pe termen lung (crește riscul de hipertensiune intracraniană). Statinele trebuie administrate cu precauție din cauza creșterii riscului de miopatie. [94][95][96]

### **Acitretin în asociere cu alte terapii**

Asocierea cu fototerapia (Re-PUVA) crește eficiența și permite utilizarea unor doze de acitretin mai mici. Nu sunt dovezi că asocierea acitretinului cu alte terapii sistemice ar fi utilă. [90]

## **4. Apremilast**

Apremilastul face parte dintr-o clasă recent introdusă de molecule mici, inhibitoare ale fosfo-diesterazei-4.

### **Mecanism de acțiune**

Apremilastul, prin acțiunea de inhibare a fosfodiesterazei-4, acționează în psoriazis prin reducerea expresiei unor mediatori inflamatorii – TNF-alfa și IL-23.[94]

### **Indicații dermatologice**

Apremilast este indicat în tratamentul psoriazisului cronic în plăci, moderat și sever, la pacienții adulți care nu au răspuns sau care au

contraindicații la alte terapii sistemice (metotrexat, ciclosporină). Este, de asemenea, indicat în tratamentul psoriazisului artropatic, în terapie unică sau asociat medicamentelor remisive sintetice (DMARDs)<sup>2</sup>. [94] [121] [122][123]

### **Contraindicații**

Apremilast este contraindicat în sarcină.

### **Dozaj și cale de administrare**

Apremilast se administrează pe cale orală, în doză de 30 mg de două ori/zi, la aproximativ 12 ore interval. Se recomandă o schemă de titrare progresivă a dozei, cu atingerea dozei de 30 mgx2/zi începând din ziua a 6-a. (ex: se începe cu 10mg/zi, apoi 10mgx2/zi, apoi 20mgx2/zi etc)

### **Eficacitate**

Eficacitatea apremilast este mai mică decât a terapiilor biologice. PASI 75 este atins de 33% dintre cei tratați după 16 săptămâni de tratament. [94][95][96][121][122][123][124]

### **Efecte adverse**

Cele mai frecvente efecte adverse sunt cele gastrointestinale: greață (14%), vărsături, diaree (15%). Acestea apar de obicei în primele săptămâni de tratament și sunt mai frecvente la vârstnici. Dacă manifestările sunt severe, poate fi necesară întreruperea tratamentului. Tratamentul cu apremilast se asociază cu un risc crescut de insomnie și depresie, inclusiv ideeație suicidară și suicid. Alte efecte adverse mai frecvent întâlnite sunt: infecții ale tractului respirator superior (8%), cefalee (8%). [125][126]

### **Interacțiuni medicamentoase**

Asocierea apremilast cu inductori ai citocromului P450 3A4 (ex rifampicină, fenobarbital) determină reducerea concentrațiilor eficace de apremilast și reducerea eficacității acestuia.

---

<sup>2</sup> Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

## **IV. Terapia biologică în psoriazisul vulgar în plăci și placarde moderat și sever**

### **Definiție și scop**

Scopul acestei secțiuni este de a oferi recomandări bazate pe dovezi și pe experiența practică a experților dermatologi români cu privire la utilizarea terapiilor biologice disponibile în prezent în țara noastră pentru tratamentul psoriazisului vulgar la adulți și copii.

Această secțiune este în parte bazată pe ghidul S1 elvețian[127], pe ghidul S3 european și update-ul acestuia din 2017[94][128], precum și pe ghidul S3 britanic[129], lucrări elaborate pe baza recomandărilor formulate în instrumentul AGREE II (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation instrument -[www.agreetrust.org](http://www.agreetrust.org)).

Varietatea mare a aspectelor clinice în ceea ce privește istoricul bolii, preferințele pentru o anumită terapie, comorbiditățile (inclusiv artrita psoriazică -APs), potențialul reproductiv, riscul de infecție, gradul de aderență la tratament și multe altele sunt elemente importante în decizia pe care pacienții o iau alături de medicul curant în alegerea abordării terapeutice adecvate a psoriazisului și trebuie atent evaluate în cadrul consultației individuale pentru fiecare pacient.

În funcție de severitatea bolii, precum și din cauza stigmatizării psihosociale, calitatea vieții pacienților poate fi sever alterată comparativ cu pacienți cu diabet zaharat de tip 2, boli pulmonare cronice, etc. Cu toate acestea, înainte de introducerea terapiei biologice gradul de aderență la tratament era foarte scăzut, doar 25% dintre pacienți fiind pe deplin mulțumiți de rezultatele obținute. Alegerea unei terapii adecvate poate preveni exacerbările bolii și ale comorbidităților și astfel poate crește calitatea vieții, cu evitarea spitalizărilor și prevenirea absenteismului de la locul de muncă, observație recunoscută chiar la nivelul Organizației Mondiale a Sănătății.

Conform protocolului în vigoare stabilit de CNAS împreună cu Ministerul Sănătății, terapia biologică poate fi folosită în tratamentul psoriazisului sever, definit pe baza celor două scoruri - PASI >10 și/sau



DLQI >10, definiție cu o largă susținere în rândul experților, precum și în situația formelor grave cu localizări speciale (cum ar fi scalpul, palmele și/sau plantele, unghiile, regiunea genitală și pliurile mari, care provoacă disconfort sport) obiectivate prin scorurile specifice de zonă.

Pentru a beneficia de compensarea integrală a medicației biologice, este necesară îndeplinirea următoarelor criterii de eligibilitate:

- **pentru pacienții adulți (cu vârsta peste 18 ani):**

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever de peste 6 luni și
- DLQI >10 și
- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unuia dintre următoarele criterii):
  - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățirea scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului, respectiv îmbunătățirea cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și îmbunătățirea scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):
    - metotrexat 15 mg - 30 mg / săptămână
    - acitretin 25-50mg zilnic
    - ciclosporină 2-5mg/kgc zilnic
    - fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie;
  - a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice;
  - pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite;
  - are o boală cu recădere rapidă, ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

- **pentru pacienții copii și adolescenți (cu vârste între 4 și 18 ani):**
  - pacientul suferă de psoriazis vulgar sever de peste 6 luni și
  - pacientul are vârstă între 4-18 ani și
  - scor cDLQI >10 și
  - eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unuia dintre următoarele criterii):
    - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățirea scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățirea cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și îmbunătățirea scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):
      - metotrexat 0,2-0,7 mg/kg corp/săptămână
      - acitretin 0,5-1 /kg corp zilnic
      - ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic
      - fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani;
    - a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice;
    - pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite;
    - are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.[130]

## **ADALIMUMAB**

Adalimumab (ADA) este un anticorp monoclonal IgG1 uman recombinant, produs pe celulele ovariene de hamster chinezesc. El se leagă

specific de TNF $\alpha$  și neutralizează funcția biologică a acestuia, blocându-i interacțiunea cu receptorii TNF p55 și p75 de pe suprafața celulei.

## 1. Indicații

**Adulți:** ADA este indicat în psoriazisul moderat până la sever, la pacienții care nu au răspuns la cel puțin una din terapiile sistemice clasice, sau fototerapie.

De asemenea, este indicat în APs și contraindicat în psoriazisul pustulos.

La adulți este recomandată o doză de inducție de 80 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni, începând cu prima săptămână după doza inițială.

