

Tasas de supervivencia del fármaco y motivos para el abandono del fármaco en psoriasis

Tobias Arnold^{1*}, Marthe-Lisa Schaarschmidt^{1*}, Raphael Herr², Joachim E. Fischer², Sergij Goerd¹, Wiebke K. Peitsch^{1,3}

(1) Departamento de Dermatología, Venereología y Alergología, Centro Médico Universitario y Facultad de Medicina de Mannheim, Universidad de Heidelberg, Mannheim (Alemania)

(2) Instituto de Salud Pública de la Facultad de Medicina de Mannheim, Universidad de Heidelberg, Mannheim (Alemania)

(3) Departamento de Dermatología y Flebología, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlín (Alemania)

* Ambos autores han contribuido por igual.

Resumen

Antecedentes y objetivos: La psoriasis moderada a grave requiere con frecuencia tratamiento sistémico a largo plazo. La supervivencia del fármaco es un indicador del éxito terapéutico, ya que refleja la eficacia, seguridad y satisfacción con el tratamiento. El objetivo del presente estudio fue evaluar las tasas de supervivencia del fármaco y los motivos del abandono, para ésteres del ácido fumárico (FAE), metotrexato (MTX), acitretina (ACI), ciclosporina A (CSA), adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliximab (INF) y ustekinumab (UST) en paciente con psoriasis moderada a grave.

Pacientes y métodos: Realizamos un análisis retrospectivo de 373 pacientes que habían recibido en total 696 ciclos de tratamiento en un hospital universitario alemán desde enero de 2003 hasta mayo de 2014.

Resultados: La probabilidad de supervivencia bruta fue más alta para UST, seguido de ADA, ETA, INF, FAE, MTX, ACI y CSA. En el análisis de regresión multivariante utilizando los FAE como referencia, el cociente de riesgos instantáneo (HR, por sus siglas en inglés) para el abandono fue de 0,14 (intervalo de confianza del 95 %: 0,06-0,35) para UST, 0,43 (0,26-0,73) para ADA, 2,11 (1,14-3,91) para ACI y 3,26 (1,44-7,39) para CSA. INF mostró una supervivencia más larga cuando se combinó con MTX (HR: 2,87, 1,21-6,81). Los medicamentos antipsoriásicos sistémicos tradicionales, así como INF, fueron los que llevaron con más frecuencia al abandono debido a reacciones adversas; para el resto de los agentes biológicos, fue por falta de eficacia para las lesiones cutáneas.

Conclusiones: Las tasas de supervivencia del fármaco deberían incluirse entre los factores que rigen las decisiones terapéuticas, a fin de ofrecer a los pacientes una estrategia óptima a largo plazo.

Introducción

Como enfermedad inflamatoria crónica de la piel y las articulaciones, la psoriasis se asocia a inflamación sistémica y diversas comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, diabetes, dislipemia, enfermedades hepáticas y depresión [1-3]. Las opciones terapéuticas consisten en distintos tratamientos tópicos, fototerapia, medicamentos sistémicos tradicionales y agentes biológicos [4, 5]. Desde hace varias décadas se utilizan medicamentos sistémicos tradicionales como acitretina (ACI), ciclosporina A (CSA), metotrexato (MTX) y, en los países germanófonos, ésteres del ácido fumárico (FAE).

Más recientemente, los agentes biológicos han ampliado de forma importante las posibilidades de tratamiento [6, 7]. Aunque su perfil de riesgo-beneficio es más favorable que el de los medicamentos sistémicos tradicionales, son más caros y, por consiguiente, se prescriben por lo general como tratamientos de segunda o tercera línea [4, 5]. En Alemania están aprobados desde hace años los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) adalimumab (ADA), etanercept (ETA) e infliximab (INF), así como el anticuerpo anti interleucina 12/23 ustekinumab (UST), para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave y la artritis psoriásica el anticuerpo anti interleucina 17 ustekinumab, al igual que apremilast, una pequeña molécula inhibidora de la fosfodiesterasa 4, están disponibles desde 2015 [8, 9].

Los antagonistas del TNF, en particular, INF, se prescriben con frecuencia en combinación con MTX, ya que esta medicación concomitante puede aumentar la supervivencia del fármaco al inhibir la formación de anticuerpos antifármaco [10].

Los pacientes con psoriasis moderada a grave, y en especial los que sufren artritis psoriásica, necesitan con frecuencia tratamiento sistémico a largo plazo, incluso durante toda la vida. En estos pacientes sería deseable conseguir un control de la enfermedad a largo plazo con la administración continuada de un solo fármaco sistémico. Sin embargo, es frecuente el abandono o el cambio del medicamento sistémico debido al fracaso del tratamiento primario o secundario o bien a reacciones adversas [11-14]. La duración del tratamiento con medicamentos sistémicos tradicionales como CSA o MTX puede estar limitada también por la toxicidad acumulada renal o hepática [5, 11]. El tiempo de supervivencia del fármaco (definido como el tiempo transcurrido desde el inicio hasta el abandono de un tratamiento concreto [15]) refleja la eficacia y la seguridad de un fármaco, así como la satisfacción del paciente con dicho fármaco y puede utilizarse como un indicador del éxito terapéutico [16].

Hasta la fecha se han realizado varios estudios para comparar la supervivencia del fármaco respecto a los agentes biológicos [16-26]. Sin embargo, son escasos los datos "de la vida real" que comparan las tasas de supervivencia del fármaco entre los agentes biológicos y los medicamentos antipsoriásicos sistémicos tradicionales, los cuales son utilizados como tratamiento de primera línea en la mayoría de los países europeos [14, 27]. El objetivo del estudio fue evaluar la supervivencia del fármaco tanto para los medicamentos sistémicos tradicionales como para los agentes biológicos aprobados para la psoriasis moderada a grave a principios de 2015, en un hospital universitario alemán. Además, nos propusimos determinar los factores que afectan a la supervivencia del fármaco e identificar los motivos para el abandono del tratamiento antipsoriásico. Nuestro estudio pone de manifiesto que las tasas de mantenimiento son mayores para los agentes biológicos que para los medicamentos sistémicos tradicionales, siendo ustekinumab el fármaco que demostró mayor supervivencia global.

Pacientes y métodos

Cohorte del estudio

Se evaluaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes ambulatorios atendidos en la clínica para psoriasis del Departamento de Dermatología, Centro Médico Universitario de Mannheim (Alemania) entre enero de 2003 y mayo de 2014. Se incluyeron en el análisis los datos de todos los pacientes que habían recibido al menos un ciclo de tratamiento con FAE, MTX, ACI, CSA, ADA, ETA, INF o UST. Debido al pequeño número de casos, se descartaron los ciclos de tratamiento con psoraleno sistémico más luz ultravioleta A (PUVA), con fármacos sistémicos aprobados solo para la artritis psoriásica (p. ej., leflunomida, certolizumab pegol y golimumab), con efalizumab (cuya aprobación fue retirada en 2009) y con fármacos con indicación no autorizada (p. ej., alitretinoína, azatioprina y micofenolato de mofetilo).

Cada ciclo de tratamiento se consideró por separado si los pacientes habían recibido más de un tratamiento sistémico durante el periodo de observación. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de Mannheim (referencia núm. 2014-814R-MA).

