

**A PSORIASISOS KÖRÖMTÜNETEK JELENTŐSÉGE ÉS A KEZELÉSBEN
ALKALMAZOTT TERÁPIÁS SZEREK HATÉKONYSÁGÁNAK
ÖSSZEHASONLÍTÁSA**

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Szabényi Júlia Liza

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Prof. Dr. Gyulai Rolland, egyetemi tanár

Programvezető: Prof. Dr. Miseta Attila, egyetemi tanár

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos, egyetemi tanár



Pécs, 2023.

Tartalom

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
BEVEZETÉS	5
1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
1.1. Az egészséges köröm felépítése és élettana	7
1.2. A köröm mikroszkópos és molekuláris felépítése	9
1.3. Psoriasis.....	11
1.4. A köröm psoriasis epidemiológiája.....	14
1.5. A köröm psoriasis patogenezise	14
1.6. A psoriasisos körömtünetek klinikuma	15
1.7. A psoriasisos körömtünetek diagnosztikája	19
1.8. A köröm psoriasis objektív súlyossági felmérése	19
1.9. A köröm psoriasis életminőségre gyakorolt hatása és szubjektív súlyossági felmérése	21
1.10. Körömpsoriasis és az arthritis psoriatica kapcsolata.....	22
1.11. A köröm psoriasis terápiája.....	22
1.11.1. Lokális terápia	23
1.11.2. Szisztémás terápia	23
1.11.3. Egyéb non-invazív eszközös kezelési modalitások.....	24
2. CÉLKITŰZÉS	26
I. A psoriasisoz társuló körömtünetek objektív és szubjektív súlyossági értékelésének összehasonlítása.....	26
II. Középsúlyos-súlyos psoriasisoz társuló körömtünetek esetében alkalmazott biológiai terápiák hatékonyság szerinti összehasonlítása hálózati metaanalízis modell segítségével	26
3. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK	27
3.1. A psoriasisoz társuló körömtünetek objektív és szubjektív súlyossági felmérése	27
3.1.1. Online kérdőív	27
3.1.2. Statisztikai analízis	29
3.2. Biológiai terápiák hatékonyság szerinti összehasonlítása	29
3.2.1. Hálózati metaanalízis modell	29
3.2.2. Keresés, megfelelő publikációk kiválasztása	29
3.2.3. Randomizált kontrollált vizsgálatok bevonása, adatgyűjtés.....	30

3.2.4. Hálózati metaanalízishez szükséges statisztikai analízis.....	31
4. EREDMÉNYEK.....	32
4.1 A psoriasishez társuló körömtünetek objektív és szubjektív súlyossági értékelésének összehasonlítása.....	32
4.1.1 Demográfiai adatok megoszlása a válaszadók körében	32
4.1.2. A köröm képek szubjektív értékelésének megoszlása.....	33
4.1.3. A körömelváltozásokra adott szubjektív megítélés az életkor megoszlása alapján.....	35
4.1.4. Körömtünetek szubjektív értékelése az egyes alcsoportokon belül	35
4.2. Hálózati metaanalízis	38
4.2.1. Az analízisben szereplő randomizált kontrollált vizsgálatok jellemzése	38
4.2.2. Az intervenciók relatív hatékonysága NAPSÍ szerint	41
4.2.4. Szisztematikus összefoglaló	44
5. MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK.....	46
6. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	54
7. IRODALOMJEGYZÉK	55
8. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK	66
9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	68

