

ARTICOL ORIGINAL

## Efectul hidroxiclorochinei asupra implicării cutanate la pacienții cu lupus eritematos sistemic: studiu prospectiv, randomizat

Victoria Sadovici-Bobeică<sup>1\*</sup>, Lucia Mazur-Nicorici<sup>1†</sup>, Maria Carabajiu<sup>1†</sup>, Virginia Șalaru<sup>1†</sup>, Minodora Mazur<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de medicină internă, Disciplina de medicină internă-semiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

### Autor corespondent:

Victoria Sadovici-Bobeică, doctorand  
Departamentul de medicină internă, Disciplina de medicină internă-semiologie  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
29/1, str. Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025  
e-mail: victoriasadovici@gmail.com

### Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Este cunoscut faptul că hidroxiclorochina este recomandată pacienților cu LES și afectare cutanată. Totodată, în literatura de specialitate nu sunt studii clinice randomizate, care ar confirma eficacitatea hidroxiclorochinei prin instrumente clinice de cuantificare a ariei și extensiei implicărilor tegumentare.

### Ipoteza de cercetare

Tratamentul cu hidroxiclorochină, suplimentat la medicația de bază a pacienților cu lupus eritematos sistemic și afectare cutanată, ar putea reduce aria și extensia manifestărilor cutanate, odată cu diminuarea indicatorilor de activitate a lupusului.

### Noutatea adusă literaturii științifice în domeniu

Este primul studiu prospectiv, randomizat, care evaluează eficacitatea hidroxiclorochinei asupra manifestărilor tegumentare la pacienții cu lupus eritematos sistemic, prin instrumentul clinic validat CLASI – Indicele de Arie și Extensie a Lupusului Cutanat.

### Rezumat

**Introducere.** Afectarea cutanată la pacienții cu LES, ca și frecvența a implicării organice, este a doua manifestare a lupusului, prezentă la 93% dintre pacienți pe parcursul evoluției bolii. Problema afectărilor cutanate rezidă din potențialul acestora de a provoca leziuni cutanate ireversibile (cicatrici extinse, alopecie cronică cicatriceală, ulceratii trenante), de aceea, tratamentul țintit al acestor pacienți are importanță majoră. Conform cunoștințelor

ORIGINAL ARTICLE

## The efficacy of hydroxychloroquine on skin involvement in patients with systemic lupus erythematosus: prospective, randomized study

Victoria Sadovici-Bobeică<sup>1\*</sup>, Lucia Mazur-Nicorici<sup>1†</sup>, Maria Carabajiu<sup>1†</sup>, Virginia Salaru<sup>1†</sup>, Minodora Mazur<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Department of internal medicine, Discipline of internal medicine-semiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

### Corresponding author:

Victoria Sadovici-Bobeica, PhD fellow  
Department of internal medicine, Discipline of internal medicine-semiology  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
29/1, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025  
e-mail: victoriasadovici@gmail.com

### What is not known yet, about the topic

It is known that hydroxychloroquine is recommended for patients with SLE and skin involvement. Simultaneously, there are not randomized clinical trials, confirming its effectiveness through clinical tools for quantifying the area and severity indexes of skin involvement.

### Research hypothesis

Treatment with hydroxychloroquine, supplemented to the basic medication in patients with systemic lupus erythematosus and skin involvement, could reduce the area and severity indexes of skin manifestations, and, at the same time, diminish the activity of the disease.

### Article's added novelty on this scientific topic

It is the first prospective randomized study, assessing the effectiveness of hydroxychloroquine on skin involvement in patients with systemic lupus erythematosus, using a validated clinical tool CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index.

### Abstract

**Introduction.** Skin involvement in patients with SLE is the second manifestation of lupus, being found in 93% of patients during the course of the disease. Its problem lies on its potential to cause irreversible lesions (extensive scarring, chronic cicatricial alopecia, persisting ulcers), therefore targeted treatment of these patients is important. To our knowledge, there are no specific treatment recommendations for patients with SLE and skin

noastre, nu sunt recomandări specifice pentru pacienții cu LES și implicare tegumentară, dar se presupune că administrarea hidroxiclorochinei (HCQ) ar avea un rol protectiv în apariția leziunilor cutanate ireversibile. Reieșind din cele menționate, am efectuat un studiu prospectiv randomizat pentru a evidenția eficacitatea hidroxiclorochinei la pacienții cu LES și implicare cutanată, prin instrumente clinice validate.

**Material și metode.** În cercetare au fost incluși 97 de pacienți cu LES, conform criteriilor de clasificare SLICC 2012. Subiecții au fost randomizați în două loturi:  $L_0$  – tratament de bază nemodificat și  $L_1$  – tratament de bază cu administrarea hidroxiclorochinei. Pacienții au fost urmăriți prospectiv timp de 12 luni, în 4 vizite, prin analiza scorurilor de activitate și acutizare a LES și răspunsului cutanat prin CLASI la 3, 6 și 12 luni.

**Rezultate.** În urma randomizării, s-au format două loturi comparabile:  $L_0$  – tratament de bază cu HCQ (51 de pacienți) și  $L_1$  – tratament de bază fără HCQ (46 de pacienți). Indicii de activitate SLEDAI și SELENA au diminuat semnificativ mai mult în  $L_1$  versus  $L_0$  ( $[-7,7]$  vs.  $[-2,9]$  pentru SLEDAI și  $[-6,6]$  versus  $[-5,1]$  pentru SLAM, respectiv), RR al acutizărilor fiind mai mic în lotul pacienților tratați cu hidroxiclorochină (RR la 6 luni = 0,5; IC95% = 0,25 – 0,98; RR la 12 luni 0,49; IC95% = 0,25 – 0,94). Afectarea cutanată activă, cuantificată prin indicele CLASI, a diminuat în lotul de cercetare cu  $[-4,8]$  puncte ( $p < 0,001$ ) versus  $[-1,9]$  puncte pentru lotul de control ( $p > 0,05$ ), ambele față de debutul tratamentului.

**Concluzii.** Administrarea hidroxiclorochinei, în complex cu tratamentul de bază la pacienții cu LES și implicare cutanată, contribuie la diminuarea activității bolii și frecvenței acutizărilor. Cu referire la afectarea cutanată, hidroxiclorochina contribuie la regresia leziunilor cutanate active, cuantificate prin indicele CLASI.

**Cuvinte cheie:** lupus eritematos sistemic, afectare cutanată, indicele de arie și extensie a lupusului eritematos cutanat (CLASI).

## Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [1]. Tabloul clinic al bolii variază de la manifestări ușoare (artrite, manifestări cutanate), până la afectări severe de organe și sisteme, cum ar fi sistemul nervos central, afectare renală și neurologică [2, 3]. Afectarea cutanată, ca și frecvență a implicării organice, este a doua manifestare a lupusului, prezentă la 93% dintre pacienți pe parcursul evoluției bolii [4, 5]. Cu toate acestea, importanța cercetării asupra implicării cutanate în LES a fost pusă în valoare către anul 2009, atunci când au fost propuse criteriile SLICC de clasificare a LES (Petri M., 2012), care a desfășurat tipurile de afectări cutanate, astfel încât dintre cele 11 criterii clinice, 4 criterii vizează implicarea tegumentară [6].

O altă problemă abordată în literatura mai veche pentru prima dată, este apariția leziunilor ireversibile la pacienții cu LES, cuantificate prin Indexul Afectării Organice la pacientul cu LES – SLICC/ACR DI. În cohortele Hopkins (Petri, 1998) și Goldman, 2003, aceste leziuni cutanate au acumulat de la 4 la 14% din scorul total SLICC/DI, fiind reprezentate de alopecie cronică cicatriceală,

involvement, but it is assumed that hydroxychloroquine (HCQ) administration would have a protective effect in the development of irreversible skin lesions. Based on the foregoing, we conducted a prospective randomized study to highlight the effectiveness of hydroxychloroquine in patients with SLE and cutaneous involvement using validated clinical tools.

**Material and methods.** The research included 97 patients with SLE that fulfilled SLICC, 2012 classification criteria. The subjects were randomized into two groups:  $L_0$  – unchanged basic treatment and  $L_1$  – basic treatment plus hydroxychloroquine. Patients were followed prospectively for 12 months during four visits: SLE activity, flare scores and skin response by CLASI at 3, 6 and 12 months were assessed.

**Results.** According to randomization, were formed two comparable groups:  $L_0$  – basic treatment with HCQ (51 patients) and  $L_1$  – basic treatment without HCQ (46 patients). The disease activity by SLEDAI and SLAM decreased more significantly in  $L_1$  versus  $L_0$  ( $[-7.7]$  vs.  $[-2.9]$  for SLEDAI and  $[-6.6]$  vs.  $[-5.1]$  for SLAM, respectively), the RR of flares being lower in the group of patients treated with hydroxychloroquine (RR at 6 months = 0.5, 95%CI = 0.25 to 0.98, RR at 12 months 0.49, 95%CI = 0.25 to 0.94). Active cutaneous involvement, measured by CLASI index, decreased in  $L_1$  by  $[-4.8]$  points ( $p < 0.001$ ) versus  $[-1.9]$  points for the  $L_0$  group ( $p > 0.05$ ), both compared to baseline.

**Conclusions.** The add of the hydroxychloroquine to basic treatment in patients with SLE and skin involvement contributes to the decrease of the disease activity and reduces the frequency of flares. Concerning cutaneous involvement, hydroxychloroquine contributes to the regression of active skin manifestations, as measured by CLASI index.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, skin involvement, cutaneous lupus erythematosus, disease area and severity index (CLASI).

## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLA) is a polysyndromal systemic autoimmune disease of unknown etiology, that develops on imperfect immune regulation, determined genetically, associated with an excessive production of autoantibodies [1]. Clinical features in individual patients can be quite various, ranging from mild (joint and skin involvement) to severe, life-threatening organ lesions such as central nervous system, neurological or renal damage [2, 3]. Skin involvement in patients with SLE is the second manifestation of lupus, being found in 93% of patients during the course of the disease [4, 5]. However, the importance of research on cutaneous manifestations in SLE was put in value by 2009, when SLICC classification criteria were proposed (Petri M., 2012); it expanded the types of skin damage, so 4 out of 11 clinical criteria were related to skin cutaneous involvement [6].

Another issue concerning cutaneous involvement in SLE was described for the first time in 1998 and 2003, and address potential irreversible lesions, measured by SLICC/ACR Damage Index. In Hopkins (Petri, 1998) and Goldman (2003) cohorts, skin lesions have accumulated from 4 to 14% of the total SLICC/DI, being represented by chronic scarring alopecia, extended scars/panniculitis and/or skin ulcers [7, 8]. Hence, the importance of targeted medi-

cicatrici extinse/paniculite și/sau ulceratii cutanate trenante [7, 8]. Reieșind din cele relatate, s-a presupus importanța managementului medicamentos țintit al acestor pacienți cu scopul de a preveni instalarea leziunilor tegumentare ireversibile.