Recogida de datos

Las características de los pacientes extraídas de las historias clínicas fueron: edad al inicio del tratamiento, sexo, duración de la enfermedad, tipo clínico de psoriasis (en placas, guttata, inversa, del cuero cabelludo, palmoplantar, pustulosa, eritrodérmica o de otro tipo), comorbilidades (artritis psoriásica, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, enfermedades hepáticas y depresión), tipo de medicación sistémica (ACI, CSA, FAE, MTX, ADA, ETA, INF o UST), duración de cada ciclo de tratamiento, el Índice de intensidad y extensión de la psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) al inicio del tratamiento, y los tratamientos combinados, en especial, la combinación de agentes biológicos con MTX. Se consideró abandono del tratamiento cuando el paciente dejaba de tomar un fármaco determinado durante más de 3 meses.

El tiempo de supervivencia del fármaco se calculó como el intervalo (en meses) entre la primera dosis de un agente sistémico (punto de partida) y la última dosis (punto final) de cada ciclo de tratamiento. Los ciclos de tratamiento continuados durante el periodo de observación hasta el 31 de mayo de 2014 o hasta la pérdida para el seguimiento se consideraron censurados para la estadística.

Los motivos para el abandono del tratamiento se clasificaron en las siguientes categorías: falta de eficacia para las lesiones cutáneas, falta de eficacia respecto a la artritis psoriásica concomitante, acontecimientos adversos, remisión, pérdida para el seguimiento y otros motivos. Los acontecimientos adversos que motivaron la suspensión del tratamiento fueron "moderados", "intensos" y, en casos raros, "graves". Si hubo más de un motivo para el abandono del fármaco, se registraron y admitieron respuestas múltiples en el análisis estadístico. Por consiguiente, el número de motivos para el abandono de un determinado medicamento puede exceder el número de ciclos de tratamiento abandonados para un fármaco en concreto.

Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS, versión 22. Los tiempos medios de supervivencia del fármaco con un intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) se calcularon mediante el análisis de Kaplan-Meier. Las tasas de supervivencia acumuladas a 1 año, 2 años, 3 años y 5 años con error estándar (EE) se basan en tablas de supervivencia. El análisis de Kaplan-Meier muestra las curvas de supervivencia reales, mientras que el modelo de Cox revela curvas de supervivencia previstas teóricamente.

Se utilizó el modelo de Cox para calcular la supervivencia bruta acumulada y los cocientes de riesgos instantáneo (HR) para la suspensión del tratamiento, y constituye la base para varios modelos de regresión de Cox con ajuste jerárquico, que van del modelo 1 (sin ajuste) al modelo 8a, ajustado por edad, sexo, artritis psoriásica, diabetes, ECV, depresión, número de tratamientos sistémicos previos y PASI; o también el modelo 6b, ajustado por edad, sexo, artritis psoriásica, número de otras comorbilidades, número de tratamientos sistémicos previos y PASI. La hipótesis de riesgos instantáneos proporcionales se probó incluyendo un término de interacción con tiempo para cada variable independiente. En caso de covariable dependiente del tiempo (p. ej., validación de la hipótesis de riesgos instantáneos proporcionales; edad, diabetes y número de comorbilidades), se incluyó en el modelo un término de interacción con tiempo.

Para los análisis de subgrupos según la experiencia del tratamiento, los ciclos de tratamiento con medicamentos sistémicos tradicionales se estratificaron en las categorías de "primer medicamento sistémico" y "≥ segundo medicamento sistémico", y los ciclos de tratamiento con agentes biológicos, en las categorías de "primer agente biológico" o "≥ segundo agente biológico". La supervivencia del fármaco para el "primer" medicamento sistémico tradicional frente al "≥ segundo" y para el "primer" agente biológico frente al "≥ segundo" se comparó mediante la regresión de Cox. Para determinar si la medicación concomitante con MTX tenía algún efecto sobre la supervivencia del fármaco para los antagonistas del TNF, se generaron curvas de supervivencia acumulada para ADA, ETA e INF, con o sin MTX, y se utilizó la regresión de Cox para probar la significación estadística de las diferencias en los tiempos de supervivencia. Se aplicaron pruebas de Z con valores de P ajustados para comparaciones múltiples, a fin de evaluar las diferencias grupales con respecto a los motivos del abandono del tratamiento (método de Bonferroni), ya que se permitieron respuestas múltiples a estas preguntas. Se asumió siempre significación estadística para valores de $p \leq 0,05$.

Resultados

Características basales

Se incluyó a 373 pacientes, de los cuales, el 60,3 % eran varones, con 696 ciclos de tratamiento (158 con FAE; 174 con MTX; 63 con ACI; 19 con CSA; 137 con ADA; 46 con ETA; 40 con INF, y 59 con UST). La edad media de los pacientes fue de 51,7 años y la duración media de la enfermedad, de 19,5 años. La psoriasis en placas fue la forma más frecuente (80,5 %) (tabla 1). El 38,5 % de los participantes presentaba artritis psoriásica; el 37,9 %, hipertensión arterial; el 13,4 %, enfermedades cardiovasculares; el 12,9 %, diabetes, y el 10,5 %, depresión (tabla 1). El PASI al inicio del tratamiento, documentado en 355 casos, era mayor en los subgrupos tratados con UST ($18,8 \pm 10,0$) e INF ($17,9 \pm 12,5$) y menor en el subgrupo de ACI ($10,0 \pm 7,3$) (tabla 1).

Supervivencia del fármaco

Teniendo en cuenta todos los ciclos de tratamiento sistémico, el tiempo medio de supervivencia del fármaco fue de 38,7 meses (IC del 95 %, 34,4-43,0 meses). Los tiempos medios de supervivencia de los agentes biológicos, excepto INF, fueron más largos que los de los medicamentos sistémicos tradicionales (ADA 56,0 [47,6-64,5], ETA 44,3 [28,6-60,0], INF 29,5 [16,9-42,1], UST 52,9 [46,6-59,2] meses; FAE 35,6 [27,8-43,5], MTX 22,3 [17,6-27,1], ACI 22,6 [14,9-30,3], CSA 8,4 [5,8-11,0] meses). Según las curvas teóricas de supervivencia, la probabilidad de supervivencia bruta más alta fue para UST, seguido de ADA, ETA, INF, FAE, MTX, ACI y, por último, CSA (figura 1a). Se realizaron observaciones similares con las curvas de supervivencia reales (análisis de Kaplan-Meier), con la excepción de que, con el tiempo, la supervivencia de INF fue inferior a la de los FAE (figura 1b). Las tasas de supervivencia acumuladas a 1 año, 2 años, 3 años y 5 años para todos los fármacos (basadas en las tablas de supervivencia) se presentan en la tabla 2.

Los cocientes de riesgos instantáneos para el abandono del tratamiento se calcularon mediante el análisis de regresión de Cox multivariante, con los FAE como categoría de referencia (tabla 3). En los modelos no ajustados, en comparación con los FAE, los HR para el abandono de UST (0,18) y ADA (0,56) fueron significativamente menores, y los de CSA (2,29) y ACI (1,41), significativamente mayores (modelo 1). En un primer enfoque, el modelo en bruto se ajustó secuencialmente por edad, sexo, artritis psoriásica, diabetes, enfermedades cardiovasculares, depresión, número de tratamientos sistémicos previos y PASI basal (modelos 2 - 8a) (tabla 3). En una segunda estrategia alternativa, se efectuó un ajuste escalonado por edad, sexo, artritis psoriásica, número de otras comorbilidades, número de tratamientos sistémicos previos y PASI basal (modelos 2 - 6b). En todos los modelos se observó un riesgo de abandono significativamente mayor para UST y ADA, y significativamente menor para CSA y ACI, en comparación con la suspensión de los FAE (tabla 3).