**Copii și adolescenți:** ADA este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

La copii și adolescenți, doza se stabilește în funcție de greutatea pacientului: 15 kg până la < 30 kg - este recomandată o doză de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni, începând cu prima săptămână după doza inițială. La o greutate mai mare sau egală cu 30 kg este recomandată o doză de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni, începând cu prima săptămână după doza inițială.[131]

## 2. Contraindicații

- **absolute:** hipersensibilitatea la ADA, terapii imunosupresive concomitente, hepatită cronică B activă, tuberculoză activă, insuficiență cardiacă congestivă (gradele III și IV NYHA).
- **relative:** prezența factorilor predispozanți pentru infecții și istoricul de infecții recurente, infecțiile localizate, prezența concomitentă a lupusului eritematos sistemic sau a sclerozei multiple, vaccinurile cu virusuri vii atenuate, tuberculoza latentă, pacienți care locuiesc în zone geografice cu o incidență crescută a tuberculozei sau histoplasmozei, hepatita C, efectuarea a peste 200 de cure de PUVA-

terapie (în special dacă au fost urmate de administrarea de ciclosporină), afecțiuni limfoproliferative și alte malignități (cu excepția cancerelor de piele de tip non-melanom tratate cu succes și a displaziei cervicale), sarcina.

### 3. Reacții adverse

**Tabel 17.** Cele mai importante efecte adverse, în funcție de frecvența cu care sunt întâlnite

Frecvență	Reacții adverse
Foarte frecvente	Reacție la locul de injectare
Frecvente	Infecții ale tractului respirator superior, sinuzite, cefalee, urticarie
Ocazionale	Tuberculoză, reactivarea tuberculozei latente, sindrom lupus-like, psoriazis paradoxal
Rare	Limfom
Foarte rare	Niciuna

### 4. Interacțiuni medicamentoase

- Vaccinurile cu virusuri vii atenuate nu ar trebui administrate în timpul tratamentului. Datorită timpului de înjumătățire lung, ADA ar trebui întrerupt cu cel puțin șase săptămâni (trei timpi de înjumătățire) înainte de o astfel de vaccinare și poate fi reluat două sau trei săptămâni după.

Pentru populația pediatrică, este indicată aducerea la zi a schemei de vaccinare înainte de începerea tratamentului cu ADA.

- Medicația imunosupresoare (MTX, CSA, alte terapii biologice) crește gradul de imunosupresie.
- Terapia PUVA crește riscul apariției cancerelor cutanate.

### 5. Sarcina și alăptarea:

Femeile cu potențial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să

continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puțin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu ADA.

Un număr mare de cazuri de sarcini la gravide expuse la ADA finalizate cu nașterea unui făt viu, inclusiv expuneri în primul trimestru, nu au indicat o creștere a ratei de apariție a malformațiilor la nou-născut. ADA poate traversa bariera placentară și este prezent în serul nou-născuților. În consecință, acești sugari pot prezenta un risc crescut de infecții.

În timpul sarcinii, ADA se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

ADA este excretat în laptele matern în concentrații foarte mici, cu prezența adalimumab în laptele uman la concentrații de 0,1% până la 1% din concentrația prezentă în serul matern. Administrate pe cale orală, proteinele IgG sunt supuse proteolizei intestinale și au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/copiilor alăptați. În consecință, ADA poate fi utilizat în timpul alăptării.

## 6. Considerații speciale

- În cadrul monitorizării tratamentului, ar trebui avut în vedere că unele simptome (cum ar fi *febra*) pot fi supresate în timpul terapiei anti-TNF, cu implicații directe asupra depistării infecțiilor.
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. ADA nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală și, implicit, nu se pot face recomandări asupra dozei.
- La sugarii care au fost expuși *in utero* la ADA, nu este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de ADA administrată mamei în timpul sarcinii.
- Nu sunt disponibile studii cu privire la siguranța procedurilor chirurgicale la pacienții cu psoriazis vulgar tratați cu ADA. Unele studii referitoare la pacienți cu artrită reumatoidă tratați cu agenți anti-TNF sugerează că riscul de infecție post-operatorie a plăgii nu crește semnificativ. [132] Prin urmare, atunci când este posibil, se recomandă întreruperea ADA cu trei până la cinci timpi de înjumătățire înainte de intervenție, în special la pacienții diabetici și la toți cei care prezintă risc crescut de infecții.

## ETANERCEPT

Etanercept (ETA) este o proteină solubilă, dimerică, de fuziune, formată prin cuplarea porțiunii p75 a receptorului uman pentru factorul de necroză tumorală, cu un fragment Fc de IgG1 umană, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc. ETA acționează ca receptor specific pentru TNF $\alpha$ , inhibând competitiv legarea acestuia de receptorul de pe suprafața celulelor, și conducând la inactivitatea biologică a TNF.

### 1. Indicații

**Adulți:** ETA este indicat în psoriazisul moderat până la sever, la pacienții care nu au răspuns la cel puțin una din terapiile sistemice clasice, sau fototerapie. De asemenea, este indicat în APs activă și contraindicat în psoriazisul pustulos.

Doza recomandată este de 25 mg administrată de două ori pe săptămână, sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

**Copii și adolescenți:** ETA este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.[133]

### 2. Contraindicații

- **absolute:** hipersensibilitatea la ETA, hepatită cronică B activă, tuberculoză activă, insuficiență cardiacă congestivă (gradele III și IV NYHA).
- **relative:** sarcina și alăptarea, terapii imunosupresive concomitente, HIV sau SIDA, hepatită B și C, insuficiență cardiacă congestivă

(gradele I și II NYHA), afecțiuni demielinizante (inclusiv în antecedentele heredo-colaterale), vaccinurile cu virusuri vii atenuate, efectuarea a peste 200 de cure de PUVA-terapie (în special dacă au fost urmate de administrarea de ciclosporină), afecțiuni limfoproliferative și alte malignități (cu excepția cancerelor de piele de tip non-melanom tratate cu succes și a displaziei cervicale).

### 3. Reacții adverse

**Tabel 18.** Cele mai importante efecte adverse, în funcție de frecvența cu care sunt întâlnite

Frecvență	Reacții adverse
Foarte frecvente	Reacție la locul de injectare, infecții (ale tractului respirator superior, bronșite, tegumentare)
Frecvente	Prurit, febră, reacții alergice
Ocazionale	Infecții grave, urticarie, angioedem, trombocitopenie, cancer de piele de tip non-melanom, uveite, pneumonie interstițială, vasculite, psoriazis (debut sub tratament, agravare, sau dezvoltarea formei pustuloase)
Rare	Infecții oportuniste, tuberculoză, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, anemie, leucopenie, neutropenie, pancitopenie, anafilaxie, creșterea enzimelor de citoliză hepatică, boli demielinizante ale SNC (ex: scleroza multiplă), boli demielinizante periferice (inclusiv Sindromul Guillain-Barré), nevrită optică, mielită transversă, convulsii, debutul sau agravarea insuficienței cardiace congestive, vasculite cutanate, lupus eritematos cutanat, sindrom lupus-like, limfom melanom
Foarte rare	Necroliză epidermică toxică, anemie aplastică

### 4. Interacțiuni medicamentoase:

- Vaccinurile cu virusuri vii atenuate nu ar trebui administrate în timpul tratamentului.
- Asocierea cu Anakinra crește riscul apariției infecțiilor grave și neutropeniei, fără a fi demonstrat un beneficiu clinic.
- Asocierea cu Abatacept crește riscul apariției reacțiilor adverse severe, fără a fi demonstrat un beneficiu clinic.

- Medicația imunosupresoare (MTX, CSA, alte terapii biologice) crește gradul de imunosupresie.
- Terapia PUVA crește riscul apariției cancerelor cutanate.