Cu toate că în 2014, într-un efort de omogenizare a abordării terapeutice, grupul de lucru condus de profesorul Matthias Schneider a publicat recomandările *treat-to-target* pentru managementul LES [9], studiul acestor recomandări nu ne-a permis să desprindem direcții certe de tratament pentru implicarea tegumentară în LES. În absența studiilor-control randomizate largi, care abordează tratamentul pacienților cu LES și implicare cutanată, am analizat studii de tip transversal de domeniu. Studiul LUMINA a analizat efectul hidroxicloroquinei (HCQ) asupra diferitor aspecte ale LES, inclusiv a leziunilor cutanate, într-un studiu multiethnic retrospectiv și a constatat că utilizarea acesteia este asociată, posibil, cu întârzierea apariției leziunilor cutanate ireversibile [10]. Studiul nu a răspuns, însă, la întrebarea dacă administrarea hidroxiclorochinei influențează aria și extensia afectării cutanate active, fapt important în managementul pacienților cu LES. În această ordine de idei, tratamentul afectării cutanate în LES derivă din judecata și experiența medicului și alegerea terapiei se face în funcție de tipul de implicare tegumentară, aria și extensia leziunilor în raport cu severitatea și activitatea generală a bolii [11].

Din analiza celor relatate anterior am desprins că o cercetare complexă, prospectivă, analitică, randomizată, cu scopul de a evidenția eficacitatea hidroxiclorochinei la pacienții cu LES și implicare, prin instrumente clinice validate, este indispensabilă.

### Material și metode

Studiu prospectiv, randomizat în raport de 1:1, paralel, cu includerea a două loturi:  $L_0$  – tratament de bază nemodificat și  $L_1$  – lotul de pacienți cu tratament de baza plus HCQ cu doza de 6,5 mg/kg/corp/zi, per os. Criterii de includere în studiu: pacienți adulți cu lupus eritematos sistemic, care au întrunit criteriile de clasificare SLICC, 2012 și care și-au exprimat acordul informat de a participa în cercetare. Din studiu au fost excluși pacienții cu patologii cutanate non lupice, tratament actual sau recent (<6 luni) cu HCQ și pacienții care au avut contraindicații pentru administrarea hidroxiclorochinei (sarcina și lactația, retinopatie, inclusiv maculopatie preexistentă și hipersensibilitate la sulfat de hidroxiclorochină, la derivați de 4-aminochinolină sau la oricare dintre excipientii Plaquenil).

Cercetarea s-a derulat în Departamentul Medicină Internă, Facultatea Medicină nr. 1 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, la baza Institutului de Cardiologie, secția IV, în perioada februarie 2015 – septembrie 2016.

Evaluarea dinamică a pacienților a presupus 4 vizite efectuate pe parcursul a 12 luni: vizita *baseline* –  $T_0$ , vizita la 3 luni –  $T_1$ , vizita la 6 luni –  $T_2$  și vizita la 12 luni –  $T_3$ . Modelul de cercetare al pacienților este prezentat în Figura 1. La prima etapă a cercetării, pentru a asigura eligibilitatea pacienților pentru cercetare, subiecții au fost examinați prin anchetare, examen fizic, examene de laborator generale și speciale, controlul oftalmologic (pentru a exclude contraindicațiile pentru administrarea hidroxiclorochinei), aplicarea instrumentelor clinice pentru aprecierea activității bolii (SLEDAI, SLAM) și ariei și extensiei implicării cutanate CLASI.

cal treatment of these patients, in order to prevent the onset of irreversible skin lesions, was judged as being important.

Although in 2014, in an effort to homogenize the therapeutic approach, the working group led by Professor Matthias Schneider has published the *treat-to-target* recommendations for SLE management [9], the analysis of these recommendations has not allowed us to detach proven treatment directions. In the absence of large randomized controlled clinical trials, which would address the treatment of patients with SLE and skin involvement, we analyzed cross-sectional studies. The results of the LUMINA (retrospective, multicentric) that analyzed the efficacy of hydroxychloroquine (HCQ) on different aspects of SLE, including skin lesions, stated that its use is possibly associated with a delay in the occurrence of irreversible skin damage [10]. However, the research did not answer the question whether the administration of hydroxychloroquine influences the area and severity of active skin involvement, which is important in the management of patients with SLE. In this context, the treatment of skin manifestations in SLE derives from the judgment and clinical experience of the physician and the choice of therapy is based on the type of skin involvement, area and severity of the lesions in relation to the overall burden of disease severity and activity [11].

In consideration of the foregoing, we concluded that a prospective randomized clinical research would be necessary, in order to assess the effectiveness of hydroxychloroquine in patients with SLE and skin involvement, using validated clinical tools.

### Material and methods

Prospective randomized, 1:1 study of two groups:  $L_0$  – unchanged basic treatment and  $L_1$  – basic treatment plus HCQ (6.5 mg/kg/day, orally). Inclusion criteria: adult SLE patients, that fulfilled SLICC 2012 classification criteria and expressed their informed consent to research participation. We excluded from the study patients with non lupus-linked cutaneous pathologies, current or recent (<6 months) treatment with HCQ and patients who have contraindications to HCQ (pregnancy and lactation, retinopathy, including pre-existing maculopathy and hypersensitivity to hydroxychloroquine sulfate, to 4-aminoquinoline derivatives or to any component of Plaquenil).

The research was conducted in the Department of internal medicine, Faculty of Medicine of *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy from Republic of Moldova, at the Institute of Cardiology, Department IV, during the period February 2015 – September 2016.

The patients were assessed during four visits over 12 months: baseline visit –  $T_0$  visit, at 3 months –  $T_1$ , at 6 months –  $T_2$  and at 12 months –  $T_3$ . The research protocol is shown in Figure 1. At baseline, in order to ensure the eligibility of patients, we collected sociodemographic data and performed physical examination, general and specific laboratory tests, ophthalmologic control (to exclude contraindications to hydroxychloroquine), we assessed disease activity (SLEDAI, SLAM) and cutaneous involvement area and severity index by CLASI. During visits, patients were examined and laboratory tests were ordered, the disease activity was appreciated by SLAM and SLEDAI, the involvement of the skin – by

La fiecare 3 luni, pacienții au fost examinați prin examen clinic și de laborator, precum și aprecierea activității maladiei (SLAM, SLE-DAI), dinamicii implicării cutanate (CLASI), iar indicii de acutizare SELENA/SLEDAI a fost apreciat la 6 și 12 luni de tratament.

Parametrul principal de rezultat a fost modificarea indicelui CLASI Activitate și CLASI Lezare de la  $T_0$  la  $T_3$ .

Parametrii secundari de rezultat:

- dinamica indicilor de activitate a bolii SLAM și SLEDAI de la  $T_0$  la  $T_1$ ;
- dinamica Ac antiADN dc, fracției libere a complementului C3, C4 și VSH-ului de la  $T_0$  la  $T_3$ ;
- determinarea răspunsului la tratament prin SELENA/SLEDAI la 6 și 12 luni de tratament.

Numărul de subiecți în fiecare lot a fost calculat prin aplicarea formulei pentru cercetările prospectiv-analitice:

$$n = 1/1-f \times 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)/(P_0 - P_1)^2, \text{ unde:}$$

$P_0 = 76,0\%$ ,  $P_0 = 0,76$ ;  $P_1 = 36,0\%$ ,  $P_1 = 0,36$ ;  $P = (P_0 + P_1)/2 = 0,56$ ;  $Z_{\alpha}$  – valoarea tabelară. Când pragul de semnificație este de 95%, atunci coeficientul  $Z_{\alpha} = 1,96$ ;  $Z_{\beta}$  – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 95%, atunci coeficientul  $Z_{\beta} = 1,65$ ;  $f =$  proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat;  $q = 1/(1-f)$ ,  $f = 10,0\%$  (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = 1/1-0,1 \times 2(1,96+1,65)^2 \times 0,56 \times 0,44 / (0,76-0,36)^2 = 45$$

În concluzie,  $L_1$  a inclus 46 de pacienți tratați cu tratament de bază nemodificat și HCQ, și  $L_0$  a inclus de 51 de pacienți cu tratament de bază, fără HCQ.

Randomizarea s-a efectuat în mod computerizat, prin programul *MedCalc statistical software*, versiunea 12.7.0. Analiza statistică a rezultatelor a fost prezentată sub formă de valori medii  $\pm$  SD (deviere-standard). Diferența statistică a fost calculată prin criteriul t-Student; a fost calculat riscul relativ (RR) și prezentate intervalele de confidență de 95% (IC95%).

Avizul favorabil al Comitetului de Etică a fost primit în data de 26 ianuarie 2015, procesul verbal nr. 26 al ședinței Comitetului de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu”, președinte Mihail Gavriiliuc. Toți participanții în cercetare și-au exprimat consimțământul informat înainte de înrolare. Datele au fost prelucrate statistic în programul statistic *MedCalc statistical software*, versiunea 12.7.0.

## Rezultate

### Caracteristicile pacienților la etapa înrolării

Diagrama de flux CONSORT a pacienților studiați este ilustrată în Figura 2. La etapa înrolării, au fost cercetați 115 pacienți cu LES, iar după aplicarea criteriilor de includere și excludere, am obținut un lot de 97 de subiecți, eligibili pentru studiu. Așadar, 97 de pacienți au fost randomizați în două loturi:  $L_1$  a inclus 46 de pacienți, tratați conform metodei modificate de tratament (tratament de bază, anterior, cu administrarea concomitentă a hidroxiclorochinei) și lotul de control  $L_0$ , a inclus 51 de pacienți tratați prin tratament de bază nemodificat, fără hidroxiclorochină.

Prin prisma obiectivelor trasate, am analizat ambele loturi pentru a consemna dacă acestea sunt omogene prin caracteristicile lor clinico-statutare și de evoluție a lupusului eritematos sistemic, pentru a asigura comparabilitatea și validitatea rezultatelor obținute (Tabelul 1).

CLASI. Also, we calculated the SELENA/SLEDAI flare index at 6 and 12 months of treatment.

Primary study endpoint: the modification of the CLASI Activity and Damage index from  $T_0$  to  $T_3$ .

Secondary study endpoints:

- change in disease activity by SLAM and SLEDAI from  $T_0$  to  $T_1$ ;
- change of anti-DNAs Ab, complement C3 and C4 level and ESR from  $T_0$  to  $T_3$ ;
- risk of flare by SELENA/SLEDAI at 6 and 12 months.

The necessary number of subjects in each group was calculated by applying the formula for prospective-analytical research:

$$n = 1/1-f \times 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)/(P_0 - P_1)^2, \text{ where:}$$

$P_0 = 76,0\%$ ,  $P_0 = 0,76$ ;  $P_1 = 36,0\%$ ,  $P_1 = 0,36$ ;  $P = (P_0 + P_1)/2 = 0,56$ ,  $Z_{\alpha}$  – table value. When confidence level is 95.0%, then coefficient  $Z_{\alpha} = 1,96$ ,  $Z_{\alpha}$  – table value. When statistical power of the comparison is 95.0%, then coefficient  $Z_{\beta} = 1,65$ ;  $f =$  the proportion of subjects expected to abandon the study  $q = 1/(1-f)$ ,  $f = 10,0\%$  (0.1).