Para los subgrupos de análisis según la experiencia terapéutica, los ciclos de tratamiento con medicamentos tradicionales se clasificaron en "primer tratamiento sistémico" frente a "≥ segundo tratamiento sistémico" (curvas teóricas de supervivencia acumulada [modelo de Cox]: figura 2a, b; curvas de supervivencia reales: figura 1a, b complementaria [información de respaldo en línea]). De la misma forma, los ciclos de tratamiento con agentes biológicos se clasificaron en "primer tratamiento biológico" frente a "≥ segundo tratamiento biológico" (curvas teóricas de supervivencia: figura 2c, d; curvas de supervivencia reales: figura 1c, d complementaria [información de respaldo en línea]). En 234 series de tratamiento con medicamentos sistémicos tradicionales prescritos como terapia de primera línea (116 con FAE, 70 con MTX, 45 con ACI y 3 con CSA), la supervivencia bruta acumulada fue más larga para los FAE, seguido de MTX, CSA y ACI (figura 2a). En 180 series de tratamiento utilizando los mismos medicamentos sistémicos como terapia de segunda o tercera línea (42 con FAE, 104 con MTX, 18 con ACI y 16 con CSA), la supervivencia de los FAE siguió siendo la mejor, seguido de MTX y ACI, mientras que la supervivencia de CSA fue considerablemente menor (figura 2b). Sin embargo, las diferencias en las tasas de supervivencia no fueron significativas respecto a si el fármaco se había prescrito como tratamiento de primera o ≥ segunda línea.

Tabla 1 Características de la cohorte del estudio.

	Todos	ACI	CSA	FAE	MTX	ADA	ETA	INF	UST
Ciclos de tratamiento, n	696	63	19	158	174	137	46	40	59
Varones, n (%)	420 (60,3)	31 (49,2)	14 (73,7)	106 (67,1)	100 (57,5)	83 (60,6)	23 (50,0)	25 (62,5)	38 (64,4)
Edad, años*	51,7 (14,0)	57,2 (12,8)	49,0 (15,6)	50,4 (15,2)	51,7 (12,6)	51,0 (12,7)	49,7 (19,4)	55,1 (11,6)	50,7 (13,7)
Duración de la enfermedad, años*	19,5 (13,1)	14,3 (12,4)	18,7 (15,3)	19,9 (13,3)	18,3 (12,4)	22,0 (13,5)	19,1 (13,4)	21,8 (13,8)	20,2 (11,5)
PASI basal*	13,3 (9,1)	10,0 (7,3)	12,0 (6,7)	13,0 (7,8)	12,3 (7,0)	12,2 (9,9)	14,1 (13,00)	17,9 (12,5)	18,0 (10,0)
Psoriasis en placas, n (%)	560 (80,5)	34 (54,0)	15 (78,9)	134 (84,8)	139 (79,9)	116 (84,7)	38 (82,6)	32 (80,0)	52 (88,1)
Psoriasis guttata, n (%)	31 (4,5)	2 (3,2)	1 (5,3)	15 (9,5)	5 (2,9)	4 (2,9)	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (3,4)
Psoriasis inversa, n (%)	42 (6,0)	3 (4,8)	2 (10,5)	9 (5,7)	10 (5,7)	7 (5,1)	4 (10,9)	3 (7,5)	3 (5,1)
Psoriasis del cuero cabelludo, n (%)	35 (5,0)	3 (4,8)	0 (0,0)	11 (7,0)	12 (6,9)	3 (2,2)	3 (6,5)	1 (2,5)	2 (3,4)
Psoriasis palmoplantar, n (%)	43 (6,2)	12 (19,0)	2 (10,5)	6 (3,8)	14 (8,0)	4 (2,9)	2 (4,3)	1 (2,5)	2 (3,4)
Psoriasis pustulosa, n (%)	42 (6,0)	15 (23,8)	0 (0,0)	4 (2,5)	10 (5,7)	4 (2,9)	1 (2,2)	4 (10,0)	4 (6,8)
Psoriasis eritrodérmica, n (%)	6 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	1 (2,2)	2 (5,0)	1 (1,7)
Otros tipos de psoriasis, n (%)	19 (2,7)	4 (6,3)	2 (10,5)	1 (0,6)	5 (2,9)	4 (2,9)	1 (2,2)	2 (5,0)	0 (0,0)
Artritis psoriásica, n (%)	268 (38,5)	10 (15,9)	5 (26,3)	25 (15,8)	48 (48,3)	81 (59,1)	25 (54,3)	24 (60,0)	14 (23,7)
Número de comorbilidades*	1,1 (1,3)	1,0 (1,1)	0,9 (0,9)	1,1 (1,4)	1,1 (1,3)	1,0 (1,3)	1,0 (1,1)	1,2 (1,3)	1,1 (1,3)
Diabetes mellitus, n (%)	90 (12,9)	7 (11,1)	1 (5,3)	25 (15,8)	24 (13,8)	14 (10,2)	3 (6,5)	7 (17,5)	9 (15,3)
Dislipidemia, n (%)	135 (19,4)	15 (23,8)	2 (10,5)	32 (20,3)	38 (21,8)	25 (18,2)	8 (17,4)	3 (7,5)	12 (20,3)
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	93 (13,4)	8 (12,7)	3 (05,8)	27 (17,1)	22 (12,6)	13 (9,5)	8 (17,4)	5 (12,5)	7 (11,9)
Hipertensión arterial, n (%)	264 (37,9)	26 (41,3)	8 (42,1)	62 (39,2)	63 (36,2)	47 (34,3)	18 (39,1)	17 (42,5)	23 (39,0)
Enfermedades hepáticas, n (%)	91 (13,1)	6 (9,5)	2 (10,5)	17 (10,8)	20 (11,5)	21 (15,3)	4 (8,7)	12 (30,0)	9 (15,3)
Depresión, n (%)	73 (10,5)	3 (4,8)	1 (5,3)	13 (8,2)	23 (13,2)	18 (13,1)	3 (6,5)	5 (12,5)	7 (11,9)

* media (desviación estándar)

Abreviaturas: ACI, acitretina; ADA, adalimumab; CSA, ciclosporina A; ETA, etanercept; FAE, ésteres del ácido fumárico; INF, infliximab; MTX, metotrexato; PASI, Psoriasis Area and Severity Index (Índice de intensidad y extensión de la psoriasis); UST, ustekinumab.