### 5. Sarcina și alăptarea:

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu ETA și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Enbrel nu este recomandat în timpul sarcinii. Conform ghidului S3 european (pg. 130), în cazul femeilor însărcinate, cu psoriazis sever care necesită terapie sistemică și la care beneficiile depășesc riscurile, există consens în rândul experților în ceea ce privește luarea în calcul a terapiei cu ETA.[94]

ETA este excretat în laptele uman după administrare subcutanată. Trebuie decis dacă să se întrerupă alăptarea sau să se întrerupă tratamentul, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### 6. Considerații speciale:

- În cadrul monitorizării tratamentului, ar trebui avut în vedere că unele simptome (cum ar fi *febra*) pot fi supresate în timpul terapiei anti-TNF, cu implicații directe asupra depistării infecțiilor.
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici, la cei cu insuficiență renală sau hepatică.
- Întreruperea tratamentului: după obținerea controlului asupra bolii prin tratament continuu pe termen lung (de exemplu – PASI 75), ETA poate fi întrerupt. ETA poate fi utilizat în terapie continuă, sau intermitentă. Studii deschise au arătat menținerea în timp a eficacității, chiar după întreruperea terapiei, durata medie de apariție a recăderilor fiind între 70 și 90 de zile. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.



- ETA ar trebui întrerupt cu cel puțin două săptămâni înainte a unei intervenții chirurgicale majore. Poate fi reluat după vindecarea completă, în absența oricărei infecții. O atenție deosebită trebuie acordată intervențiilor ortopedice pentru montarea protezelor osteo-articulare.

## INFLIXIMAB

Infliximab (IFX) este un anticorp monoclonal IgG1 chimeric (uman-murinic), produs în celule hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat. El se leagă cu o afinitate mare de formele solubile și de cele transmembranare ale TNF $\alpha$ , inhibându-i activitatea funcțională.

IFX este singurul tratament biologic pentru psoriazisul vulgar cu administrare intravenoasă.

### 1. Indicații

**Adulți:** IFX este indicat în psoriazisul moderat până la sever, la pacienții care nu au răspuns la cel puțin una din terapiile sistemice clasice, sau fototerapie. De asemenea, este indicat în APs activă și contraindicat în psoriazisul pustulos.

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

**Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea IFX la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani pentru indicația de psoriazis nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.[134]

### 2. Contraindicații

- **absolute:** hipersensibilitatea la IFX, proteine murine sau oricare alt compus al produsului; infecții active; hepatită cronică B activă; tuberculoză activă; insuficiență cardiacă congestivă (gradele III și IV NYHA); sarcina și alăptarea.
- **relative:** afecțiuni demielinizante, vaccinurile cu virusuri vii atenuate, efectuarea a peste 200 de cure de PUVA-terapie (în special

dacă au fost urmate de administrarea de ciclosporină), hepatită C, afecțiuni limfoproliferative și alte malignități (cu excepția cancerelor de piele de tip non-melanom tratate cu succes și a displaziei cervicale), afecțiuni hepato-biliare.

### 3. Reacții adverse

**Tabel 19.** Cele mai importante efecte adverse, în funcție de frecvența cu care sunt întâlnite

Frecvență	Reacții adverse
Foarte frecvente	Reacții adverse legate de perfuzie, cefalee, infecții virale (în special gripă sau herpes), sinuzită
Frecvente	Infecții bacteriene (celulită, sepsis), prurit, febră, urticarie, creșterea transaminazelor, hipotensiune, hipertensiune, amețeli, depresie
Ocazionale	Boala serului, sindrom de tip lupus, insuficiență cardiacă, tuberculoză, infecții fungice (candidoză, onicomicoză), reacții anafilactice
Rare	Infecții oportuniste, pancitopenie, vasculite, boli demielinizante, melanom, limfom, limfom non-Hodgkin, leucemie
Foarte rare	Niciuna

### 4. Interacțiuni medicamentoase:

Nu sunt cunoscute interacțiuni ale IFX cu metabolismul altor medicamente și nu s-au efectuat studii de interacțiune.

- Vaccinurile cu virusuri vii atenuate nu ar trebui administrate în timpul tratamentului.
- Nu există date suficiente legate de asocierea IFX cu alte tratamente biologice (Anakinra, Abatacept), dar aceasta nu este recomandată deoarece poate crește riscul apariției infecțiilor.
- Medicația imunosupresoare (MTX, CSA) poate crește gradul de imunosupresie.
- Terapia PUVA ar putea crește riscul apariției cancerelor cutanate.

### 5. Sarcina și alăptarea:

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să ia în considerare folosirea unei metode contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să

continue folosirea acesteia pentru cel puțin 6 luni după ultimul tratament cu IFX.

În cazul femeilor expuse la IFX în timpul sarcinii, a fost observat un risc crescut pentru cezariană, naștere prematură, dimensiuni reduse comparativ cu vârsta gestațională și greutate scăzută la naștere. IFX trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă este absolut necesar.

Deoarece imunoglobulinele umane sunt excretate în lapte, femeile nu trebuie să alăpteze timp de cel puțin 6 luni după tratamentul cu IFX.

## 6. Considerații speciale

- În studiile clinice, infecțiile au fost raportate într-o proporție mai mare la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. De asemenea, la pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau mai mare) incidența infecțiilor grave a fost mai mare, unele conducând la deces.
- Întreruperea tratamentului cu durată mai mare de 16 săptămâni crește riscul de apariție a anticorpilor anti-IFX și un risc mai mare de reacții alergice la reluarea tratamentului.
- În urma expunerii *in utero* la IFX, sugarii pot avea un risc crescut pentru agranulocitoză, infecții, inclusiv infecție diseminată gravă care poate avea evoluție letală. Administrarea vaccinurilor cu germeni vii (de exemplu vaccinul BCG) la acești sugari nu este recomandată timp de cel puțin 6 luni după naștere.
- În situația necesității unei intervenții chirurgicale majore trebuie avut în vedere timpul de înjumătățire lung al IFX, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție în ceea ce privește apariția infecțiilor și trebuie luate măsurile adecvate. Se recomandă efectuarea intervenției în intervalul de 8 săptămâni dintre două perfuzii și luarea în considerare a unui risc crescut de reacții adverse legate de perfuzie dacă este necesară amânarea administrării.

## IXEKIZUMAB

Ixekizumab (IXE) este un anticorp IgG4 monoclonal umanizat, recombinant, obținut în celule ovariene de hamster chinezesc. El se leagă cu

afinitate mare și specificitate de interleukina 17A și inhibă acțiunile biologice induse sau reglate de aceasta.

### 1. Indicații

**Adulți:** Este indicat în psoriazisul moderat până la sever, la pacienții adulți care nu au răspuns la cel puțin una din terapiile sistemice clasice, sau fototerapie. De asemenea, este indicat în APs activă.