By entering the data into the formula we obtained:

$$n = 1/1-0,1 \times 2(1,96+1,65)^2 \times 0,56 \times 0,44 / (0,76-0,36)^2 = 45$$

In conclusion,  $L_1$  included 46 patients treated with unmodified basic treatment plus HCQ and  $L_0$  included 51 patients with unmodified basic treatment without HCQ.

The randomization was made in *MedCalc* statistical software, version 12.7.0. The results were presented as mean values  $\pm$  SD (standard deviation). The statistical difference was calculated using t-Student criteria, the relative risk (RR) was calculated with 95% confidence intervals (95CI).

The agreement of the Ethics Committee was received on 26 January 2015, under the protocol number 26 of the Ethics Committee of *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, presided by Mihail Gavriiliuc. All participants of the research expressed their signed informed consent before enrollment. Data were statistically analyzed by statistical program *MedCalc* statistical software version 12.7.0.

## Results

### Baseline patient's characteristics

The CONSORT flow diagram of studied patients is illustrated in Figure 1. At the enrollment phase we examined 115 patients with SLE, but after applying inclusion/exclusion criteria 97 subjects were considered as being eligible. Thus, 97 patients were randomized in two groups:  $L_1$  included 46 patients treated according to the modified method of treatment (basic treatment plus HCQ) and control group  $L_0$ , that included 51 patients receiving unchanged basic treatment without HCQ.

According to our objectives, we analyzed both groups in order to conclude whether the data are comparable in terms of clinical characteristics and disease's evolution, in order to ensure comparability and validity of obtained results (Table 1).

Data from Table 1 include general characteristics of patients, with the calculation of t-student criteria for verifying the comparability hypothesis of the study groups. According to our results, we concluded that the parameters from both randomized groups had comparable values, the groups being similar in gender distri-

**Tabelul 1.** Caracteristicile clinico-statutare ale pacienților din loturile L<sub>0</sub> și L<sub>1</sub>.

Parametrii evaluați	L <sub>0</sub> (n=51)	L <sub>1</sub> (n=46)	p
Repartizare pe sexe			
▪ Feminin	49 (96,1%)	44 (95,7%)	p>0,05
▪ Masculin	2 (3,9%)	2 (4,3%)	
Vârsta medie, ani	46,2±12,2	40,0±13,9	p>0,05
Vârsta medie la debutul maladiei, ani	37,6±13,2	32,3±12,1	p>0,05
Numărul mediu de criterii SLICC*, 2012	6,7±1,6	6,9±1,9	p>0,05
Durata medie a maladiei, luni	110,0±73,3	96,9±82,9	p>0,05
Valoarea medie SLEDAI†, puncte	13,5±7,2	13,0±9,5	p>0,05
Valoarea medie SLAM‡, puncte	11,6±7,7	13,8±2,7	p>0,05
Valoarea medie SLICC/ACR DI§, puncte	1,3±1,4	1,1±1,1	p>0,05
Valoarea medie anti ADN dc, U/ml	160,2±272,6	207,2±130,2	p>0,05
Valoarea medie C3, g/l	0,73±0,3	0,81±0,4	p>0,05
Valoarea medie VSH, mm	23,3±13,8	24,3±15,9	p>0,05
CLASI   Activitate, puncte	5,0±5,1	5,7±6,1	p>0,05
CLASI   Leziune, puncte	4,0±4,1	5,3±7,2	p>0,05

Notă: \* – Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic; † – Indicele Activității LES; ‡ – Măsurarea Activității Lupusului Sistemic; § – Indicele de Lezare a Clinicilor Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic; || – Indicele de arie și extensie a lupusului eritematos cutanat. Datele sunt prezentate sub formă de medie și deviere standard. Teste statistice aplicate: t-Student (pentru datele de tip continuu); testul Fisher exact, pentru datele nominale.

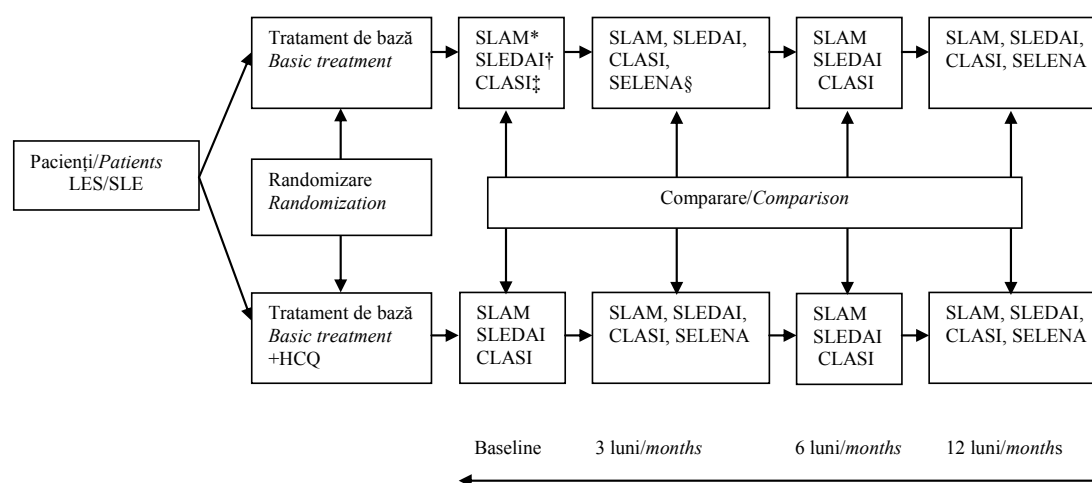
Din Tabelul 1 am desprins caracteristica generală a pacienților incluși în cercetare, analizată prin criteriul t-Student, pentru verificarea ipotezei de comparabilitate a loturilor. Parametrii evaluați în grupele randomizate au avut valori comparabile, iar loturile au fost omogene ca distribuție de gender, vârsta la momentul cercetării și la debutul maladiei, durata medie a bolii și număr de criterii de clasificare SLICC, 2012. Concomitent, analiza aferentă a activității bolii în loturi și a rezultatelor investigațiilor paraclinice importante au permis identificarea a două loturi comparabile, care, ulterior,

**Table 1.** Clinical characteristics of patients in L<sub>0</sub> and L<sub>1</sub> groups.

Evaluated parameters	L <sub>0</sub> (n=51)	L <sub>1</sub> (n=46)	p
Gender			
▪ Female	49 (96.1%)	44 (95.7%)	p>0.05
▪ Male	2 (3.9%)	2 (4.3%)	
Mean age, years	46.2±12.2	40.0±13.9	p>0.05
Age at onset of the disease, years	37.6±13.2	32.3±12.1	p>0.05
Number of SLICC* 2012 criteria	6.7±1.6	6.9±1.9	p>0.05
Disease duration, months	110.0±73.3	96.9±82.9	p>0.05
Mean value of SLEDAI†, points	13.5±7.2	13.0±9.5	p>0.05
Mean value of SLAM‡, points	11.6±7.7	13.8±2.7	p>0.05
Mean value of SLICC/ACR DI§, points	1.3±1.4	1.1±1.1	p>0.05
Mean value anti DNAs Ab, U/ml	160.2±272.6	207.2±130.2	p>0.05
Mean value of C3, g/l	0.73±0.3	0.81±0.4	p>0.05
Mean value of ESR, mm	23.3±13.8	24.3±15.9	p>0.05
CLASI   Activity, points	5.0±5.1	5.7±6.1	p>0.05
CLASI Damage, points	4.0±4.1	5.3±7.2	p>0.05

Note: \* – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; † – SLE Activity Index; ‡ – Systemic Lupus Activity Measure § – Lupus Erythematosus Disease Activity Index; || – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index. The data are presented as means with standard deviations. Statistical analysis: t-Student (for continuous data); Fisher exact test, for nominal data.

buțion, mean age and age at the onset of the disease, mean disease duration and number of classification criteria SLICC, 2012. Simultaneously, the afferent analysis of disease activity and results of most important laboratory investigations allowed the identification of two comparable groups, which were assigned to subsequent complex analysis. Referring to the skin involvement, the CLASI Activity index ± SD was 5.0±5.1 for L<sub>0</sub> and 5.7±6.1 for L<sub>1</sub>, p>0.05. For CLASI Damage index ± SD, we recorded values of 4.0±4.1 and 5.3±7.2 for L<sub>0</sub> and L<sub>1</sub>, with no statistically significant difference be-



**Fig. 1** Design-ul studiului.

Notă: \* – Măsurarea Activității Lupusului Sistemic; † – Indicele Activității LES; ‡ – Indicele de Aria și Extensie a Lupusului Eritematos Cutanat; § – Siguranța Estrogenilor în Evaluarea Națională a Lupusului Eritematos.

**Fig. 1** Study design.

Note: \* – Systemic Lupus Activity Measure; † – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; ‡ – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; § – Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment.

**Tabelul 2.** Analiza regimurilor terapeutice în loturile randomizate.

Parametrii evaluați	L <sub>0</sub> (n=51)		L <sub>1</sub> (n=46)		p
	n	Doza medie, mg	n	Doza medie, mg	
Glucocorticosteroizi (GCS)	47	12,6	43	10,0	p>0,05
Ciclofosfamidă (CYC)	7	200,0	5	200,0	p>0,05
Azatioprină (AZA)	1	-	3	100	p>0,05
Metotrexat (MTX)	0	-	1	7,5	p>0,05
Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)	13	-	9	-	p>0,05
Anticoagulante	28	-	30	-	p>0,05
Antiagregante	50	-	45	-	p>0,05

Notă: Analiza statistică utilizată: Fisher exact test.

au fost analizate complex. Referitor la afectarea cutanată, valoarea indicelui CLASI Activitate ± SD a fost de 5,0±5,1 pentru L<sub>0</sub> și de 5,7±6,1 pentru L<sub>1</sub>, p>0,05. Pentru CLASI Leziune ± SD, am înregistrat valori de 4,0±4,1 și 5,3±7,2 pentru L<sub>0</sub> și L<sub>1</sub>, fără diferență statistic semnificativă între loturi (p>0,05). În concluzie, loturile au fost omogene prin aria și severitatea afectării cutanate.

Cercetarea comparativă a loturilor randomizate a continuat prin analiza regimurilor terapeutice, incluse în algoritmul de tratament al LES conform recomandărilor EULAR, 2014 (Tabelul 2).