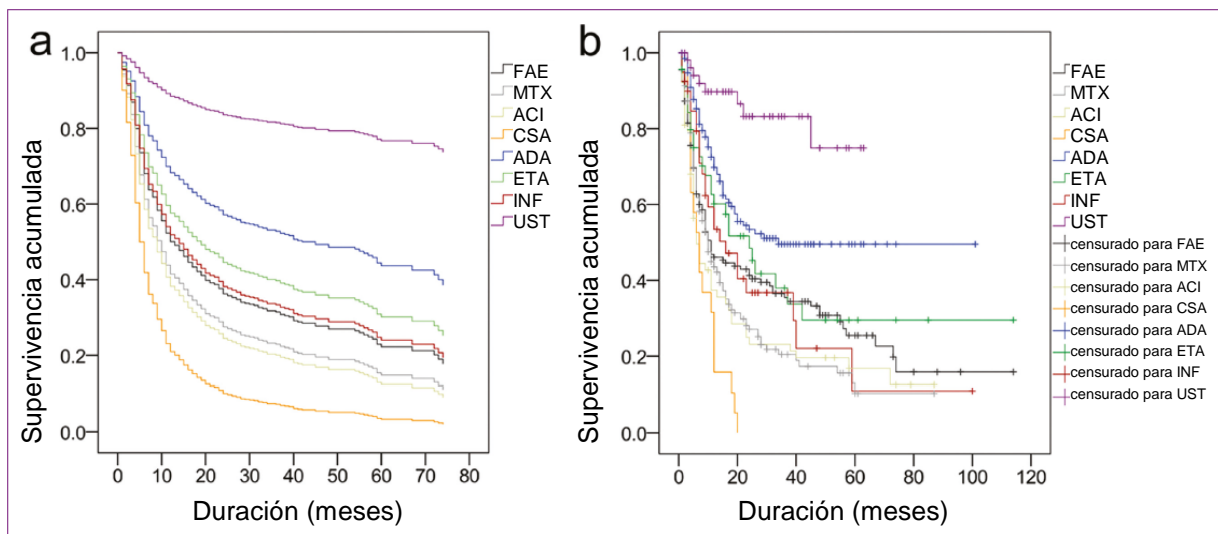


Figura 1 Probabilidad acumulada de supervivencia del fármaco para los medicamentos sistémicos tradicionales y los agentes biológicos. El cuadro A muestra las curvas de supervivencia previstas teóricamente (modelo de Cox); el cuadro B muestra las curvas de supervivencia reales (análisis de Kaplan-Meier). ACI: acitretina (beis), ADA: adalimumab (azul), CSA: ciclosporina A (naranja), ETA: etanercept (verde), FAE: ésteres del ácido fumárico (negro), INF: infliximab (rojo), MTX: metotrexato (gris), UST: ustekinumab (morado).

Se registraron 179 series de tratamiento con agentes biológicos como primera línea (110 con ADA, 24 con ETA, 19 con INF y 26 con UST). Ustekinumab mostró una tasa de supervivencia mayor, seguido de ADA y ETA (figura 2c). Entre los pacientes que recibieron agentes biológicos al menos como segunda línea (103 ciclos de tratamiento, 27 con ADA, 22 con ETA, 21 con INF y 33 con UST), UST y ADA ocuparon de nuevo el primer y el segundo lugar. Sin embargo, INF fue el tercero y ETA el último (figura 2d). La supervivencia del fármaco para ETA tendió a ser menor cuando se administraba como biológico de segunda línea o más allá (HR, 2,09; IC del 95 %, 0,95-4,61; $p = 0,068$). No fueron significativas otras diferencias entre los agentes biológicos administrados como primera línea y como \geq segunda línea.

Adicionalmente, se analizó el impacto sobre la supervivencia del fármaco para los antagonistas del TNF cuando se administraban en combinación con MTX (curvas teóricas de supervivencia [modelo de Cox]: figura 3; para las curvas de supervivencia reales, ver figura 2 complementaria).

MTX se administró como fármaco complementario en el 19,6 %, el 17,4 %, y el 50,0 % de los ciclos de tratamiento con ADA, ETA e INF, respectivamente. Aunque este hecho se relacionó con una supervivencia más larga de INF (HR, 2,87; IC del 95 %, 1,21-6,81), no tuvo un efecto significativo sobre la supervivencia de ADA y ETA. Solo 2 de los 59 pacientes tratados con UST recibieron MTX como fármaco complementario.

Motivos para el abandono del tratamiento

En conjunto, se suspendieron el 62,5 % ($n = 435$) de las series de tratamiento, entre ellas, el 84,1 % de los ciclos con ACI; el 100 % con CSA; el 68,4 % con FAE; el 74,1 % con MTX; el 45,3 % con ADA; el 63,0 % con ETA; el 65,0 % con INF, y el 15,3 % con UST (tabla 4).

Tabla 2 Tasas de supervivencia acumuladas de 1 año a 5 años.

	ACI	CSA	FAE	MTX	ADA	ETA	INF	UST
Supervivencia a 1 año, % (EE)	37 (6)	16 (8)	46 (4)	43 (4)	70 (4)	60 (8)	53 (8)	90 (4)
Supervivencia a 2 años, % (EE)	23 (6)	– [#]	41 (4)	27 (4)	53 (5)	48 (8)	37 (8)	83 (6)
Supervivencia a 3 años, % (EE)	23 (6)	–	35 (4)	20 (4)	49 (5)	38 (8)	37 (8)	83 (6)
Supervivencia a 5 años, % (EE)	16 (5)	–	25 (4)	10 (4)	49 (5)	29 (8)	11 (9)	75 (10)

[#] CSA alcanzó el 0 % tras 20 meses.

Abreviaturas: EE, error estándar; ACI, acitretina; ADA, adalimumab; CSA, ciclosporina A; ETA, etanercept; FAE, ésteres del ácido fumárico; INF, infliximab; MTX, metotrexato; UST, ustekinumab.

Tabla 3 Cocientes de riesgos instantáneos (HR) para la suspensión del tratamiento comparado con los FAE.

	ACI HR	CSA HR	MTX HR	ADA HR	ETA HR	INF HR	UST HR	Prueba ómnibus ^a
Modelo 1	1,41 (1,01-1,98)	2,29 (1,40-3,76)	1,29 (0,99-1,68)	0,56 (0,41-0,78)	0,81 (0,53-1,25)	0,96 (0,62-1,49)	0,18 (0,09-0,37)	89-815
Modelo 2	1,41 (1,00-1,99)	2,28 (1,39-3,75)	1,27 (0,97-1,66)	0,55 (0,40-0,76)	0,76 (0,49-1,16)	0,97 (0,63-1,51)	0,18 (0,09-0,36)	102-266
Modelo 3	1,43 (1,01-2,01)	2,21 (1,35-3,63)	1,17 (0,89-1,55)	0,49 (0,35-0,69)	0,69 (0,44-1,07)	0,87 (0,55-1,37)	0,17 (0,08-0,36)	106-119
Modelo 4a	1,45 (1,03-2,06)	2,22 (1,35-3,65)	1,18 (0,89-1,56)	0,50 (0,35-0,70)	0,70 (0,45-1,10)	0,88 (0,56-1,38)	0,17 (0,08-0,35)	114-604
Modelo 5a	1,44 (1,02-2,04)	2,22 (1,35-3,64)	1,17 (0,89-1,55)	0,49 (0,35-0,70)	0,71 (0,45-1,11)	0,87 (0,55-1,37)	0,17 (0,08-0,35)	114-922
Modelo 6a	1,44 (1,02-2,05)	2,22 (1,35-3,65)	1,16 (0,88-1,54)	0,49 (0,35-0,69)	0,70 (0,45-1,10)	0,86 (0,55-1,36)	0,17 (0,08-0,35)	115-344
Modelo 7a	1,44 (1,01-2,04)	2,06 (1,24-3,42)	1,13 (0,85-1,49)	0,44 (0,30-0,63)	0,63 (0,40-1,00)	0,77 (0,48-1,24)	0,14 (0,07-0,30)	117-862
Modelo 8a	2,11 (1,14-3,91)	3,26 (1,44-7,39)	0,88 (0,58-1,34)	0,43 (0,26-0,73)	0,62 (0,31-1,24)	0,66 (0,30-1,47)	0,14 (0,06-0,35)	62-188
Modelo 4b	1,46 (1,04-2,07)	2,23 (1,36-3,67)	1,19 (0,90-1,57)	0,50 (0,35-0,71)	0,69 (0,44-1,07)	0,89 (0,57-1,41)	0,17 (0,08-0,36)	116-166
Modelo 5b	1,46 (1,03-2,06)	2,08 (1,25-3,44)	1,16 (0,88-1,53)	0,45 (0,31-0,65)	0,62 (0,39-0,99)	0,80 (0,50-1,28)	0,15 (0,07-0,31)	118-632
Modelo 6b	2,13 (1,15-3,94)	3,35 (1,48-7,58)	0,95 (0,63-1,43)	0,46 (0,27-0,77)	0,65 (0,33-1,29)	0,70 (0,32-1,56)	0,15 (0,06-0,37)	65-246