Doza recomandată este de 160 mg prin injecție subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

**Copii și adolescenți:** Nu au fost încă stabilite siguranța și eficacitatea IXE la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani. În prezent nu există date disponibile.[135]

### 2. Contraindicații

- **absolute:** hipersensibilitate gravă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, infecții active semnificative clinic (de exemplu, tuberculoză activă)
- **relative:** boală Crohn (necesită monitorizare atentă)

### 3. Reacții adverse

**Table 20.** Cele mai importante efecte adverse, în funcție de frecvența cu care sunt întâlnite

Frecvență	Reacții adverse
Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator superior (rinofaringite), reacții la locul de injecție (eritem și durere)
Frecvente	Durere orofaringiană, greață, infecții de tip tinea
Ocazionale	Gripă, rinită, conjunctivită, candidoză orală, celulită, neutropenie, trombocitopenie, urticarie
Rare	Niciuna
Foarte rare	Niciuna
Cu frecvență necunoscută	Exacerbări ale bolii Crohn

#### 4. Interacțiuni medicamentoase

- Vaccinurile cu virusuri vii nu trebuie administrate în același timp cu IXE.
- Siguranța IXE în administrare concomitentă cu alți agenți imunomodulatori sau fototerapie nu a fost evaluată. Nu au fost efectuate studii *in vivo* de interacțiune medicamentoasă.
- Il-17 nu are efect direct asupra expresiei citocromului P450 (CYP450).

Efectul antiinflamator al IXE poate normaliza nivelul CYP450, însoțit de o normalizare a metabolizării medicației concomitente dependente de acesta, în special a celei cu spectru terapeutic îngust, cum ar fi warfarina. Este necesară monitorizarea atentă în situația acestei asocieri.

#### 5. Sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție în timpul și timp de cel puțin 10 săptămâni după tratamentul cu IXE.

Există date limitate privind folosirea IXE la femeile gravide. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IXE în timpul sarcinii.

Nu se știe dacă IXE este excretat în laptele uman sau absorbit în circulația sistemică după ingerare. Trebuie să se ia o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea tratamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### 6. Considerații speciale

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani). Există informații limitate la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  de ani. IXE nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică și nu sunt disponibile date farmacocinetice, deci nu se pot face recomandări cu privire la doze.

- Nu sunt încă disponibile date clinice legate de managementul perioperator al tratamentului cu IXE.
- Există puține studii clinice deschise legate de eficacitatea și siguranța utilizării IXE în tratamentul psoriazisului pustulos. În Japonia IXE a primit aprobare pentru tratamentul psoriazisului pustulos generalizat la adulți. [136][137][138]

## SECUKINUMAB

Secukinumab (SEC) este un anticorp IgG1/κ monoclonal complet uman, recombinant, obținut în celule ovariene de hamster chinezesc. El se leagă selectiv de interleukina 17A (IL-17A) și îi antagonizează acțiunea.

### 1. Indicații

**Adulți:** SEC este indicat în psoriazisul moderat până la sever, la pacienții care nu au răspuns la cel puțin una din terapiile sistemice clasice, sau fototerapie. De asemenea, este indicat în APs activă.

Doza recomandată este de 300 mg, administrată prin injecție subcutanată, la o doză inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg.

**Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea SEC la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.[139]

### 2. Contraindicații

- **absolute:** hipersensibilitatea la SEC, infecții acute severe, tuberculoză activă, vaccinurile vii, sarcina și alăptarea.
- **relative:** boală Crohn (necesită monitorizare atentă), tuberculoză latentă, hepatită B sau C, HIV, afecțiuni limfoproliferative și alte malignități (cu excepția cancerelor de piele de tip non-melanom tratate cu succes și a displaziei cervicale).

### 3. Reacții adverse

**Tabel 21.** Cele mai importante efecte adverse, în funcție de frecvența cu care sunt întâlnite

Frecvență	Reacții adverse
Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator superior (nazofaringite, rinite)
Frecvente	Herpes oral, rinoree, diaree, urticarie
Ocazionale	Candidoză orală, otită, conjunctivită, neutropenie, tinea pedis
Rare	Niciuna
Foarte rare	Niciuna
Cu frecvență necunoscută	Candidoză muco-cutanată (esofagiană), exacerbări ale bolii Crohn

### 4. Interacțiuni medicamentoase

- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în același timp cu SEC.
- În studiile privind psoriazisul, nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea SEC în combinație cu alți agenți imunosupresori (cu excepția metotrexatului), sau fototerapie. Nu a fost observată nicio interacțiune când SEC a fost administrat concomitent cu metotrexat și/sau corticosteroizi în studiile privind artrita (inclusiv la pacienții cu artrită psoriazică și spondilită anchilozantă).
- Il-17 nu are efect direct asupra expresiei CYP450. Efectul antiinflamator al SEC poate influența nivelul CYP450 și, în consecință, ar putea interacționa cu medicația dependentă de acesta, în special cu cea cu spectru terapeutic îngust, cum ar fi warfarina. Este necesară monitorizarea atentă în situația acestei asocieri.

### 5. Sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului și timp de minimum 20 săptămâni după tratamentul cu SEC.

Nu există date adecvate privind utilizarea SEC la femeile gravide. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea sa în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă SEC se excretă în laptele uman sau dacă este absorbit sistemic după ingerare. Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse la sugari, decizia de a întrerupe alăptarea în timpul tratamentului și până la 20 săptămâni după tratament sau de a întrerupe tratamentul cu SEC trebuie luată avându-se în vedere beneficiul alăptării pentru sugar și beneficiul administrării SEC pentru mamă.

#### **6. Considerații speciale:**

- Pe baza analizei farmacocinetice populaționale la un număr limitat de pacienți vârstnici, clearance-ul la pacienți vârstnici și la pacienții cu vârste sub 65 ani a fost similar. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.
- Nu sunt încă disponibile date clinice legate de managementul perioperator al tratamentului cu SEC. Până în prezent, nu există dovezi că tratamentul neîntrerupt cu SEC ar putea duce la apariția de complicații perioperatorii. Pacienții care necesită intervenții chirurgicale minore pot continua tratamentul. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, decizia de întrerupere ar trebui luată împreună cu medicul chirurg, ținând cont de riscurile de infecție și respectiv de agravare a psoriazisului.
- Există puține studii clinice deschise legate de eficacitatea și siguranța utilizării SEC în tratamentul psoriazisului pustulos. În Japonia SEC a primit aprobare pentru tratamentul psoriazisului pustulos generalizat la adulți.[140][141][142]

### **USTEKINUMAB**

Ustekinumab (UST) este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23, produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului. El se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a IL-12 și IL-23 umane și inhibă bio-activitatea acestora prin împiedicarea legării p40 de receptorul proteic exprimat pe suprafața celulelor imune.



## 1. Indicații

**Adulți:** UST este indicat în psoriazisul moderat până la sever, la pacienții care nu au răspuns la cel puțin una din terapiile sistemice clasice, sau fototerapie. De asemenea, este indicat în APs activă.

Posologia recomandată este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg, doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

**Copii și adolescenți:** UST este indicat pentru tratamentul pacienților adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii.

Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală și este indicată în tabelul de mai jos; trebuie administrată în săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni. Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, se poate utiliza formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg) sau poate fi consultat tabelul din RCP.[143]

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≥ 100 kg	45 mg
>100 kg	90 mg

## 2. Contraindicații

- **absolute:** hipersensibilitatea la UST sau oricare din excipienții produsului, orice infecție activă semnificativă clinic, tuberculoză latentă netratată.
- **relative:** afecțiuni limfoproliferative și alte malignități (cu excepția cancerelor de piele de tip non-melanom tratate cu succes și a displaziei cervicale), sarcina, vaccinurile virale sau bacteriene vii.