Din Tabelul 2 se poate constata, că medicația cea mai importantă a fost administrarea glucocorticosteroizilor (GCS). Am constatat că 47 (92,2%) de pacienți din lotul L<sub>0</sub> și 43 (93,5%) de pacienți din L<sub>1</sub> au beneficiat de GCS în doze de 12,6±11,9 și 10,0±7,8 mg prednisolon echivalent/zi, respectiv. Cu toate că remediile citostatice fac parte din algoritmul de tratament al LES și se includ în recomandările de tratament pentru lupusul cu afectare renală și neuropsihiatrică, propuse de grupul de lucru, condus de prof. Bertias G., 2008, acestea au fost administrate mai rar la pacienții noștri, indicațiile fiind bine monitorizate. Prin urmare, ciclofosfamidă a fost administrată în doză de 200 mg/săptămână la 5 pacienți din lotul de control și la 3 pacienți din lotul de cercetare, respectiv. Azatioprina a fost administrată numai la un pacient din lotul de referință și la 3 pacienți din lotul de cercetare, atunci când metotrexatul a fost administrat la doar un pacient din acest lot, în cadrul artritei lupice. Anticoagulatele au fost opțiune terapeutică la 28 (54,9%) și 30 (65,2%) dintre subiecții din loturile martor și de cercetare. De notat că, tratamentul antiagregant (aspirină în doze profilactice de 75-100 mg/zi) a fost administrat la 50 (98,0%) și 45 (97,8%) dintre pacienții din loturile L<sub>0</sub> și L<sub>1</sub>, respectiv. În concluzie, conform randomizării aplicate, s-au format loturile L<sub>0</sub> și L<sub>1</sub>, care, la etapa inițială, au fost comparabile după regimurile terapeutice.

#### Analiza răspunsului la tratament prin SLEDAI și SLAM

Conform obiectivelor propuse, am relatat randamentul tratamentului complex, inclusiv cu hidroxichlorochină, prin performanța criteriilor de activitate a maladiei, apreciată prin SLEDAI și SLAM (Figura 2).

Conform rezultatelor ilustrate în Figura 2, valorile indicelui de activitate SLEDAI au suportat modificări statistic semnificative pe durata studiului în ambele loturi. După 3 luni de tratament, am înregistrat o diminuare a activității LES în loturile randomizate, însă doar în L<sub>1</sub> diferența a fost statistic semnificativă, Δ SLEDAI

**Table 2.** The analysis of treatment regimens in randomised groups.

Evaluated parameters	L <sub>0</sub> (n=51)		L <sub>1</sub> (n=46)		p
	n	Mean dose, mg	n	Mean dose, mg	
Corticoids (CS)	47	12.6	43	10.0	p>0.05
Cyclophosphamide (CYC)	7	200.0	5	200.0	p>0.05
Azathioprine (AZA)	1	-	3	100	p>0.05
Methotrexate (MTX)	0	-	1	7.5	p>0.05
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	13	-	9	-	p>0.05
Anticoagulants	28	-	30	-	p>0.05
Antiagregants	50	-	45	-	p>0.05

Note: statistical analysis: Fisher exact test.

tween groups (p>0.05). In conclusion, the two groups were homogeneous in terms of the area and severity of skin manifestations.

We continued the comparative analysis of the randomized groups through the therapeutic regimens included in the treatment algorithm of SLE, as recommended by EULAR 2014 (Table 2).

The information contained in Table 2 demonstrates that the most important medication was the administration of glucocorticosteroids (GCS). We found that 47 (92.2%) patients from group L<sub>0</sub> and 43 (93.5%) patients from L<sub>1</sub> received GCS in a dose of 12.6±11.9 and 10.0±7.8 mg prednisolone equivalent/day, respectively. Although chemotherapeutic drugs are part of the treatment algorithm of SLE and are included in recommendations for treatment of lupus with renal and neuropsychiatric involvement (Bertias G., 2008), these were administered less frequently to our patients, the indications being well monitored. Therefore, 5 patients from the control group administered cyclophosphamide at a dose of 200 mg/week in the control group L<sub>0</sub> versus 3 patients from L<sub>1</sub>, respectively. Azathioprine was administered only to one patient from L<sub>0</sub> and by 3 patients from L<sub>1</sub> and methotrexate was administered to only one patient from the same group for lupus arthritis. Anticoagulants were a therapeutic option in 28 (54.9%) and 30 (65.2%) of subjects in the L<sub>0</sub> and L<sub>1</sub> groups. Note that antiplatelet therapy (prophylactic aspirin dose 75-100 mg/day) was administered to 50 (98.0%) and 45 (97.8%) patients from lots L<sub>0</sub> and L<sub>1</sub>, respectively. In conclusion, according to the applied randomisation were formed to groups L<sub>0</sub> and L<sub>1</sub>, which were comparable at baseline according to the therapeutic regimens.

#### Analysis of treatment response by SLEDAI and SLAM

In concordance with our objectives, we reported the efficiency of complex treatment, including hydroxychloroquine, by disease activity criteria performance, measured by the SLEDAI and SLAM (Figure 2).

According to the results illustrated in the Figure 2, SLEDAI activity index values have undergone statistically significant changes in both groups during the study. After 3 months of treatment, we recorded a decrease of SLE activity in randomized groups, but the change was statistically significant only in L<sub>1</sub>, Δ SLEDAI being [-5.4] points (p<0.001). We also analyzed the parameters of the disease after 6 months of treatment and found that the disease activity by SLEDAI continued to decrease in L<sub>1</sub> with [-0.4] points

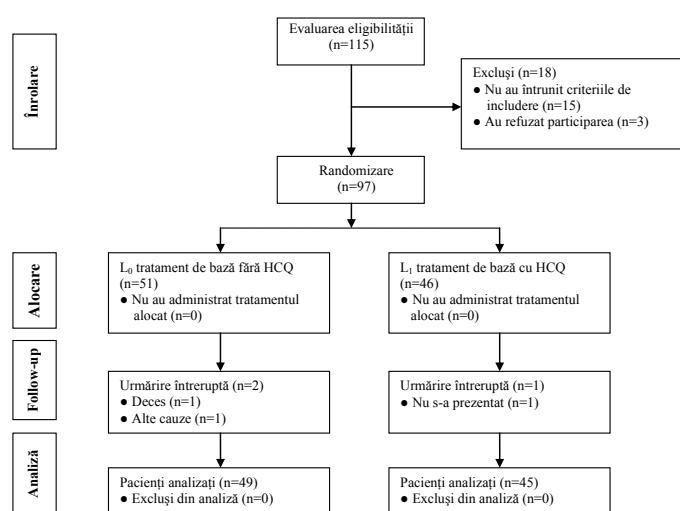


Fig. 2 Diagrama CONSORT al fluxului de pacienți.

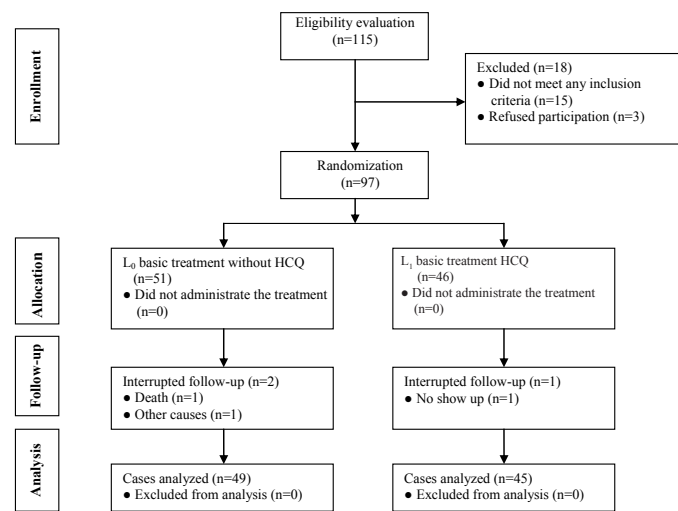


Fig. 2 CONSORT diagram of patient's flow.

fiind de [-5,4] puncte ( $p < 0,001$ ). Am analizat parametrii bolii după 6 luni de tratament și am constatat că activitatea maladiei conform SLEDAI a continuat să diminueze în  $L_1$ , cu [-0,4] puncte, atunci când în  $L_0$  indicele SLEDAI a crescut cu [+3,1] puncte ( $p < 0,05$ ). După 12 luni de supraveghere, diferența între loturi a fost apreciată drept majoră, cu un SLEDAI de  $10,6 \pm 14,6$  puncte în  $L_0$  și de  $5,3 \pm 3,6$  puncte în  $L_1$ , cu toate că în ambele grupuri s-a înregistrat o scădere a activității bolii de [-2,6] și [-1,9] puncte, respectiv ( $p < 0,05$ ). Finalitatea cercetării a constituit sesizarea diferențelor SLEDAI la etapa finală  $T_3$ , comparativ cu etapa inițială  $T_0$ . Astfel, pentru  $L_0$  nu s-au constatat diferențe semnificative ale indicelui respectiv ( $\Delta$  SLEDAI  $T_0-T_3$  a fost de [+0,4] puncte,  $p > 0,05$ ), spre deosebire de  $L_1$ , unde am identificat o scădere importantă SLEDAI de [-7,7] puncte,  $p < 0,05$ . Astfel, putem concluziona că suplimentarea hidroxichlorochinei la tratamentul de bază al pacienților cu LES contribuie la scăderea activității maladiei începând cu primele 3 luni de tratament și durabilitatea efectului se menține pe parcursul a 12 luni calendaristice, ceea ce permite controlul eficient al activității lupusului eritematos sistemic.

Odată cu determinarea indicelui SLEDAI, pentru a ne convinge de fiabilitatea rezultatelor obținute și pentru determinarea mai multor criterii clinice care nu se conțin în SLEDAI, am aplicat un alt instrument validat de apreciere a activității maladiei, SLAM. Cuantificarea indicelui SLAM la etapele de monitorizare  $T_1$  și  $T_2$  a semnalat scăderea acestuia în ambele loturi, însă cu semnificație statistică în primele 3 luni și la 12 luni de tratament. Concomitent, dinamica SLAM a demonstrat diferențe între grupuri, scăderi mai importante am înregistrat în lotul pacienților tratați cu hidroxichlorochină; astfel,  $\Delta$  SLAM la 3 luni, față de *baseline*, a fost de [-1,2] versus [-1,6] pentru loturile  $L_0$  și  $L_1$ , iar  $\Delta$  SLAM la 12 luni a înregistrat valori de [-1,2] versus [-3,3] puncte, respectiv ( $p < 0,001$  pentru  $L_0$  și  $p < 0,01$  pentru  $L_1$ ). Per ansamblu, pe parcursul a 12 luni de supraveghere, indicele SLAM a scăzut cu [-5,1] puncte în  $L_0$  și cu [-6,6] puncte în lotul pacienților tratați cu hidroxichlorochină ( $p < 0,001$ ).