* Prueba de la χ^2 del cociente de verosimilitudes del modelo; todos los valores de p son $\leq 0,001$ (es decir, todos los modelos son significativamente mejores que el modelo nulo). Las diferencias significativas ($p \leq 0,05$) están resaltadas en negrita; los intervalos de confianza del 95 % se indican entre paréntesis. Los modelos se generaron con ajustes: Jerárquicos. Para las covariables dependientes del tiempo edad, diabetes (modelos 4a a 8a) y número de comorbilidades (modelos 4b a 6b), se incluyó una interacción con el tiempo.

Abreviaturas: ACI, acitretina; ADA, adalimumab; CSA, ciclosporina A; ETA, etanercept; FAE, ésteres del ácido fumárico; INF, infliximab; MTX, metotrexato; UST, ustekinumab.

Modelo 1: no ajustado

Modelo 2: ajustado por edad y sexo

Modelo 3: Modelo 2 ajustado adicionalmente por artritis psoriásica

Modelo 4a: Modelo 3 ajustado adicionalmente por diabetes

Modelo 5a: Modelo 4a ajustado adicionalmente por enfermedad cardiovascular

Modelo 6a: Modelo 5a ajustado adicionalmente por depresión

Modelo 7a: Modelo 6a ajustado adicionalmente por número de tratamientos sistémicos previos

Modelo 8a: Modelo 7a ajustado adicionalmente por PASI basal (355 ciclos de tratamiento)

Modelo 4b: Modelo 3 ajustado adicionalmente por número de otras comorbilidades distintas de artritis psoriásica

Modelo 5b: Modelo 4b ajustado adicionalmente por número de tratamientos sistémicos previos

Modelo 6b: Modelo 5b ajustado adicionalmente por PASI basal (355 ciclos de tratamiento)

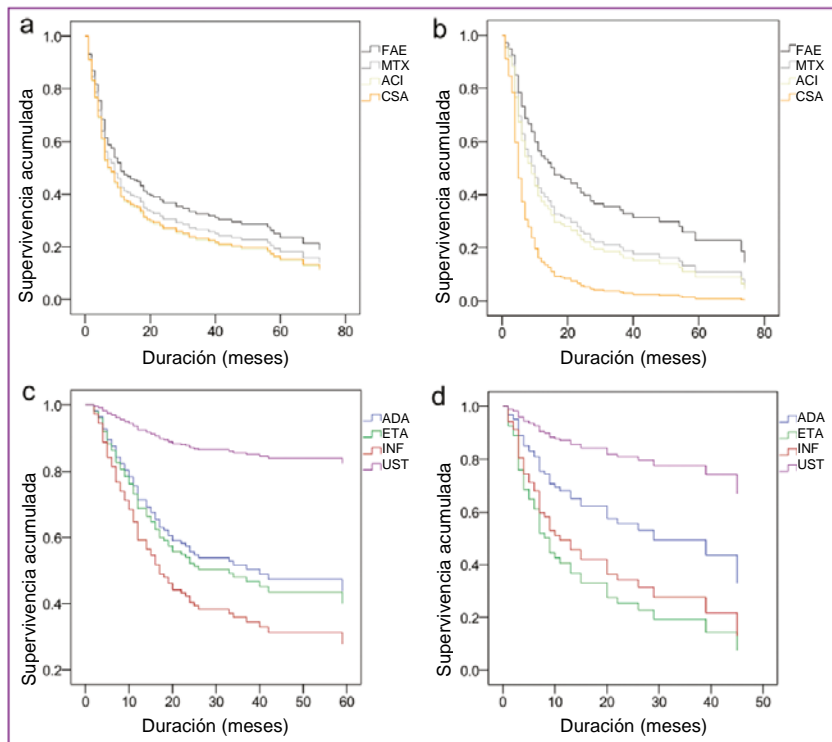


Figura 2 Curvas teóricas de supervivencia acumulada, según la experiencia terapéutica (modelo de Cox). Curvas de supervivencia bruta (en meses) de los medicamentos sistémicos tradicionales prescritos como tratamiento de primera línea (a) o \geq segunda línea (b). ACI: acitretina (beis), CSA: ciclosporina A (naranja), FAE: ésteres del ácido fumárico (negro), MTX: metotrexato (gris). Curvas de supervivencia bruta de los agentes biológicos administrados como terapia de primera línea (c) o \geq segunda línea (d). ADA: adalimumab (azul), ETA: etanercept (verde), INF: infliximab (rojo), UST: ustekinumab (morado).

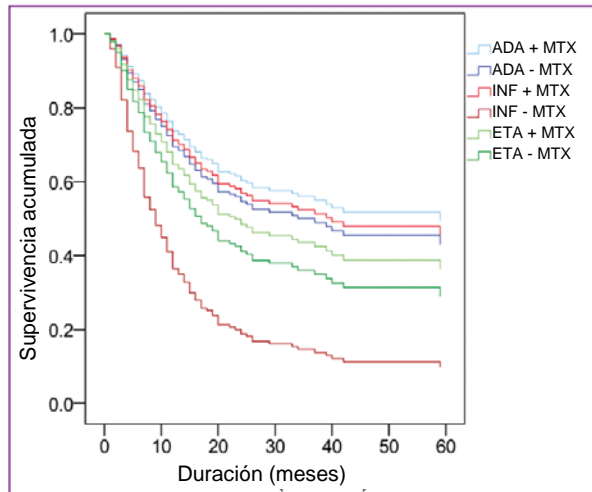


Figura 3 Efecto de la combinación con metotrexato (MTX) sobre la probabilidad acumulada de supervivencia del fármaco para los inhibidores del factor de necrosis tumoral, mostrado como curvas teóricas de supervivencia acumulada (modelo de Cox). ADA + MTX: adalimumab combinado con metotrexato (azul claro), ADA - MTX: adalimumab sin metotrexato (azul oscuro), ETA + MTX: etanercept combinado con metotrexato (verde claro), ETA - MTX: etanercept sin metotrexato (verde oscuro), INF + MTX: infliximab combinado con metotrexato (rojo claro), INF - MTX: infliximab sin metotrexato (rojo oscuro).