### 3. Reacții adverse

**Tabel 22.** Cele mai importante efecte adverse, în funcție de frecvența cu care sunt întâlnite

Frecvență	Reacții adverse
Foarte frecvente	Niciuna
Frecvente	Infecții ale tractului respirator superior, nazofaringite, eritem și durere la locul de injectare, prurit, infecții dentare, cefalee, amețeli, durere oro-faringiană, greață, vomă, diaree, mialgii, lombalgii, artralгии, fatigabilitate
Ocazionale	Herpes zoster, infecții virale ale tractului respirator superior, celulite, infecții micotice vulvo-vaginale, psoriazis pustulos, exfoliere cutanată, urticarie, rinite, reacții la locul injectării (edem, indurație, prurit, sângerări, hematoame), paralizie facială, depresie
Rare	Reacții de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie și angioedem), dermatită exfoliativă
Foarte rare	Niciuna

### 4. Interacțiuni medicamentoase

- Se recomandă ca vaccinurile virale sau bacteriene vii [cum ar fi vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG)] să nu fie administrate concomitent cu UST. Înainte de vaccinare tratamentul trebuie întrerupt timp de cel puțin 15 săptămâni după ultima doză și poate fi reluat cel mai devreme la 2 săptămâni după vaccinare. Pacienții care utilizează UST pot primi concomitent vaccinuri inactivate sau vaccinuri atenuate.
- În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea UST în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice, sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru APs, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea UST.

### 5. Sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu UST și până la 15 săptămâni după întreruperea acestuia.

Nu sunt disponibile date adecvate rezultate din utilizarea UST la femeile gravide. Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea sa în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă UST se excretă în laptele matern sau dacă se absoarbe sistemic după ingestie. Datorită riscului de apariție a reacțiilor adverse la copiii alăptați, trebuie luată o decizie cu privire fie la întreruperea alăptării în timpul tratamentului și până la 15 săptămâni după tratament, fie la întreruperea terapiei cu UST, luând în considerare beneficiul alăptării la sân a copilului față de beneficiul terapiei cu UST pentru mamă.

## **6. Considerații speciale**

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani). UST nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică, astfel încât nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.
- În RCP nu există recomandări privitoare la intervențiile chirurgicale la pacienții tratați cu UST. O abordare prudentă pare a fi întreruperea tratamentului cu 15 săptămâni înaintea unei intervenții chirurgicale majore.

Monitorizarea eficienței și siguranței la pacienții cu psoriazis sub tratament biologic urmărește obținerea unei scăderi a PASI cu cel puțin 50% după 6 luni de tratament în dozele recomandate și o reducere a DLQI cu cel puțin 5 față de valoarea de la inițierea terapiei biologice. Analizele de siguranță a tratamentului urmăresc în primul rând starea generală de sănătate a pacientului, apariția unor efecte adverse și mai ales apariția unor modificări care sa contraindica terapia biologică (infecții severe, în special TBC, Hepatite, neoplazii, afectări cardiace și renale).

În prezent recomandarea este de a menține continuu tratamentul biologic inițiat, cu schimbarea sa doar în cazul apariției unor reacții adverse sau al pierderii eficienței. Nu sunt date consistente care să susțină utilitatea și siguranța unui tratament discontinuu.

De asemenea nu se recomandă interschimbabilitatea(alternarea tratamentului cu medicații bio-similare), iar după eventuala schimbare a tratamentului cu terapii biologice din aceeași clasă, o a doua eventuală

schimbare se recomandă a fi cu un medicament biologic din altă clasă terapeutică (cu un alt mecanism de acțiune).

Pentru evitarea riscurilor legate de schimbarea medicației biologice se recomandă urmărirea păstrării eficienței terapiei biologice inițiate fie prin asocierea, la nevoie, cu terapii convenționale, fie prin escaladarea dozei, ținându-se cont de RCP.

## Bibliografie

1. R. Burgos-Pol, J. Martinez-Sesmero, J. Ventura-Cerdá, I. Elías and M. Casado, "The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review," *Actas-Dermosifiliograficas*, pp. 107(7):577-590, 2016.
2. Z. Mijušković, L. Kandolf-Sekulović, D. Todorović, M. Nikoliić, M. Jovanović, D. Škiljević, Z. Gajinov and R. Zečević, "Serbian Association of Dermatovenereologists' Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Psoriasis," *Serbian Journal of Dermatology and Venereology*, vol. 8, no. 2, pp. 61-78, 2016.
3. J. Bologna, J. Jorizzo and J. Schaffer, *Dermatology 3rd Edition*, Elsevier, 2012.
4. L. Goldsmith, S. Katz, B. Gilchrist, A. Paller, D. Leffell and K. Wolff, *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Eighth Edition*, McGraw-Hill, 2012.
5. D. Forsea, R. Popescu and C. Popescu, *Compendiu de dermatovenerologie*, București: Ed. Tehnica, 1996.
6. E. Christophers, J. Barker, C. Griffiths, E. Dauden, G. Milligan, C. Molta, R. Sato and R. Boggs, "The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics," *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 24, no. 5, pp. 548-554, 2010.
7. P. Lakuta and H. Przybył<sup>3</sup>a-Basista, "Toward a better understanding of social anxiety and depression in psoriasis patients: The role of determinants, mediators, and moderators," *Journal of Psychosomatic research*, no. 94, pp. 32-38, 2017.
8. J. Wu, R. Penfold, P. Primates, T. Fox, C. Stewart, S. Reddy, A. Egeberg, J. Liu and G. Simon, "The risk of depression, suicidal ideation and suicide attempt in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis," *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 31, no. 7, pp. 1168-1175, 2017.
9. J. Zill, J. Dirmaier, M. Augustin, S. Dwinger, E. Christalle, M. Harter and U. Mrowietz, "Psychosocial Distress of Patients with Psoriasis: Protocol for an Assessment of Care Needs and the Development of a Supportive Intervention," *JMIR research protocols*, vol. 7, no. 2, 2018.
10. H. Hunter, C. Griffiths and C. Kleyn, "Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis?," *The British journal of dermatology*, vol. 169, no. 5, pp. 965-974, 2013.

11. J. Wolhrlab, G. Fiedler, S. Gerdes, A. Nast, S. Philipp, M. Radtke and et.al, "Recommendations for detection of individual risk for comorbidities in patients with psoriasis," *Archives of dermatological research*, vol. 305, no. 2, pp. 91-98, 2013.
12. F. Dalgard, U. Gieler, L. Tomas-Aragones, L. Lien, F. Poot, G. Jemec and et.al, "The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries," *The journal of investigative dermatology*, vol. 135, no. 4, pp. 984-991, 2015.
13. D. Pathirana, A. Ormerod, P. Saiag, C. Smith, P. Spuls, J. Barker and et. al, "European Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris," *JEADV*, vol. 23, no. 2, 2009.
14. R. Patrick Das, Jain Kumar Arun and V. Ramesh, "Current concepts in the pathogenesis of psoriasis," *Indian Journal of Dermatology*, vol. 54, no. 1, pp. 7-12, 2009.
15. U. Mrowietz and K. Reich, "Psoriasis-New insights Into Pathogenesis and Treatment," *Deutsches Arzeblatt International*, vol. 106, no. 1-2, pp. 11-19, 2009.
16. L. Chen and T. Tsai, "Hla-Cw6 and Psoriasis," *The British Journal of Dermatology*, vol. 178, no. 4, pp. 854-862, 2018.
17. D. Saleh and L. S. Tanner, *Psoriasis, Guttate*, Treasure Island FL: StatPearls Publishing, 2018.
18. K. Dopytalska, P. Sobolewski, A. Błaszczak, E. Szymańska and I. Walecka, "Psoriasis in special localizations," *Reumatologia*, vol. 56, no. 6, pp. 392-398, 2018.
19. R. Singh, K. Lee, D. Ucmak, M. Brodsky, Z. Atanelov, B. Farahnik, M. Abrouk and et.al, "Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives," *Psoriasis (Auckland, N.Z.)*, vol. 6, pp. 93-104, 2016.
20. M. A. A. Daifallah and S. Kumar, *Pustular Psoriasis*, Treasure Island FL: StatPearls Publishing, 2018.
21. K. Hoegler, A. John, M. Handler and R. Schwartz, "Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment," *JEADV*, vol. 32, no. 10, pp. 1645-1651, 2018.
22. H. A. Mirza and T. Badri, *Generalized Pustular Psoriasis*, Treasure Island FL: StatPearls, 2018.
23. N. Namazi and S. Dadkhahfar, "Impetigo Herpetiformis: Review of Pathogenesis, Complication, and Treatment," *Dermatology Research and Practice*, 2018.
24. A. Owczarczyk-Saczonek, A. Znajewska-Pander, W. Owczarek, A. Maciejewska-Radomska and W. Placek, "Clinicopathologic retrospective analysis of annular pustular psoriasis," *Acta Dermatovenereologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, vol. 27, no. 4, pp. 215-219, 2018.
25. K. Blakely and M. Gooderham, "Management of scalp psoriasis: current perspectives," *Psoriasis Targets and Therapy*, vol. 6, pp. 33-40, 2016.
26. P. Rattanakaemakorn and P. Suchonwanit, "Scalp Pruritus: Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management," *BioMed Research International*, 2019.