Ulterior, pentru a obține o imagine complexă a activității lupusului eritematos sistemic, am decis să analizăm separat unii parametri de laborator sugestivi pentru pacienții cu LES. Prin urmare,

when in  $L_0$  SLEDAI increased with [+3.1] points ( $p < 0.05$ ). After 12 months of surveillance, the difference between groups was appreciated as major, with a SLEDAI of  $10.6 \pm 14.6$  points in  $L_0$  and  $5.3 \pm 3.6$  points in  $L_1$ , although both groups recorded a decrease of the disease activity of [-2.6] and [-1.9] points compared to baseline, respectively ( $p < 0.05$ ). One of the secondary endpoints was the assessing of the difference of SLEDAI at  $T_3$ , compared to baseline  $T_0$ . Thus, for subjects from  $L_0$  we have not found significant changes of disease activity by SLEDAI ( $\Delta$  SLEDAI  $T_0-T_3$  was [+0.4] points,  $p > 0.05$ ), in contrast to  $L_1$ , where we found a significant decrease of the SLEDAI of [-7.7] points,  $p < 0.05$ . Thus, we concluded that hydroxychloroquine supplementation to anterior treatment of patients with SLE contributes to the decrease of disease activity beginning from 3 months of treatment and during subsequent 12 months, which allows an effective control of the activity of systemic lupus erythematosus.

In order to be sure of the reliability of the SLEDAI results and to determine other clinical or laboratory parameters that are not included in SLEDAI, we have applied another validated clinical tool to assess disease activity – SLAM. Quantifying SLAM at  $T_1$  and  $T_2$  indicated its decline in both groups, but statistically significant in the first 3 months and at 12 months. Simultaneously, SLAM dynamics showed differences between groups, as we recorded more significant declines in the group of patients treated with hydroxychloroquine, thus  $\Delta$ SLAM at 3 months, compared to baseline, was [-1.2] versus [-1.6] for  $L_0$  and  $L_1$  and  $\Delta$ SLAM at 12 months recorded values of [-1.2] versus [-3.3] points, respectively ( $p < 0.001$  for  $L_0$  and  $p < 0.01$  for  $L_1$ ). Overall, during 12 months of follow-up, SLAM decreased with [-5.1] points in  $L_0$  group and [-6.6] points in the group of patients treated with hydroxychloroquine ( $p < 0.001$ ).

Our next step was to analyze separately each laboratory parameter, suggestive of SLE activity, in order to get a comprehensive picture of systemic lupus erythematosus disease activity. Therefore, we included in the statistical analysis of the acute phase reactants ESR and immunological markers such as anti-dsDNA antibodies and free complement fractions C3 and C4 (Table 3).

**Tabelul 3.** Dinamica principalilor indici de laborator în loturile studiate.

	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	Δ T <sub>0</sub> -T <sub>3</sub>
Lot <sub>0</sub> anti ADNc, U/ml	160,2±272,6	222±301,6	206,1±104,5	187,0±256,7	+16,8
Lot <sub>1</sub> anti ADNc, U/ml	207,2±130,2	200,3±170,6	162,3±124,1	91,9±190,8	-115,3**
Lot <sub>0</sub> VSH, mm/oră	24,3±15,9	28,1±14,3	21,5±22,2	18,6±12,4	-5,7***
Lot <sub>1</sub> VSH, mm/oră	23,3±13,8	18,4±15,1	14,3±9,6	12,6±5,8	-7,1*

Notă: \*\*\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*p<0,001. Datele sunt prezentate drept medie și deviere standard. Analiza statistică utilizată: testul t-Student.

**Table 3.** The dynamics of the most important laboratory indices in randomized groups.

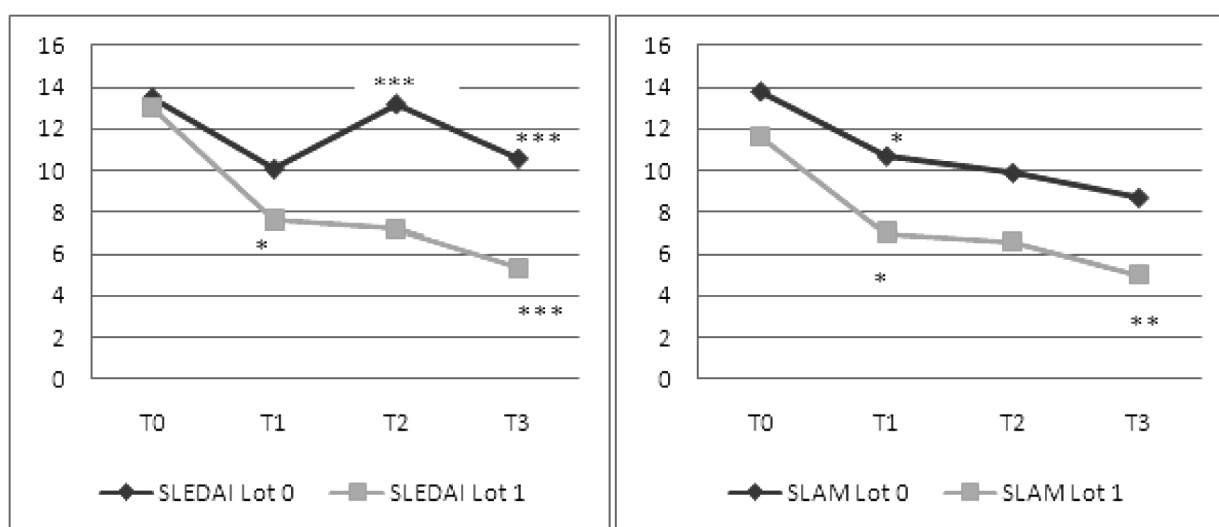
	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	Δ T <sub>0</sub> -T <sub>3</sub>
L <sub>0</sub> anti DNAds, U/ml	160.2±272.6	222±301.6	206.1±104.5	187.0±256.7	+16.8
L <sub>1</sub> anti DNAds, U/ml	207.2±130.2	200.3±170.6	162.3±124.1	91.9±190.8	-115.3**
L <sub>0</sub> ESR, mm/h	24.3±15.9	28.1±14.3	21.5±22.2	18.6±12.4	-5.7***
L <sub>1</sub> ESR, mm/h	23.3±13.8	18.4±15.1	14.3±9.6	12.6±5.8	-7.1*

Note: \*\*\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*p<0.001. The data are presented as means with standard deviations. Statistical analysis: t-Student test.

am inclus în analiza statistică reactantul de fază acută VSH și markerii imunologici anti-ADNdc, fracțiile complementului liber C3 și C4 (Tabelul 3).

Datele prezentate în Tabelul 3 demonstrează modificările în timp a anti-ADN și VSH la pacienții incluși în cercetare. De remarcat că valorile vitezei de sedimentare a eritrocitelor a scăzut statistic semnificativ în ambele loturi, însă mai mult în lotul pacienților care au administrat hidroxiclorochină (VSH [-5,7] mm/h în L<sub>0</sub> versus [-7,1] mm/h în L<sub>1</sub>), astfel încât la etapa finală a cercetării (T<sub>3</sub>), valorile medii pentru L<sub>0</sub> au constituit 18,6±12,4 mm/h, calificate drept mediu înalte, versus valorii medii pentru lotul de intervenție L<sub>1</sub> - 12,6±5,8 mm/h (p<0,05). În ceea ce privește an-

The data presented in Table 3 shows the changes in time in anti-dsDNA and ESR in patients included in the research. It is worth mentioning, that the values of erythrocyte sedimentation rate have declined statistically significantly in both groups, but in the group of patients who were administered hydroxychloroquine the change in ERS was more important, compared to the control group L<sub>0</sub> (ESR [-5.7] mm/h in L<sub>0</sub> versus [-7.1] mm/h in L<sub>1</sub>) so the mean ESR value at T<sub>3</sub> for L<sub>0</sub> constituted 18.6±12.4 mm/h, classified as medium high values versus the mean value for L<sub>1</sub> 12.6±5.8 mm/h (p<0.05). Regarding anti-dsDNA, its dynamic has also recorded differences between randomised groups: in L<sub>0</sub> were not found significant changes between T<sub>0</sub> and T<sub>3</sub>, thus, its evolution was con-

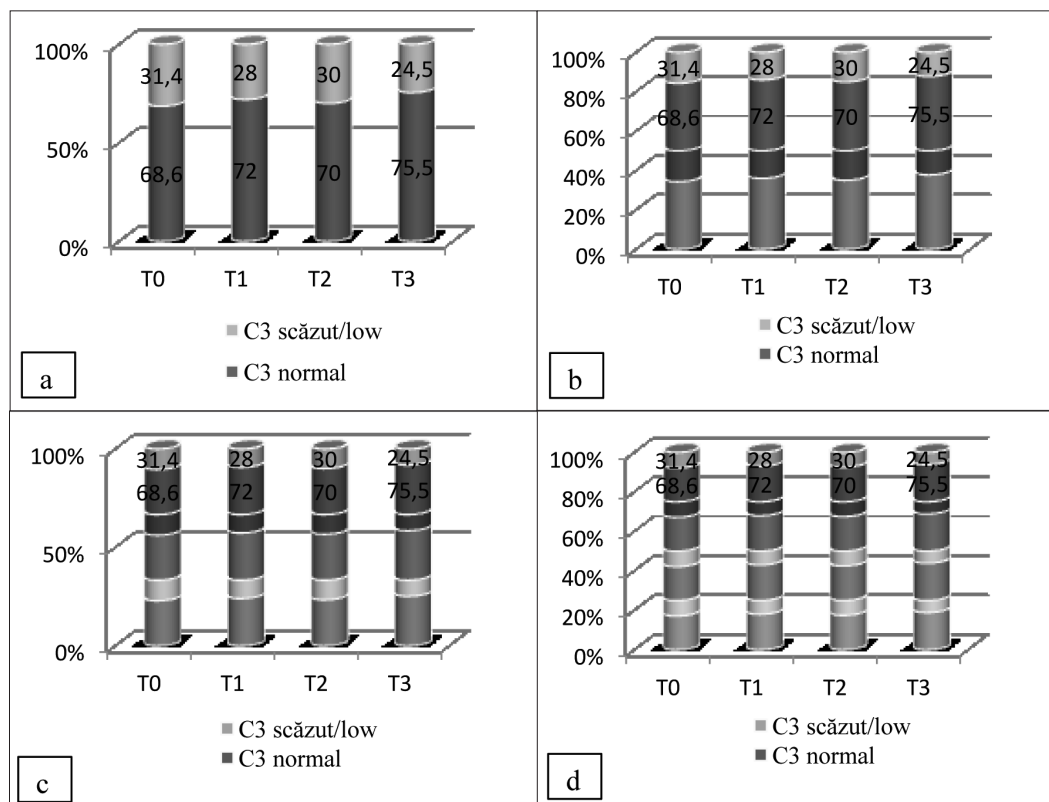
**Fig. 3** Dinamica comparativă a indicilor de activitate SLEDAI și SLAM.

Notă: \*\*\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*p<0,001. Analiza statistică utilizată: testul t-Student.

**Fig. 3** Comparative dynamics of disease activity by SLEDAI and SLAM.

Note: \*\*\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*p<0.001. Statistical analysis: t-Student test.