Considerando conjuntamente todas las series y medicamentos, se identificaron 468 motivos para el abandono. Los más frecuentes fueron los acontecimientos adversos (30,2 % de los 696 ciclos), seguidos de la falta de eficacia para las lesiones psoriásicas cutáneas (21,3 %) y falta de eficacia para la artritis psoriásica (6,9 %). En 33 ciclos hubo más de un motivo para el abandono del tratamiento. Con los medicamentos sistémicos tradicionales, el tratamiento se abandonó con más frecuencia debido a acontecimientos adversos (ACI, 38,1 %; CSA, 57,9 %; FAE, 42,4 %, MTX, 39,7 %), seguido de la falta de eficacia cutánea. El tratamiento con ADA, ETA y UST fue el que con más frecuencia se abandonó por falta de eficacia cutánea (ADA, 19,0 %; ETA, 28,3 %; UST, 6,8 %) y más raramente por acontecimientos adversos (tabla 4). Respecto a INF, la tasa de abandono por acontecimientos adversos fue más alta que con otros agentes biológicos (35,0 %), siendo el segundo motivo más frecuente la mejoría insuficiente de las lesiones cutáneas (20,0 %).

También se compararon las tasas de abandono y los motivos para interrumpir el tratamiento en los pacientes que no habían recibido nunca tratamiento con medicamentos sistémicos tradicionales y los que sí lo habían recibido (tabla 1 complementaria [información de respaldo en línea]), así como en los que no habían recibido nunca agentes biológicos y los que sí los habían recibido (tabla 2 complementaria [información de respaldo en línea]). Las tasas de abandono para todos los medicamentos sistémicos fueron similares para los tratamientos de primera y \geq segunda línea. Sin embargo, el abandono de los FAE por falta de eficacia para las lesiones cutáneas fue más frecuente cuando se administraron como tratamiento de \geq segunda línea (16,4 % frente a 33,3 %, $p \leq 0,05$).

Tabla 4 Tasas de abandono y motivos para interrumpir el tratamiento.

	Todos	ACI	CSA	FAE	MTX	ADA	ETA	INF	UST
Ciclos de tratamiento	696	63	19	158	174	137	46	40	59
Abandono, n (%) [#]	435 (62,5)	53 (84,1)	19 (100,0)	108 (68,4)	129 (74,1)	62 (45,3)	29 (63,0)	26 (65,0)	9 (15,3)
Acontecimientos adversos, n (%) [#]	210 (30,2)	24 (38,1)	11 (57,9)	67 (42,4)	69 (39,7)	17 (12,4)	5 (10,9)	14 (35,0)	3 (5,1)
Falta de eficacia, piel, n (%) [#]	148 (21,3)	22 (34,9)	5 (26,3)	33 (20,9)	37 (21,3)	26 (19,0)	13 (28,3)	8 (20,0)	4 (6,8)
Falta de eficacia, articulaciones, n (%) [#]	48 (6,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,3)	24 (13,8)	12 (8,8)	7 (15,2)	2 (5,0)	0 (0,0)
Remisión, n (%) [#]	9 (1,3)	2 (3,2)	0 (0,0)	1 (0,6)	4 (2,3)	1 (0,7)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otros motivos, n (%) [#]	29 (4,2)	2 (3,2)	3 (15,8)	9 (5,7)	5 (2,9)	3 (2,2)	3 (6,5)	3 (7,5)	1 (1,7)
No especificado, n (%) [#]	3 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pérdida para el seguimiento, n (%) [#]	21 (3,0)	3 (4,8)	0 (0,0)	5 (3,2)	3 (1,7)	5 (3,6)	3 (6,5)	1 (2,5)	1 (1,7)

[#] Debido a la posibilidad de respuestas múltiples, el número total de motivos dados para el abandono del tratamiento es superior al número de ciclos de tratamiento terminados.

Abreviaturas: ACI, acitretina; ADA, adalimumab; CSA, ciclosporina A; ETA, etanercept; FAE, ésteres del ácido fumárico; INF, infliximab; MTX, metotrexato; UST, ustekinumab.

El motivo más frecuente de abandono de MTX utilizado como tratamiento de primera línea fue la ineficacia para la artritis psoriásica, respecto a cuándo fue utilizado como \geq segunda línea (21,4 % frente a 8,7 %, $p \leq 0,05$). En los pacientes que habían recibido previamente terapias biológicas, el abandono de ADA debido a la falta de eficacia para las lesiones cutáneas fue más frecuente que en los pacientes que no los habían utilizado nunca (15,5 % frente al 33,3 %, $p \leq 0,05$), mientras que los motivos para el abandono de ETA, INF y UST fueron similares usados como agentes biológicos de primera, segunda o tercera línea (tabla 2 complementaria [información de respaldo en línea]).

Discusión

Se analizaron las tasas de supervivencia del fármaco en el contexto de la vida real, en un hospital universitario alemán a lo largo de 11 años, para todos los medicamentos antipsoriásicos sistémicos tradicionales y los agentes biológicos que estaban aprobados en Alemania para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave a principios de 2015. Aunque posiblemente influidos por diversos factores relacionados tanto con el paciente como con el médico, tales estudios realizados en las condiciones de la vida real son una fuente importante de información sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de los medicamentos sistémicos, así como sobre la satisfacción del paciente y del médico con los tratamientos. Una de nuestras principales observaciones es que las tasas de supervivencia del fármaco para la mayor parte de los agentes biológicos son más altas que para los medicamentos sistémicos tradicionales. Comparando fármacos individuales, la supervivencia de UST fue la más larga, seguida por la de ADA.

Hay pocos estudios previos que hayan comparado las tasas de supervivencia de los medicamentos tradicionales con las de los agentes sistémicos [14, 27]. En línea con nuestras observaciones, un estudio retrospectivo de 4 años de duración realizado en EE. UU. demostró que los tiempos de supervivencia de los agentes biológicos eran significativamente mayores que los de los medicamentos convencionales [14].

No obstante, en este estudio, INF tuvo el tiempo de supervivencia más largo, seguido por ADA, ETA, golimumab y UST [14]. Un análisis retrospectivo realizado en un hospital universitario italiano demostró que las tasas de retención de ADA, ETA y INF eran significativamente mayores que las de MTX, CSA y ACI. Sin embargo, no se notificaron las tasas individuales de mantenimiento de los antagonistas del TNF [27].

Se han realizado muchos estudios para investigar las tasas de supervivencia de varios agentes biológicos [16-23, 25, 26]. En algunos de ellos se observó mayor supervivencia del fármaco para UST que para los antagonistas del TNF [19, 21, 22, 25, 26], lo cual concuerda con nuestros resultados. El elevado tiempo de mantenimiento de UST puede atribuirse a su baja inmunogenicidad [28], alta eficacia, favorable perfil de riesgos y cómoda administración.