27. N. Sarma, "Evidence and Suggested Therapeutic Approach in Psoriasis of Difficult-to-treat Areas: Palmoplantar Psoriasis, Nail Psoriasis, Scalp Psoriasis, and Intertriginous Psoriasis," *Indian Journal of Dermatology*, vol. 62, no. 2, pp. 113-122, 2017.
28. A. Miceli and G. Schmieder, *Palmoplantar Psoriasis*, Treasure Island FL: StatPearls Publishing, 2018.
29. B. Engin, O. Aşkın and Y. Tüzün, "Palmoplantar psoriasis," *Clinics in Dermatology*, vol. 35, no. 1, pp. 19-27, 2017.
30. I. Raposo and T. Torres, "Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: Current Treatment and Future Prospects," *American journal of clinical dermatology*, vol. 17, no. 4, pp. 349-358, 2016.
31. E. Jong, B. Seegers, M. Gulinck, J. Boezeman and P. van de Kerkhof, "Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients," *Dermatology (Basel, Switzerland)*, vol. 193, no. 4, pp. 300-303, 1996.
32. M. Sánchez-Regaña and P. Umbert, "Diagnosis and Management of Nail Psoriasis," *Actas Dermosifiliogr*, 2008.
33. E. Dauden, L. Puig, C. Ferrandiz, J. Sanchez-Carazo and J. Hernanz-Hermosa, "Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology," *European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 30, 2016.
34. U. Mrowietz and et al., "Comorbidity Prevalence in Psoriasis Patients: A Meta-Analysis," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 6, p. 3300, 2010.
35. M. Radtke, U. Mrowietz, J. Feuerhahn, M. Harter, R. von Kiedrowski, A. Nast, K. Reich, K. Stromer, J. Wohlrab and M. Augustin, "Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis," *Deutsche Dermatologische Gesellschaft*, 2015.
36. L. Skov and A. Lønnberg, "Co-morbidity in psoriasis: mechanisms and implications for treatment," *Expert Review of Clinical Immunology*, vol. 13, pp. 27-34, 2017.
37. W. Boehncke, S. Boehncke, A. Tobin and B. Kirby, "The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity," *Experimental Dermatology*, vol. 20, pp. 303-307, 2011.
38. J. Gelfand, A. Troxel, J. Lewis, S. Kurd, D. Shin, X. Wang, D. Margolis and B. Strom, "The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study," *Archives of Dermatology*, pp. 143(12):1493-9, 2007.
39. S. Morizane and R. Gallo, "Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis," *The Journal of Dermatology*, vol. 39(3): 225-230, 2012.
40. C. Ni and M. W. Chiu, "Psoriasis and comorbidities: links and risks," *Cinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, vol. 7, p. 119-132, 2014.
41. R. Prussick, L. Prussick and D. Nussbaum, "Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis," *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, vol. 8, pp. 43-45, 2015.

42. A. Shiu-chung, B. Shimrat Yaniv and A. Gottlieb, "Psoriatic Eye Manifestations," *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, vol. 17, no. 3, 2011.
43. M. Wei, J. Li, X. Li, L. Liu, D. Wang, X. Qu and S. Zhang, "Psoriasis and risk of chronic kidney disease: a meta-analysis," *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, vol. 11, pp. (3):1544-1550, 2018.
44. P. Gisondi, G. Altomare, F. Ayala, F. Bardazzi and et. al, "Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis," *JEADV*, vol. 31, no. 5, pp. 774-790, 2017.
45. A. Robinson, M. Kardos and A. Kimball, "Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 66, no. 3, pp. 369-375, 2012.
46. D. Praiser, J. Bagel, J. Gelfand, N. Korman, C. Ritchlin and et. al, "National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity," *Archives of dermatology*, vol. 143, no. 2, pp. 239-242, 2007.
47. P. Mease, "Measures of psoriatic arthritis," *Arthritis care & research*, vol. 63, no. 11, pp. 64-85, 2011.
48. A. Finlay, "Current severe psoriasis and the rule of tens," *The British journal of dermatology*, vol. 152, no. 5, pp. 861-867, 2005.
49. M. Pasch, "Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options," *Drugs*, vol. 76, no. 6, pp. 675-705, 2016.
50. J. Ortonne, S. Chimenti, T. Luger, L. Puig, F. Reid and R. Trueb, "Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm," *JEADV*, vol. 23, no. 12, pp. 1435-1444, 2009.
51. J. Bagel, K. Duffin, A. Moore, L. Ferris, K. Siu and et. al, "The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 77, no. 4, pp. 667-674, 2017.
52. J. Chung, K. Duffin, J. Takeshita, D. Shin, K. Krueger and et. al, "Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared with moderate to severe plaque psoriasis," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 71, no. 4, pp. 623-632, 2014.
53. W. Burgdorf, G. Plewig, H. Wolff and M. Landthaler, Braun-Falco's Dermatology 3rd edition, Springer, 2009.
54. S. Feldman, "Approaching Psoriasis Differently: Patient-Physician Relationships, Patient Education and Choosing the Right Topical Vehicle," *Journal of Drugs in Dermatology*, vol. 9, no. 8, pp. 908-911, 2010.
55. B. Whan, "Diagnosis and management of psoriasis," *Canadian Family Physician*, vol. 63, no. 4, pp. 278-285, 2017.