**Fig. 4** Dinamica comparativă a fracțiilor complementului liber C3 și C4 în loturile randomizate. (a) Valorile C3 la T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> pentru L<sub>0</sub>; (b) Valorile C4 la T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> pentru L<sub>0</sub>; (c) Valorile C3 la T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> pentru L<sub>1</sub>; (d) Valorile C3 la T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> pentru L<sub>1</sub>.

**Fig. 4** Comparative dynamics of free complement C3 and C4 fractions in randomized groups. (a) C3 values at T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> in L<sub>0</sub>; (b) C4 values at T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> in L<sub>0</sub>; (c) C3 values at T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> for L<sub>1</sub>; (d) C3 values at T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> for L<sub>1</sub>.

ti-ADNdc, dinamica acestuia a înregistrat, de asemenea, diferențe între loturile randomizate: pentru lotul martor L<sub>0</sub> nu au fost constatate modificări semnificative între T<sub>0</sub> și T<sub>3</sub>, evoluția fiind, deci, considerată stabilă, atunci când în L<sub>1</sub> titrurile anticorpilor au scăzut cu [-115,3] u/ml (p<0,01).

Cu atenție deosebită am cercetat dinamica fracțiilor libere ale complementului C3 și C4, deoarece acestea servesc drept marcheri sensibili în aprecierea activității maladiei și, deci, a răspunsului la tratament. Am partiționat valorile C3 și C4 în două grupe: nivel seric normal și nivel seric scăzut (Figura 4).

Conform datelor ilustrate în Figura 4, se urmărește o tendință de creștere a fracțiilor libere ale complementului C3 și C4 în ambele loturi. Totodată, la compararea valorilor inițiale și finale T<sub>0</sub>-

sidered stable, in the L<sub>1</sub> antibody titers decreased with [-115.3] u/ml (p<0.01).

We also investigated the dynamics of free fractions of complement C3 and C4 with special attention, because they serve as a sensitive marker in assessing disease activity and therefore, the treatment response. We classified C3 and C4 values into two groups: normal serum level and low serum level (Figure 4).

According to the data shown in the graph, the fractions of complement C3 and C4 had a tendency to normalise in both groups. However, when comparing initial and final values T<sub>0</sub>-T<sub>3</sub>, we concluded that a larger number of patients had normal values at 12 months for the group treated with hydroxychloroquine compared with the group without hydroxychloroquine. Thus, at

**Tabelul 4.** Dinamica indicelui CLASI în loturile de studiu.

	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	Δ T <sub>0</sub> -T <sub>3</sub>
Lot <sub>0</sub> CLASI-A	5,0±5,1	6,3±4,6	8,0±7,0	4,0±4,6	-1,9
Lot <sub>1</sub> CLASI-A	5,7±6,1	3,7±2,5	3,8±1,9	2,8±2,1	-4,8*
Lot <sub>0</sub> CLASI-D	4,0±4,1	5,0±4,7	4,4±3,5	3,9±4,6	-0,5
Lot <sub>1</sub> CLASI-D	5,3±7,2	3,0±5,5	2,1±4,2	1,9±3,1	-2,7

Notă: \*\*\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*p<0,001. Datele sunt prezentate sub formă de medie și deviere standard. Analiza statistică utilizată: testul t-Student.

**Table 4.** The dynamics of CLASI in the randomized groups.

	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	Δ T <sub>0</sub> -T <sub>3</sub>
L <sub>0</sub> CLASI-A	5.0±5.1	6.3±4.6	8.0±7.0	4.0±4.6	-1.9
L <sub>1</sub> CLASI-A	5.7±6.1	3.7±2.5	3.8±1.9	2.8±2.1	-4.8*
L <sub>0</sub> CLASI-D	4.0±4.1	5.0±4.7	4.4±3.5	3.9±4.6	-0.5
L <sub>1</sub> CLASI-D	5.3±7.2	3.0±5.5	2.1±4.2	1.9±3.1	-2.7

Note: \*\*\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*p<0.001. The data are presented as means with standard deviations. Statistical analysis: t-Student test.

T<sub>3</sub>, am desprins că un număr mai mare de pacienți au avut valori normale la 12 luni pentru lotul cu hidroxichlorochină, comparativ cu lotul fără hidroxichlorochină. În așa mod, la etapa T<sub>3</sub>, după 12 luni de supraveghere, pentru lotul fără hidroxichlorochină, s-a notat fracții ale complementului C3 și C4 scăzute în 24,5% și C4 – 20,4% cazuri, respectiv; atunci când pacienții din lotul de cercetare L<sub>1</sub> la etapa T<sub>3</sub>, au avut C3 și C4 scăzute în 17,8% și 3,3% – C4 (p<0,05).

#### *Aprecierea răspunsului cutanat prin CLASI*

Conform design-ului studiului, unul dintre obiective a fost determinarea eficacității tratamentului complex, inclusiv hidroxichlorochină, asupra implicărilor tegumentare la pacienții cu LES, cuantificate prin indicele validat CLASI. Astfel, pe durata cercetării de 12 luni, am apreciat indicii CLASI la toți pacienții înrolați la 0, 3, 6 și 12 luni de tratament.

Datele afișate în Tabelul 4 reprezintă analiza afectărilor cutanate în loturile cercetate, prin componentele CLASI-Activitate și CLASI-Lezare. Am constatat o diminuare a CLASI-Activitate în ambele loturi. De notat că în grupul cu tratament complex, inclusiv hidroxichlorochina, CLASI-Activitate a scăzut de la 5,7±6,1 puncte la etapa inițială la 2,8±2,1 puncte după 12 luni de tratament, Δ CLASI-Activitate a constituit [-4,8] puncte (p<0,001), ceea ce poate fi menționat ca răspuns cutanat elocvent. În ceea ce privește lotul de control L<sub>0</sub>, CLASI-Activitate a diminuat cu [-1,9] puncte (p>0,05), de altfel, la acești pacienți, răspunsul cutanat a fost neimportant.

După cum este ilustrat în Figura 5, prin analiza box-plot am indentificat diferențe de evoluție a CLASI-Activitate în loturile L<sub>0</sub> și L<sub>1</sub>. Așadar, aria și extensia leziunilor cutanate active, apreciate prin CLASI, a demonstrat răspuns semnificativ (p<0,001) de la momentul includerii în studiu și peste 12 luni de tratament doar pentru lotul de cercetare L<sub>1</sub>, atunci când în lotul de referință evoluția CLASI-Activitate a fost neimportantă (p>0,05).

Ulterior, am aprofundat cercetarea răspunsului cutanat prin aplicarea criteriilor de răspuns la tratament prin CLASI în ambele loturi și am comparat rezultatele obținute. În așa mod, conform criteriilor afișate în literatura de specialitate, răspunsul cutanat este prezent la pacienții la care s-a constatat o diminuare a CLASI-Activitate de cel puțin 4 puncte sau 20%. Analiza loturilor prin prisma criteriilor de răspuns cutanat CLASI-Activitate a evidențiat că, după 12 luni de supraveghere, 34 (75,5%) de pacienți din lotul de cercetare L<sub>1</sub> au întrunit criteriile de răspuns cutanat, pe când în lotul L<sub>0</sub>, numărul celor cu răspuns cutanat a fost semnificativ mai mic, doar 23 (46,9%) de pacienți (p<0,01).

#### *Determinarea răspunsului la tratament prin indicele SELENA/SLEDAI*

Prin prisma obiectivelor trasate, am urmărit răspunsul la tratament prin indicele SELENA/SLEDAI. În cadrul studiului nostru, indicele SELENA/SLEDAI a fost aplicat la T<sub>2</sub> (6 luni) și T<sub>3</sub> (12 luni). Astfel, în lotul L<sub>0</sub>, după 6 luni de supraveghere, 14 pacienți au avut acutizare ușoară și 6 – acutizare severă, iar după 12 luni, 12 pacienți au avut acutizare ușoară și 4 – acutizare severă, respectiv. Spre deosebire de L<sub>0</sub>, în lotul L<sub>1</sub>, rata acutizărilor a fost semnificativ (p<0,05) mai mică. Așadar, la 6 luni, 8 pacienți au acumulat scorul SELENA/SLEDAI sugestiv pentru acutizare ușoară și doar un pacient a manifestat acutizare severă. După 12 luni de supraveghere, în lotul L<sub>1</sub> am înregistrat 10 acutizări ușoare și niciun pacient nu

stage T<sub>3</sub>, after 12 months of follow-up, for the group without hydroxychloroquine, the complement C3 and C4 were low in 24.5% and 20.4% of cases, respectively, while patients in group L<sub>1</sub> at T<sub>3</sub>, had low C3 and C4 in 17.8% and 3.3% cases respectively (p<0.05).

#### *Cutaneous response by CLASI*

According to the study design, the main endpoint was to determine the efficacy of the treatment, including hydroxychloroquine, on skin involvements in SLE, quantified by validated index CLASI. Thus, during 12 months of research, we appreciated CLASI index to all enrolled patients at 0, 3, 6 and 12 months of follow-up.

The data shown in Table 4 demonstrates the analysis of skin involvement in investigated groups by components CLASI-Activity and CLASI-Damage. We established a decrease of CLASI-Activity in both groups. It is worth to mention, that in the group with complex treatment, including hydroxychloroquine, the CLASI-Activity decreased from 5.7±6.1 points at baseline to 2.8±2.1 points after 12 months of treatment, Δ CLASI-Activity constituted [-4,8] points (p<0.001), which may be referred to a good cutaneous response. Regarding the control group L<sub>0</sub>, the CLASI-Activity decreased with [-1.9] points (p>0.05), with other words, cutaneous response in these patients was unimportant.

As illustrated in Figure 5, the box-plot analysis identified differences of CLASI-Activity evolution in L<sub>0</sub> and L<sub>1</sub> groups. So, the area and severity of active skin manifestations, appreciated by CLASI, decreased significantly (p<0.001) from baseline to 12 months only in subjects from the research group L<sub>1</sub>, when in the control group CLASI-Activity evolution was unimportant (p>0.05).

We extended the research of cutaneous response by applying the CLASI response to treatment criteria in both groups and compared the results. Thus, according to the criteria as described in the literature, cutaneous response is present in patients with at least 4 points or 20% of CLASI-Activity index decrease. The analysis of cutaneous response in our groups according to CLASI-Activity response criteria confirmed that after 12 months of follow-up, 34 (75.5%) patients from L<sub>1</sub> met cutaneous response criteria, while in L<sub>0</sub> group the response was significantly lower, only 23 (46.9%) patients being considered as responders (p<0.01).