Respecto a la supervivencia de antagonistas concretos del TNF, los datos de la literatura no son concluyentes. Mientras algunos estudios, incluido el nuestro, indican la superioridad de ADA [17, 19, 21, 26], otros estudios no han identificado diferencias significativas [20, 23, 25]. En un estudio de 2011 basado en el registro danés de ámbito nacional DERMBIO, INF tuvo la supervivencia más larga en pacientes sin tratamiento previo con antagonistas del TNF, seguido de ADA y ETA [16]. Datos más recientes del mismo registro muestran una supervivencia comparable de ADA e INF, y una supervivencia menor de ETA [22]. Por contraste, en los pacientes sin tratamiento previo con antagonistas del TNF, un estudio italiano indicó una supervivencia más larga para ETA, seguido de INF y ADA [18].

Solo unos pocos estudios se han centrado en las tasas de supervivencia de los medicamentos sistémicos tradicionales [13, 29]. En un estudio israelí no se encontraron diferencias significativas entre la mediana del tiempo de mantenimiento con MTX y ACI [29]. En un estudio de un solo centro, la tasa de supervivencia de los FAE fue del 60 % a los 4 años [13], considerablemente mayor que en nuestra cohorte.

Las discrepancias en la supervivencia del fármaco halladas en la literatura científica pueden atribuirse a numerosos factores. En primer lugar, las autorizaciones de comercialización de los distintos fármacos y las recomendaciones de prescripción varían de un país a otro. En segundo lugar, la duración del periodo de observación varía entre los estudios. En tercer lugar, es de esperar que las tasas de supervivencia del fármaco cambien en función de las alternativas terapéuticas disponibles. Dado el creciente número de nuevas opciones terapéuticas, los pacientes y los médicos pueden ser más propensos a cambiar en caso de tratamientos subóptimos. En cuarto lugar, el mantenimiento del fármaco puede estar influido por características relacionadas con la enfermedad de la cohorte de pacientes, en particular, la experiencia terapéutica y las comorbilidades [24]. Por ejemplo, existen datos de que la artritis psoriásica es un factor de predicción positivo independiente de la supervivencia del fármaco [17, 24, 26]. En quinto lugar, la variabilidad en las pautas posológicas y la medicación concomitante, como la combinación con antagonistas del TNF con MTX, puede afectar el tiempo de mantenimiento del fármaco. En sexto lugar, las actitudes y preferencias de los pacientes pueden cambiar en función de factores sociodemográficos, socioeconómicos y culturales, y afectar a la adherencia terapéutica. En séptimo lugar, factores relacionados con el médico y el centro, como la experiencia terapéutica y la preferencia por determinados fármacos específicos, influyen de forma significativa a la hora de decidir continuar o cambiar de medicamento. En Alemania, es conocido que el tipo de medicamentos prescritos para la psoriasis varía entre las distintas regiones y grupos de médicos [30]. Por último, pero no menos importante, los métodos elegidos para la evaluación estadística y el control de los factores de confusión pueden tener un efecto clave en los resultados.

En nuestro análisis de subgrupos, que comparó las tasas de retención de los agentes biológicos utilizados como primera frente a \geq segunda línea, ETA tendió a mostrar una menor supervivencia cuando se prescribió a pacientes que habían utilizado previamente agentes biológicos. Estos resultados no son del todo inesperados, dado que ETA es algo menos eficaz para la psoriasis cutánea que ADA, INF y UST [31, 32] y, por lo tanto, puede ser menos prometedor en casos recalcitrantes. Los datos del registro DERMBIO indican que las tasas de supervivencia de los antagonistas del TNF y de UST son considerablemente más bajas en pacientes que no han respondido previamente a un antagonista del TNF [16, 22]. Por el contrario, otros grupos no han encontrado un efecto significativo del tratamiento previo con un antagonista del TNF [23] o la administración anterior de un agente biológico [20, 21, 24] sobre la supervivencia del posterior agente biológico.

En consonancia con otros estudios, la supervivencia de INF demostró ser significativamente mayor cuando se prescribió junto con MTX, [10, 33]. Se cree que MTX aumenta la supervivencia de INF al impedir la formación de anticuerpos antifármaco [34]. Aunque la influencia de MTX sobre la supervivencia de otros antagonistas del TNF no está tan clara, se ha observado que aumenta la eficacia de ADA y ETA [35, 36].

En nuestro estudio, el motivo más frecuente para el abandono del fármaco fueron los acontecimientos adversos, seguido de la falta de eficacia para las lesiones cutáneas. Todos los medicamentos sistémicos tradicionales e INF fueron los que se abandonaron con más frecuencia debido a acontecimientos adversos; en el resto de los agentes biológicos, fue debido a falta de eficacia, lo que concuerda con otros informes [14, 37].

Aunque los estudios centrados exclusivamente en la supervivencia de los agentes biológicos han identificado de forma inequívoca la falta de eficacia como el motivo principal para el abandono [16-23], se sabe que INF se abandona con más frecuencia que otros agentes biológicos debido a acontecimientos adversos [17, 18, 22, 23].

El uso a largo plazo de agentes biológicos se relaciona con una tasa menor de acontecimientos adversos, comparado con el uso a largo plazo de medicamentos antipsoriásicos sistémicos tradicionales [37]. Aunque solo se han realizado unos pocos estudios que comparen los motivos del abandono de los distintos tratamientos tradicionales [38, 39], sí se han examinado los motivos del abandono de medicamentos tradicionales concretos en varios artículos científicos, todos los cuales señalan los acontecimientos adversos como la causa más frecuente [12, 13, 40-42]. En nuestra cohorte, todos los ciclos de tratamiento con CSA se interrumpieron, siendo la causa más frecuente los acontecimientos adversos. De acuerdo con la guía S3 alemana, este fármaco no se recomienda para un tratamiento continuado de más de 2 años [5].

Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron el hecho de limitarse a un solo centro y el diseño retrospectivo. Nuestra cohorte solo incluyó pacientes con psoriasis moderada a grave tratados en un centro médico de atención especializada, lo que limita la generalización de nuestras observaciones. Es más probable que estos pacientes sufran una psoriasis grave y refractaria que los pacientes de otras instituciones, lo que puede haber sesgado los resultados a favor de nuevas opciones de tratamiento, en particular, los novedosos agentes biológicos. Además, el abanico de opciones terapéuticas se amplió enormemente a lo largo del periodo de observación, a medida que se aprobaba un número cada vez mayor de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave. La introducción de nuevos agentes biológicos probablemente redujo las tasas de supervivencia de los medicamentos sistémicos tradicionales y los agentes biológicos de primera generación como INF y ETA.

Un punto fuerte es que todos los tratamientos sistémicos disponibles para la psoriasis a principios de 2015 se compararon en el contexto de la vida real. El periodo de observación fue bastante largo, la cohorte estuvo bien caracterizada y hubo un control detallado de los factores de confusión. Nuestros modelos multivariantes demostraron las mayores probabilidades de mantenimiento del fármaco para UST, seguido de ADA, y los mayores riesgos de abandono para ACI y CSA. Estos resultados deberían integrarse en las decisiones terapéuticas, a fin de ofrecer a los pacientes con psoriasis moderada a grave una estrategia terapéutica sostenible. Como el abanico de tratamientos sistémicos para la psoriasis aumenta rápidamente, será interesante evaluar la supervivencia de los nuevos agentes, como los antagonistas de la interleucina 17, en los próximos años, y comprobar cómo afectan a las tasas de mantenimiento de los agentes biológicos más antiguos y de los medicamentos sistémicos tradicionales.