56. M. Augustin, B. Holland, D. Dartsch, A. Lagenbruch and M. Radtke, "Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review," *Dermatology (Basel, Switzerland)*, vol. 222, no. 4, pp. 363-374, 2011.
57. H. Richards, D. Fortune and G. Griffiths, "Adherence to treatment in patients with psoriasis," *JEADV*, vol. 20, no. 4, pp. 370-379, 2006.
58. G. Murphy and K. Reich, "In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines," *JEADV*, no. 4, pp. 3-8, 2011.
59. K. Papp, J. Berth-Jones, K. Kragballe, G. Wozel and M. de la Brassinne, "Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options," *JEADV*, vol. 21, no. 9, pp. 1151-1160, 2007.
60. M. Lebwohl, P. Ting and J. Koo, "Psoriasis treatment: traditional therapy," *Annals of Rheumatic Diseases*, vol. 64, no. 2, 2005.
61. K. Papp, W. Gulliver, C. Lynde and et. al, *Canadin Guidelines for the Management of plaque psoriasis. Chapter 5: Management of mild plaque psoriasis. Chapter 5 Management of mild plaque psoriasis*, 2009.
62. A. Menter, N. Korman, C. Elmets, S. Feldman and et. al, "Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 60, no. 4, pp. 643-659, 2009.
63. R. Cornell and R. Stoughton, "Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis," *Archives of Dermatology*, vol. 121, no. 1, pp. 63-67, 1985.
64. J. Miller, D. Roling, D. Margolis and C. Guzzo, "Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis," *Journal of American Academy of Dermatology*, vol. 41, no. 4, pp. 546-549, 1999.
65. N. Golbari, M. Porter and A. Kimball, "Current guidelines for psoriasis treatment: a work in progress," *Cutis.*, vol. 101, no. 3S, pp. 10-12, 2018.
66. A. Mason, J. Mason, M. Cork and G. Dooley, "Topical treatments for chronic plaque psoriasis," *The Cochrane database of systematic reviews*, 2009.
67. A. Menter and C. Griffiths, "Current and future management of psoriasis," *Lancet (London, England)*, vol. 370, pp. 272-284, 2007.
68. T. Afifi, Gilian de Gannes, C. Huang and Y. Zhou, "Topical therapies for psoriasis," *Canadian Family Physician*, vol. 51, no. 4, pp. 519-525, 2005.
69. A. Nast, I. Kopp, M. Augustin and et al, "German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris," *Archives of Dermatological Research*, vol. 299, no. 3, pp. 111-138, 2007.
70. D. Ashcroft, A. Po, H. Williams and C. Griffiths, "Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis," *BMJ*.
71. L. Scott, C. Dunn and K. Goa, "Calcipotriol ointment. A review of its use in the management of psoriasis," *American journal of clinical dermatology*, vol. 2, no. 2, pp. 95-120, 2001.



72. M. Lebwohl, J. Quijije, J. Gilliard and et. al, "Topical calcitriol is degraded by ultraviolet light," *J. Invest. Dermatol.*, 2003.
73. T. Berger, M. Duvic, A. Van Voorhees and et. al, "The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 54, no. 5, pp. 818-823, 2006.
74. J. Koo, N. Lowe, D. Lew-Kaya and et. al, "Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 43, pp. 821-828, 2000.
75. G. Weinstein, J. Koo, M. Lebwohl, N. Lowe and et. al, "Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 48, no. 5, 2003.
76. A. McGill, A. Frank, N. Emmett, D. Turnbull and et. al, "The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria," *FASEB journal*, vol. 19, no. 8, pp. 1012-1014, 2005.
77. A. Al Raddadi, M. Fatani, Y. Shaikh, D. Thaci and et. al, "Adopted guidelines of care for the topical management of psoriasis from American and German guidelines," *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*, vol. 15, no. 1, pp. 5-13, 2011.
78. Z. Petrescu, *Dermatologie și infecții transmise sexual, Iași*: Ed. Junimea, 2008.
79. W. Douglas, Y. Poulin, J. Decroix, J. Ortonne and et. al, "A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris," *Acta dermatovenerologica*, vol. 82, no. 2, pp. 131-135, 2002.
80. K. Kragballe, J. Austad, L. Barnes, A. Bibby and M. de la Brassinne, "A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris," *The British journal of dermatology*, vol. 154, no. 6, pp. 1155-1160, 2006.
81. A. Menter, N. Korman, C. Elmetts, S. Feldman, J. Gelfand and et.al, "Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 61, no. 3, pp. 451-485, 2009.
82. M. Zanolli and S. Feldman, *Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses*. 2nd ed., London: Taylor and Francis.
83. M. Weischer, A. Blum, F. Eberhard, M. Rocken and M. Berneburg, "No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study," *Acta dermatovenerologica*, vol. 84, no. 5, pp. 370-374, 2004.

84. T. Markham, S. Rogers and P. Collins, "Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis," *Archives of dermatology*, vol. 139, no. 3, pp. 325-328, 2003.
85. A. Menter, N. Korman, C. Elmets, S. Feldman and et. al, "Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 62, no. 1, pp. 114-135, 2010.
86. N. Lowe, J. Prystowsky, T. Bourget, J. Edelstein and et. al, "Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 24, no. 4, pp. 591-594, 1991.
87. V. Pătrașcu, *Boli dermatologice și infecții sexual transmisibile*, Craiova: Sitech, 2012.
88. T. Kampitak and P. Asawanonda, "The efficacy of combination treatment with narrowband UVB (TL-01) and acitretin vs narrowband UVB alone in plaque-type psoriasis: a retrospective study," *Journal of the Medical Association of Thailand*, vol. 89, no. 3, pp. 20-24, 2006.
89. T. Chuang, L. Heinrich, M. Schultz, G. Reizner, R. Kumm and D. Cripps, "PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 26, no. 2, pp. 173-177, 1992.
90. M. Lebwohl, "Acitretin in combination with UVB or PUVA," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 41, no. 3, pp. 22-24, 1999.
91. A. Tanew, P. Fritsch and J. Geiger, "Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: A randomized, double-blind comparison study," *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1991.
92. M. Trehan and C. Taylor, "Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 47, no. 5, pp. 701-708, 2002.
93. P. Asawanonda, R. Anderson, Y. Chang and C. Taylor, "308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study," *Archives of dermatology*, vol. 136, no. 5, pp. 619-624, 2000.
94. A. Nast, P. Gisondi, A. Ormerod, P. Saiag, C. Smith and et. al, "European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC," *JEADV*, vol. 29, no. 12, pp. 2277-2294, 2015.
95. S. Hsu, K. Papp, M. Lebwohl, J. Bagel and et.al, "Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis," *Archives of dermatology*, vol. 148, no. 1, pp. 95-102, 2012.
96. R. Warren, R. Chalmers, C. Griffiths and A. Menter, "Methotrexate for psoriasis in the era of biological therapy," *Clinical and experimental dermatology*, 2008.
97. J. West , S. Ogston and J. Foerster, "Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials," *PloS one*, vol. 11, no. 5, 2016.
98. E. Chan and B. Cronstein, "Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases," *Arthritis Research*, vol. 4, no. 4, pp. 266-273, 2002.