#### *Flare risk by SELENA /SLEDAI*

According to the objectives of the research we evaluated the risk of flare in the groups by SELENA/SLEDAI. In our study, the SELENA/SLEDAI was applied at T<sub>2</sub> (6 months) and T<sub>3</sub> (12 months). In L<sub>0</sub> group, after 6 months of follow-up, 14 patients had mild flares and 6 – severe flares, and after 12 months, 12 patients had mild flares and 4 – severe flares, respectively. Unlike to L<sub>0</sub>, in L<sub>1</sub> in the rate of flares was significantly (p<0.05) lower, therefore in 6 months 8 patients cumulated SELENA/SLEDAI score suggestive for mild flare and only one patient had severe flare. After 12 months of follow-up, in L<sub>1</sub> group we recorded 10 mild flares and no patient was identified with severe flare. According to the calculation of the summary of flares, for a period of 12 months in the control group L<sub>0</sub> occurred 36 flares, including 10 severe, versus L<sub>1</sub> group, where were registered 19 flares, including one case of severe flare (p<0.05).

a fost identificat cu acutizare severă. Calculul sumar al acutizărilor ne-a permis să constatăm că pe o perioadă de 12 luni, în lotul martor  $L_0$  au avut loc 36 de acutizări, dintre care 10 – severe, versus lotul de cercetare  $L_1$ , unde s-au înregistrat 19 acutizări, inclusiv, un caz de acutizare severă ( $p < 0,05$ ).

În continuare, am calculat riscul acutizărilor pe loturi, pentru a obține o imagine complexă și a reflecta pronosticul. Pentru realizarea acestui obiectiv, am calculat Riscul Relativ (RR) pentru lotul de cercetare versus lotul martor, rezultatele fiind expuse în Tabelul 5.

**Tabelul 5.** Riscul de acutizare estimat prin SELENA/SLEDAI în lotul de cercetare.

	RR	IC 95%	p
Acutizare la 6 luni ( $T_2$ )	0,50	0,25 la 0,98	0,04
Acutizare la 12 luni ( $T_3$ )	0,49	0,25 la 0,94	0,03

După cum este demonstrat în Tabelul 5, riscul de acutizare a fost semnificativ mai mic în lotul pacienților care au administrat tratament complex, suplimentat cu hidroxichlorchină. În așa mod, la pacienții din lotul de cercetare  $L_1$  versus lotul de control  $L_0$ , riscul relativ pentru acutizare a fost de 0,38 și 0,70 pentru  $T_2$  și  $T_3$ , respectiv, iar intervalele de confidență 95% au fost strânse.

Rezultatele apelierii indicelui SELENA/SLEDAI s-au transpus în modificarea conduitei pacienților din loturile randomizate. Astfel, conform recomandărilor EULAR, am modificat dozele de GCS, am suplimentat cu AINS sau remedii citostatice, în funcție de severitatea și fenotipul acutizărilor LES. Analiza regimurilor terapeutice a relevat diferențe clare între abordarea pacienților din loturile de cercetare. Așadar, frecvența mai înaltă a acutizărilor, în special, a celor severe, a dictat necesitatea spitalizărilor în secțiile pe profil pentru acutizarea LES. Pe parcursul spitalizărilor, la 4 pacienți din  $L_0$  a fost inițiată terapia cu citostatice (CYC); în același timp, niciun pacient din  $L_1$  nu a necesitat tratament *de novo* cu citostatice. În ceea ce privește dozele de GCS, 16 pacienți din  $L_0$  versus 8 pacienți din  $L_1$  au necesitat majorarea temporară a dozelor de GCS, însă nu mai mult de 0,5 mg/kg/corp. Pulsul terapiei cu GCS, opțiune terapeutică în caz de acutizări importante, a fost administrată la 10 pacienți din  $L_0$  versus doar un pacient din  $L_1$ . Reieșind din modificările dozelor de GCS, am calculat dozele medii cumulate pe parcursul a 12 luni de cercetare. În lotul  $L_0$  am constatat majorarea dozelor de GCS la luna a șasea (preponderent, din cauza puls terapiei cu GCS), cu o scădere ulterioară la luna a douăsprezecea. Per total, în lotul  $L_0$ , dozele medii au crescut cu  $[+0,65]$  mg/zi. Concomitent, în lotul  $L_1$ , dozele de GCQ au scăzut progresiv de la  $T_1$  la  $T_3$ , iar diferența totală  $T_0$ - $T_3$  a constituit  $[-3,4]$  mg/zi ( $p < 0,001$ ).

În final, am calculat rata spitalizărilor în loturi și am stabilit că frecvența anuală a spitalizărilor prin acutizare sau complicațiile LES a fost de 18% pentru  $L_0$  și 2,2% pentru  $L_1$  ( $p < 0,05$ ).

#### Aprecierea siguranței

Pe durata cercetării, am înregistrat un eveniment advers serios, soldat cu deces, survenit la un pacient din lotul  $L_0$ . Cauza decesului a fost complicația infecțioasă în cadrul LES (pneumonie comună bilaterală, complicată cu septicemie). În lotul de intervenție  $L_1$ , nu am înregistrat niciun eveniment advers serios.

De menționat că pacienții au fost examinați de oftalmolog

Next, in order to get a complex image and reflect the prognosis, we calculated the risk of flares in groups. For this, we calculated the relative risk (RR) of flare in the  $L_1$  group versus the  $L_0$  group, the results being presented in Table 5.

**Table 5.** The relative risk of flares by SELENA/SLEDAI in the research groups.

	RR	95%CI	p
Flare at 6 months ( $T_2$ )	0.50	0.25 to 0.98	0.04
Flare at 12 months ( $T_3$ )	0.49	0.25 to 0.94	0.03

As shown in Table 5, the risk of flares was significantly lower in the group of patients who received basic treatment supplemented with hydroxychloroquine. Thus, patients from  $L_1$  group had a lower relative risk of flares compared to  $L_0$  group, RR for all types of flares was 0.38 and 0.7 for the  $T_2$  and  $T_3$ , respectively, with tight 95% confidence intervals.

The results of the SELENA/SLEDAI assessment changed patient's management in randomized groups, so, according to EULAR recommendation, GCS were modified, the treatment was supplemented with NSAIDs or cytostatic drugs, all depending on the severity and phenotype of SLE flares. The analysis of treatment changes revealed clear differences between groups. In consequence, high frequency of flares in  $L_0$  group, particularly the severe ones, required hospitalizations in specialised departments. During hospitalization, in 4 patients from  $L_0$  was initiated cytostatic therapy (CYC), while no patient from  $L_1$  group required new treatment with cytostatic drugs. Regarding the GCS doses, 16 patients from  $L_0$  versus 8 patients from  $L_1$  required a temporary increase of CS doses, but not greater than 0.5 mg/kg. The pulse therapy with GCS, a therapeutic option in case of severe flares, was administered to 10 patients from  $L_0$  and only to one patient from  $L_1$ . Based on GCS dose adjustments, we calculated the cumulative dose over the follow-up period. Consequently, in  $L_0$  group we observed an increasing of GCS cumulative doses during the firsts six months (mainly due to GCS pulse therapy), with a further decrease at month twelve. Overall, in the group  $L_0$ , the average doses increased with  $[+0.65]$  mg/day. Simultaneously, in  $L_1$ , GCS doses decreased gradually from  $T_1$  to  $T_3$ , and the total  $T_0$ - $T_3$  difference was  $[-3.4]$  mg/day ( $p < 0.001$ ).

Finally, we calculated the rate of hospitalizations in the groups and determined that the annual hospitalization rate for SLE flares and/or complications was 18% for  $L_0$  and 2.2% for  $L_1$  ( $p < 0.05$ ).

#### Safety assessment

During the research, one serious adverse event was registered: death occurred in one patient from  $L_0$  group. The cause of death was an infectious complication in SLE (bilateral community-acquired pneumonia, complicated by sepsis). In the group  $L_1$ , we have not registered any serious adverse event.

It is worth mentioning that patients were examined by an ophthalmologist for eye fundus changes at the time of enrollment and at 12 months, as recommended by the American Society of Ophthalmology, reviewed in 2011, and no cases of characteristic HCQ retinal toxicity were found. Among the most common adverse events reported by patients, we recorded nausea in 3 patients from

pentru schimbările fundului de ochi la timpul înrolării în studiu și după 12 luni, conform recomandărilor Societății Americane de Oftalmologie, revizuite în 2011. Prin urmare, nu au fost înregistrate cazuri de modificări caracteristice pentru toxicitatea retiniană a hidroxiclorochinei. Printre evenimentele adverse comune, mai des semnalate de către pacienți, au fost nauseea la 3 pacienți din L<sub>0</sub> și la 4 pacienți din L<sub>1</sub>, slăbiciunea musculară la un pacient din L<sub>1</sub>, atribuită hidroxiclorochinei și citoliza hepatică la un pacient din L<sub>0</sub>, explicată prin administrarea azatioprinei.

### Discuții

Dat fiind faptul multitudinii de medicamente utilizate în LES, s-a impus elaborarea unor recomandări ce ar standardiza tratamentul pacienților lupici și ar defini obiective și indicații certe pentru utilizarea acestora [12, 13, 14]. Astfel, au fost propuse mai multe scheme terapeutice, în dependență de evoluția LES și sistemele și organele implicate în procesul autoimun, însă cele mai recente datează din 2014, atunci când grupul de lucru, condus de profesorul Matthias Schneider, a elaborat recomandările de tratament țintit, *treat-to-target*, pentru LES. Odată cu formularea principiilor *treat-to-target* pentru pacienții cu LES, grupul de lucru a propus o serie de recomandări pentru agenda de cercetare ulterioară în domeniu. Astfel, printre direcțiile statuate, am regăsit recomandarea de a studia necesitatea utilizării antimalaricelor, inclusiv, a hidroxiclorochinei, la pacienții cu LES prin prisma oportunității administrării acesteia la orice pacient [9], deci, inclusiv, cazurile de LES cu afectare cutanată.

Primele mențiuni despre utilizarea antimalaricelor de sisteză la pacienții cu LES apar în 1984, atunci când clinicianul Payne J. F. a raportat administrarea quinacrinei la un pacient cu LES. Abia în 1951, quinacrina, primul medicament din grupul antimalaricelor de sinteză, a fost introdusă oficial în algoritmul de tratament al LES, pentru ca mai târziu, să fie punctată și utilitatea altor medicamente din aceeași clasă, așa cum sunt clorochina și hidroxiclorochina [15, 16]. Analiza sistematică a literaturii de specialitate a evidențiat că efectele hidroxiclorochinei la pacienții cu LES sunt diminuarea activității maladiei, frecvenței acutizărilor și rolul protectiv asupra modificărilor ireversibile de organ. Concomitent, se presupune ca hidroxiclorochina ar putea contribui la ameliorarea profilului lipidic și glucidic, diminuarea riscului de tromboză și ameliorarea calității vieții [17]. Cu referire la lupusul cutanat fără afectare sistemică, antimalaricele de sisteză, quinacrina și hidroxiclorochina, sunt medicamente de primă linie [18]. Pentru afectarea cutanată la pacienții cu patologie sistemică – LES, însă, în literatura de specialitate, nu am regăsit studii prospective randomizate cu administrarea acestui medicament. Cu toate acestea, în 2010, grupul de cercetare LUMINA a publicat rezultatele unei analize transversale asupra unui lot de 580 de pacienți cu LES și a concluzionat că administrarea hidroxiclorochinei a fost asociată cu întârzierea apariției leziunilor cutanate ireversibile [10]. În continuarea acestui gând, un grup de cercetători japonezi a publicat rezultatele unui studiu prospectiv, asupra unui lot de 17 pacienți cu LES și implicare cutanată, cu urmărirea efectului hidroxiclorochinei prin indicele CLASI. Autorii au concluzionat că indicele CLASI-Activitate a scăzut de la 10,5 la 4,1 puncte ( $p < 0,001$ ), iar 85% dintre subiecți au întrunit criteriile de răspuns la tratament [19]. Având la bază evidențele expuse, cercetarea noastră se înscrie

L<sub>0</sub> and 4 patients from L<sub>1</sub>, muscle weakness in one patient from L<sub>1</sub>, caused by hydroxychloroquine intake and hepatic cytolysis in one patient from L<sub>0</sub> group, explained by azathioprine administration.