Conflictos de intereses:

La Dra. Schaarschmidt ha dirigido ensayos clínicos para Abbvie, Eli Lilly, Merck, Novartis y UCB Pharma. Ha recibido honorarios de Janssen-Cilag, y respaldo financiero para participar en conferencias de Abbvie, ALK-Abello, Biogen Inc., Janssen-Cilag y MSD. El Prof. Goerdts ha recibido honorarios como redactor jefe del Journal of the German Society of Dermatology (JDDG), y respaldo para participar en conferencias de Abbvie, ALK-Abello, Alma Lasers, ARC Lasers, Asclepion, BMS, GSK, Janssen-Cilag, L'Oreal, LEO Pharma, Medac, Merck, MSD, Novartis, P&M Cosmetics, Pfizer y Roche. La Prof. Ludwig-Peitsch ha trabajado como investigadora para Abbvie, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Merck, Novartis, Pfizer y UCB Pharma. Ha sido miembro de la comisión asesora de Eli Lilly, MSD y Novartis, y ha recibido honorarios de ALK-Abello, Abbvie, Janssen-Cilag, MSD y Novartis, respaldo para participar en conferencias de Abbvie, ALK-Abello, Alma Lasers, ARC Lasers, Asclepion, BMS, GSK, Janssen-Cilag, L'Oreal, LEO Pharma, Medac, Merck, MSD, Novartis, P&M Cosmetics, Pfizer y Roche. El Prof. Fischer ha trabajado como consultor y percibido derechos de autor de Abbvie, BMW Group y Health Vision Ltd. El Sr. Arnold y el Sr. Herr no tienen conflictos de intereses que declarar. El estudio que presentamos no cuenta con el patrocinio de ninguna empresa farmacéutica y sus resultados son independientes de la industria farmacéutica.

Correspondencia

Prof. Dra. Wiebke K. Ludwig-Peitsch
Department of Dermatology and Phlebology
Vivantes Klinikum im Friedrichshain

Landsberger Allee 49
10249 Berlin, Germany

Correo electrónico: wiebke.ludwig-peitsch@vivantes.de

Bibliografía

- 1 Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB et al. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 2340-6.
- 2 Boehncke WH, Boehncke S. More than skin-deep: the many dimensions of the psoriatic disease. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w13968.
- 3 Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1542-51.
- 4 Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10 (Suppl 2): S1-95.
- 5 Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2277-94.
- 6 Menter A, Gottlieb A, Feldman SR et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-50.

- 7 Leonardi CL, Romiti R, Tebbey PW. Ten years on: the impact of biologics on the practice of dermatology. *Dermatol Clin* 2015; 33: 111-25.
- 8 Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M et al. Secukinumab in plaque psoriasis - results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326-38.
- 9 Papp K, Reich K, Leonardi CL 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). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 37-49.
- 10 Spertino J, Lopez-Ferrer A, Villarrasa E, Puig L. Long-term study of infliximab for psoriasis in daily practice: drug survival depends on combined treatment, obesity and infusion reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1514-21.
- 11 Menter A, Korman NJ, Elmets CA 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. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451-85.
- 12 Due E, Blomberg M, Skov L, Zachariae C. Discontinuation of methotrexate in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 353-4.
- 13 Ismail N, Collins P, Rogers S et al. Drug survival of fumaric acid esters for psoriasis: a retrospective study. *Br J Dermatol* 2014; 171: 397-402.
- 14 Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 848-53.
- 15 Cramer JA, Roy A, Burrell A et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-7.
- 16 Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1091-6.
- 17 Brunasso AM, Puntoni M, Massone C. Drug survival rates of biologics treatments in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2012; 166: 447-9.
- 18 Esposito M, Gisondi P, Cassano N et al. Survival rate of antitumour necrosis factor-alpha treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. *Br J Dermatol* 2013; 169: 666-72.
- 19 Umezawa Y, Nobeyama Y, Hayashi M et al. Drug survival rates in patients with psoriasis after treatment with biologics. *J Dermatol* 2013; 40: 1008-13.
- 20 Menting SP, Sitaram AS, Bonnerjee-van der Stok HM et al. Drug survival is not significantly different between biologics in patients with psoriasis vulgaris: a single-centre database analysis. *Br J Dermatol* 2014; 171: 875-83.
- 21 van den Reek JM, Zweegers J, Kievit W et al. "Happy" drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1189-96.
- 22 Gniadecki R, Bang B, Bryld LE et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologics agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015; 172: 244-52.

- 23 Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W et al. Survival and Effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of plaque psoriasis under daily life conditions: report from the Psoriasis Registry Austria. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 207-12.
- 24 Jacobi A, Rustenbach SJ, Augustin M. Comorbidity as a predictor for drug survival of biologics therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2016; 55: 296-302.
- 25 Ross C, Marshman G, Grillo M, Stanford T. Biologicals therapies for psoriasis: Adherence and outcome analysis from a clinical perspective. *Australas J Dermatol* 2016; 57(2): 137-40.
- 26 Warren RB, Smith CH, Yiu ZZ et al. Differential drug survival of biologics therapies for the treatment of psoriasis: A prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2632-40.
- 27 Gisondi P, Tessari G, Di Mercurio M et al. Retention rate of systemic drugs in patients with chronic plaque psoriasis. *Clin Dermatol* 2013; 1: 8-14.
- 28 Carrascosa JM, van Doorn MB, Lahfa M et al. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1424-30.
- 29 Shalom G, Zisman D, Harman-Boehm I et al. Factors associated with drug survival of methotrexate and acitretin in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 973-7.
- 30 Augustin M, Glaeske G, Schafer I et al. Processes of psoriasis health care in Germany - long-term analysis of data from the statutory health insurances. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 648-55.
- 31 Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2012; 166: 179-88.
- 32 Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014; 170: 274-303.
- 33 Lubber AJ, Tsui CL, Heinecke GM et al. Long-term durability and dose escalation patterns in infliximab therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 525-32.
- 34 Murdaca G, Spano F, Contatore M et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 43-52.
- 35 Philipp S, Wilsmann-Theis D, Weyergraf A et al. Combination of adalimumab with traditional systemic antipsoriatic drugs - a report of 39 cases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 821-37.
- 36 Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS et al. Combining biologics therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 432-38.
- 37 Yeung H, Wan J, Van Voorhees AS et al. Patient-reported reasons for the discontinuation of commonly used treatments for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 64-72.
- 38 Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 116-21.
- 39 Inzinger M, Weger W, Heschl B et al. Methotrexate vs. fumaric acid esters in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: data registry report on the efficacy under daily life conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 861-6.
- 40 Carretero G, Ribera M, Belinchon I et al. Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 598-616.
- 41 Wain EM, Darling MI, Pleass RD et al. Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study. *Br J Dermatol* 2010; 162: 427-34.
- 42 Lijnen R, Otters E, Balak D, Thio B. Long-term safety and effectiveness of high-dose dimethylfumarate in the treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective single-blinded follow-up study. *J Dermatolog Treat* 2016; 27: 31-6.