99. A. Randhawa, R. Blair and G. Wylie, "Folic acid – Who does what with methotrexate?," *JEADV*, 2017.
100. P. Duhra, "Folic acid 5mg daily reduces MTX-induced nausea without reducing efficacy," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 28, pp. 466-469, 1993.
101. Z. Ortiz, B. Shea, M. Suarez-Almazor, D. Moher, G. Wells and P. Tugwell, "The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials," *The journal of rheumatology*, vol. 25, no. 1, pp. 36-43, 1998.
102. B. Collin, S. Srinathan and T. Finch, "Methotrexate: prescribing and monitoring practices among the consultant membership of the British Association of Dermatologists," *The British journal of dermatology*, vol. 158, no. 4, pp. 793-800, 2008.
103. S. Lanse, G. Arnold, J. Gowans and et.al, "Low incidence of hepatotoxicity associated with long-term, low-dose oral methotrexate in treatment of refractory psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 30, no. 2, pp. 104-109, 1985.
104. D. McGill, J. Rakela, A. Zinsmeister and B. Ott, "A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy," *Gastroenterology*, vol. 99, no. 5, pp. 1396-1400, 1990.
105. R. Van Dooren-Greebe, A. Kuijpers, J. Mulder, T. De Boo and P. Van de Kerkhof, "Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis," *The British journal of dermatology*, vol. 130, no. 2, pp. 204-210, 1994.
106. M. Boffa, R. Chalmers, N. Haboubi, M. Shomaf and D. Mitchell, "Sequential liver biopsies during long-term methotrexate treatment for psoriasis: a reappraisal," *The British journal of dermatology*, vol. 133, pp. 774-778, 1995.
107. M. Boffa, A. Smith, R. Chalmers, D. Mitchell and et. al, "Serum type III procollagen aminopeptide for assessing liver damage in methotrexate-treated psoriatic patients," *The British journal of dermatology*, vol. 135, no. 4, pp. 538-544, 1996.
108. P. Maurice, A. Maddox, C. Green, F. Tatnall, J. Schofield and D. Stott, "Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen," *The British journal of dermatology*, vol. 152, no. 3, pp. 451-458, 2005.
109. H. Zachariae, L. Heickendorff and H. Sogaard, "The value of amino-terminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up," *The British journal of dermatology*, vol. 144, no. 1, pp. 100-103, 2001.
110. R. Chalmers, B. Kirby, P. Burrows and et. al, "Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis," *The British journal of dermatology*, vol. 152, no. 3, pp. 444-450, 2005.

111. Y. Suzuki, R. Uehara, C. Tajima, A. Noguchi and et. al, "Elevation of serum hepatic aminotransferases during treatment of rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate. Risk factors and response to folic acid," *Scandinavian journal of Dermatology*, vol. 28, no. 5, pp. 273-281, 1999.
112. C. Ellis, M. Fradin, J. Messana, M. Brown and et. al, "Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial," *The New England journal of medicine*, vol. 324, no. 5, pp. 277-284, 1991.
113. J. Koo, "A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group," *The British Journal of Dermatology*, vol. 139, no. 1, pp. 88-95, 1998.
114. A. Finzi, N. Mozzanica, A. Cattaneo and et. al, "Effectiveness of cyclosporine treatment in severe psoriasis: a clinical and immunologic study," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 21, no. 1, pp. 91-97, 1989.
115. C. Franchi, G. Cainelli, G. Frigerio, C. Garutti and G. Altomare, "Association of cyclosporine and 311 nM UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis: a new strategic approach," *International journal of immunopathology and pharmacology*, vol. 17, no. 3, pp. 401-406, 2004.
116. C. Laburte, R. Grossman, J. Abi-Reached and et. al, "Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun®) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis," *The British journal of dermatology*, 1994.
117. H. Meffert, M. Brautigam, L. Farber and G. Weidinger, "Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile," *Acta dermato-venerologica*, vol. 77, no. 2, pp. 137-141, 1997.
118. H. Meffert and N. Sonnichsen, "Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate," *Acta dermato-venerologica*, vol. 146, pp. 176-177, 1989.
119. D. Mucida, Y. Park, G. Kim and et. al, "Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid," *Science (New York)*, vol. 317, pp. 256-260, 2007.
120. M. Goldfarb, C. Ellis, A. Gupta and et. al, "Acitretin improves psoriasis in adose-dependent fashion," *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1988.
121. K. Papp, K. Reich, C. Leonardi and et. al, "Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1)," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 73, no. 1, pp. 37-49, 2015.
122. L. Green, D. Thaci, Z. Zhang, J. Goncalves and et. al, "Effect of apremilast and etanercept on pruritus and health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the LIBERATE study," *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2016.

123. K. Reich, M. Gooderham, L. Green and et. al, "The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52- week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE)," *JEADV*, vol. 31, no. 3, pp. 507-517, 2017.
124. K. Papp, R. Kaufmann, D. Thaci and et. al, "Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study," *JEADV*, vol. 27, no. 3, pp. 376-383, 2013.
125. Celgene Europe Limited, "Otezla (apremilast): New important advice regarding suicidal ideation and behaviour," 2016.
126. C. Paul, J. Cather, M. Gooderham, Y. Poulin and et. al, "Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2)," *The British Journal of Dermatology*, vol. 173, no. 6, pp. 1387-1399, 2015.
127. A. Kolios, N. Yawalkar, M. Anliker, W. Boehncke, L. Borradori, C. Conrad and et.al, "Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris," *Dermatology (Basel, Switzerland)*.
128. A. Nast, P. Spuls, G. van der Kraaij, P. Gisondi, C. Paul and et. al, "European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC," *JEADV*, vol. 31, no. 12, pp. 1951-1963, 2017.
129. C. Smith, Z. Jabbar-Lopez, Z. Yiu, T. Bale, A. Burden, L. Coates and et. al, "British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017," *The British journal of dermatology*, vol. 177, no. 3, pp. 628-636, 2017.
130. Protocol terapeutic în psoriazisul vulgar cronic în plăci și placarde sever privind utilizarea agenților biologici (cod L044L) – publicat în ANEXA din 30.08.2018 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, nr. 1.053/1.225/2018.
131. "[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_ro.pdf)," *Adalimumab: Anexa I - Rezumatul Caracteristicilor Produsului*.
132. D. Pappas and J. Giles, "Do antitumor necrosis factor agents increase the risk of postoperative orthopedic infections?," *Current opinion in rheumatology*, vol. 20, no. 4, pp. 450-456, 2008.
133. "Etanercept: Anexa I - Rezumatul Caracteristicilor Produsului," [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enbrel-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_ro.pdf).
134. "Infliximab: Anexa I - Rezumatul Caracteristicilor Produsului," [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/remicade-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/remicade-epar-product-information_ro.pdf).
135. "Ixekizumab: Anexa I - Rezumatul Caracteristicilor Produsului," [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/taltz-epar-product-information_ro.pdf).
136. H. Saeki, H. Nakagawa, T. Ishii and et.al, "Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis,

- erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis,” *JEADV*, vol. 29, no. 6, pp. 1148-1155, 2015.
137. H. Saeki, H. Nakagawa, K. Nakajo, T. Ishii and et. al, “Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J),” *The journal of dermatology*, vol. 44, no. 4, pp. 355-362, 2017.
  138. Y. Okubo, T. Mabuchi, K. Iwatsuki and et. al, “Long-term efficacy and safety of ixekizumab in Japanese patients with erythrodermic or generalized pustular psoriasis: subgroup analyses of an open-label, phase 3 study (UNCOVER-J),” *JEADV*, vol. 33, no. 2, pp. 325-332, 2018.
  139. “Secukinumab: Anexa I - Rezumatul Caracteristicilor Produsului,” . [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_ro.pdf).
  140. S. Polesie and A. Lidholm, “Secukinumab in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: A Case report,” *Acta dermato-venerologica*, vol. 97, no. 1, pp. 124-125, 2017.
  141. S. Imafuku, M. Honma, Y. Okubo, M. Komine and et. al, “Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study,” *The Journal of Dermatology*, vol. 43, no. 9, pp. 1011-1017, 2016.
  142. Po-Han Ho and Tsen-Fang Tsai, “Successful treatment of refractory juvenile generalized pustular psoriasis with secukinumab monotherapy: A case report and review of published work,” *The Journal of Dermatology*, vol. 45, no. 1, 2018.
  143. “Ustekinumab: Anexa I - Rezumatul Caracteristicilor Produsului,” . [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stelara-epar-product-information_ro.pdf) .