### Discussions

Due to a great number of drugs recommended for SLE, over the time, it became important to develop recommendations that would standardize the treatment of lupus patients and define clear objectives and directions for their use [12, 13, 14]. Thus, several recommendations were proposed, that targeted the evolution SLE and/or depending on the particularly systems and organs involved in the autoimmune process; however the latest recommendations date from 2014, when the working group led by professor Matthias Schneider had developed treat-to-target treatment recommendations for SLE. Simultaneously to treat-to-target recommendations, the working group also proposed a further research agenda in the field. Thus, among the stated directions we found the recommendation to conduct to study in order to determine if hydroxychloroquine must be recommended or not in every patient with lupus [9], this way including cases of SLE with skin damage.

As we know from the history of SLE, the first mention of antimalarial use dates from 1984, when the clinician Payne J. F. reported the administration of quinacrine to a patient with SLE. However, it was only in 1951 when the quinacrine was officially introduced into the treatment algorithm of SLE, and later it was established the usefulness of other drugs from the same class such as chloroquine and hydroxychloroquine [15, 16]. To our knowledge, the efficacy of hydroxychloroquine in SLE patients consists in decreasing the disease activity, the frequency of flares and has a protective role on irreversible organ changes, as assessed by SCLICC/ACR DI. Additionally, it is assumed that hydroxychloroquine may improve the lipid panel and the glucose profile, reduces the risk of thrombosis and improves the quality of life [17]. Referring to cutaneous lupus without systemic autoimmune involvement, the antimalarials, quinacrine and hydroxychloroquine, are first-line treatment drugs [18]. Simultaneously, there are not randomized prospective clinical trials assessing the efficacy of the drugs from these class on cutaneous involvement in patients with systemic pathology – SLE. To note that in 2010, the LUMINA research group published the results from a cross-sectional analysis of 580 patients with SLE and concluded that that hydroxychloroquine use is possibly associated with a delay in irreversible skin damage development in patients with SLE [10]. In the same context, a group of Japanese researchers published the results of a retrospective study on a group of 17 patients with SLE and skin involvement, assessing the effect of hydroxychloroquine by CLASI tool. The authors concluded that CLASI-Activity index decreased from 10.5 to 4.1 points ( $p < 0.001$ ) and 85% of subjects met the response treatment criteria [19]. On the basis of the above mentioned, our research is included in a short series of studies with similar objectives, and is the first randomized prospective study of the efficacy of HCQ in patients with SLE and skin involvement.

The results of our study concerning the influence of hydroxychloroquine influence on SLE activity are consistent with previously published researches. Thus, analyzing the literature, we identified seven studies that were related to different aspects of lupus activity, measured by SLEDAI, SLAM or ACR flare index or SELE-

într-o serie scurtă de studii cu scop similar, fiind prima cercetare de tip randomizat la pacienții cu LES și implicare cutanată.

Rezultatele studiului nostru care vizează influența hidroxiclorochinei asupra activității LES, sunt în concordanță cu cercetările publicate anterior. Astfel, analizând cercetările afișate, am identificat 7 studii care s-au referit la aspecte de activitate ale lupusului, măsurată prin SLEDAI, SLAM sau indicii de acutizare ACR sau SELENA/SLEDAI [20-26]. Analiza minuțioasă a rezultatelor studiilor a rezultat prin constatarea faptului că, independent de modalitatea de apreciere a activității și acutizărilor bolii, utilizarea HCQ s-a soldat cu o reducere semnificativă ( $p < 0,05$ ) a activității bolii, în majoritatea studiilor. Este de menționat că rezultatele a 3 cercetări au permis stabilirea unei diminuări semnificative a dozei de GCS la pacienții ce administrau HCQ concomitent [23, 25, 27].

Referitor la afectarea cutanată, evidențele expuse de noi au confirmat ipoteza eficacității HCQ la pacienții cu patologie sistemică LES și implicare tegumentară, contribuind la diminuarea indicelui CLASI-Activitate cu [-4,8] puncte, 75,5% dintre pacienții tratați cu HCQ întrunind criteriul CLASI de răspuns la tratament, rezultate similare cu cele afișate de Yokogawa și coautorii (2013) [19]. Limitele cercetării includ lipsa „orbirii” cercetătorilor față de loturile de tratament.

### Concluzie

Administrarea hidroxiclorochinei în complex cu tratamentul de bază la pacienții cu LES și implicare cutanată contribuie la diminuarea activității bolii și frecvenței acutizărilor. Hidroxiclorochina contribuie la regresia leziunilor cutanate active, cuantificate prin indicii CLASI.

### Contribuția autorilor

SBV, MNL, MM au conceput studiul și au contribuit la elaborarea design-ului cercetării. SVB și GM au participat la colectarea materialului primar. SBV și ȘV au efectuat analiza statistică a datelor și au perfectat manuscrisul. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

### Referințe / references

- Dall'Era M., Yazdany J. Classification of lupus and lupus-related disorders (p. 1-3). In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, 8th ed. Editors: Isenberg D., Shen N., Van Vollenhoven RF., Wisman MH. Ed. Elsevier, London, UK, 2012.
- Cervera R., Khamashta M., Font J. *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic pattern of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine*, 1993; 72: 113-24. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479324>)
- Cojocar M., Cojocar I., Silosi I. *et al.* Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Mădica*, 2011; 6: 330-336. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879850>)
- Pons-Estel B., Catoggio L., Cardiel M. *et al.* The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)*, 2000; 83: 1-17. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747764>)
- Alarcón G., Friedman A., Straaton K. *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. Lupus in Minority populations: NATURE vs. Nurture. *Lupus*, 1999; 8: 197-209. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10342712>)
- Petri M., Orbai A.-M., Alarcón G. *et al.* Derivation and validation of Systemic Lupus international collaborating clinics classification criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 2012; 64: 2677-2686. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409311/>)
- Petri M. Dermatologic lupus: Hopkins Lupus Cohort. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 1998; 17: 219-227.

NA/SLEDAI [20-26]. The analysis of the results of the mentioned studies concluded that regardless of the tool used for assessment of disease activity and flares, the use of HCQ was linked to a significant reduction ( $p < 0.05$ ) of disease activity in most of the studies. It is worth mentioning that the results of three surveys permitted to establish a significant reduction in the dose of GCS in patients that were administering HCQ [23, 25, 27].

Referring to the skin involvement, our results have confirmed the hypothesis that HCQ use is effective in patients with SLE and skin involvement and contributed to CLASI-Activity decrease with [-4.8] points in a 12 month period, 75.5% of treated patients being considered as CLASI responders, similar results were published by Yokogawa and co-authors (2013) [19]. Our research was limited by the lack of blinding to treatment of the subjects and of the researchers.

### Conclusion

The supplementation of hydroxychloroquine to the basic treatment in patients with SLE and cutaneous involvement leads to the reduction of the disease activity and the frequency of flares. With reference to skin involvement, hydroxychloroquine contributes to the regression of active skin manifestations, as measured by the CLASI index.

### Author's contribution

SBV, MNL, MM conceived the study and contributed to the elaboration of the study design. SVB and GM collected the primary data. SV and SBV conducted the statistical analysis and wrote the manuscript. The final version of the manuscript has been read and approved by all authors.

### Declaration of conflicting interests

The authors declare no conflict of interest.

8. Gladman D, Urowitz M, Rahman P. *et al.* Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2003; 30: 1955-1959. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12966597>)
9. Van Vollenhoven R, Mosca M, Bertsias G. *et al.* Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014; 73: 958-967. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739325>)
10. Pons-Estel G, Alarcón G, González L. *et al.* Possible protective effect of hydroxychloroquine on retarding the occurrence of integument damage in lupus: data from LUMINA, a multiethnic cohort. *Arthritis Care Res.*, 2010; 62: 393-400. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202433/>)
11. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H-J. *et al.* The diagnosis and treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2015; 112 (25): 423-432.
12. Dougados M, Betteridge N, Burmester G. *et al.* EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63: 1172-1176. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1755117/>)
13. Muangchan C, van Vollenhoven R, Bernatsky S. *et al.* Treatment algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2015; 67: 1237-1245. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25777803>)
14. Xiong W, Lahita R. Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2014; 10: 97-107. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166241>)
15. Mallavarapu R, Grimsley E. The history of Lupus Erythematosus. *South. Med. J.*, 2007; 100: 896-898. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17902290>)
16. Yildirim-Toruner C, Diamond B. Current and novel therapeutics in treatment of SLE. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011; 127: 303-314. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3053574/>)
17. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P. *et al.* Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 20-28. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103632>)
18. Hejazi E, Werth V. Cutaneous Lupus Erythematosus: an update on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2016; 17(2): 135-46. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872954>)
19. Yokogawa N, Tanikawa A, Amagai M. *et al.* Response to hydroxychloroquine in Japanese patients with lupus-related skin disease using the cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index (CLASI). *Mod. Rheumatol.*, 2013; 23 (2): 318-22. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581095>)
20. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulphate in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 324: 150-154. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984192>)
21. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile J. *et al.* A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus*, 1998; 7: 80-85. ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Joseph%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&author\\_uid=9541091](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Joseph%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&author_uid=9541091))
22. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O. *et al.* Group PLUS. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann. Rheum. Dis.*, 2013; 72: 1786-1792. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23144449>)
23. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 3640-3647. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075810>)
24. Willis R, Seif A, McGwin G. *et al.* Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. *Lupus*, 2012; 21: 10. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343096>)
25. Carmichael S, Day R, Tett S. A cross-sectional study of hydroxychloroquine concentrations and effects in people with systemic lupus erythematosus. *Intern. Med. J.* 2013; 43: 547-553. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425382>)
26. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J. *et al.* Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.*, 2006; 54: 3284-90. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009263>)
27. Levy R, Vilela V, Cataldo M. *et al.* Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: a double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, 2001; 10: 401-404. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434574>)