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACR: American College of Rheumatology	OCT: optical coherens tomography
CLSM: confocal laser scanning microscope	PASE: Psoriasis Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire
DIC: deviancia információs kritérium	PASI: Psoriasis Area Severity Index
DIP: disztális interphalangeális	PDE: phosphodiesterase
DLQI: dermatology life quality index	PDT: photodynamic therapy
DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug	PEST: Psoriasis Arthritis Screening
HLA: human leukocita antigén	PNF: proximal nail fold
ICAM: intercellular adhesion molecule	PNM: proximal nail matrix
IFN: interferon	PNSS: psoriasis nail severity score
IL: interleukin	PRISMA: preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
JAK: janus kináz	PROSPERO: international prospective register of systematic reviews
LADD: laser assisted drug delivery	PsA: arthritis psoriatica
MD: mean difference	PUVA: psoralen UVA
MHC: major histocompatibility	QoL: quality of life
MICA: MHC Class I Polypeptide-Related Sequence A	Q2W: minden 2. héten
MIF: migration inhibitory factor	Q4W: minden 4. héten
mNAPSI: modified NAPSI	Q8W: minden 8. héten
MTX: metotrexát	RCT: randomizált kontrollált vizsgálat
NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index – köröm psoriasis súlyossági index	RR: risk ratio
Nd:YAG: Neodymium-doped; Yttrium Aluminum Garnet lézer	SR: systematic review – szisztematikus áttekintés
NIS: nail immun system	SUCRA: Surface Under Cumulative Ranking
NK: natural killer	TNF: tumor necrosis factor
NMA: network (hálózati) metaanalízis	ToPAS: Toronto PsA Screen
NPQ10: köröm psoriasis életminőségre vonatkoztatott index	TOWL: transonychial water loss

BEVEZETÉS

TDK hallgatóként 2015-ben csatlakoztam a PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika Psoriasis munkacsoportjához. Kezdetben a pikkelysömörhöz társuló körömtünetek valódi súlyosságának felmérésével foglalkoztam, majd PhD hallgatóként a középsúlyos és súlyos psoriasisoz társuló körömtünetek kezelésében alkalmazott biológiai terápiák hatékonyságának összehasonlítása került kutatásom középpontjába.

A téma aktualitását igazolja, hogy annak ellenére, hogy a psoriasis kialakulásáról már számos információval rendelkezünk, a nemzetközi irodalomban kevésbé vizsgált az, hogy a körömtünetek mekkora esztétikai problémát jelentenek a pikkelysömörben szenvedő betegek számára. Emellett kevés információ érhető el arról, hogy milyen mértékben zavaróak a betegséghez társuló körömtünetek. Eddigi ismereteink szerint, nem született publikáció arról, hogy a psoriasisos betegcsoport és az átlag populáció mennyire (nem) tartja esztétikusnak a pikkelysömörhöz társuló körömelváltozásokat, illetve a körömtünetek szubjektív esztétikai megítélése hogyan korrelál az elváltozások objektív súlyosságával. A körömtünet jelenléte nemcsak esztétikai problémát jelenthet a psoriasisos betegek számára, hanem súlyos emocionális megterhelés, fájdalom is társulhat a tünetekhez. Így a betegek életminőségére gyakorolt negatív hatása miatt a téma kiemelt fontossággal bír. Emellett a körömelváltozások jelenléte akár ízületi betegség fennállására is utalhat. Tekintettel arra, hogy a köröm szoros mikro anatómiai kapcsolatban áll az ízületi apparátussal, funkcionálisan a disztális phalanxhoz és számos interphalangeális ízületi struktúrához kötődik, bizonyos típusú körömtünet jelenléte esetén a DIP ízület gyulladása prediktálható (Tan et al., 2007).

A psoriasisoz társuló körömtünetek kezelése nagy kihívást jelent a bőrgyógyászok számára. Ahhoz, hogy a betegeknek a legkedvezőbb életminőséget és tartós tünetmentességet biztosítsunk, kiemelten fontos a célzott, személyre szabott adekvát anti-psoriatikus terápia kiválasztása. Klinikai vizsgálatok során igazolódott, hogy a psoriasisban alkalmazott szisztémás kezelések igen hatékonyak. Nemcsak a kután tünetek kezelésében érhető el jó eredmény, hanem a betegséghez társuló körömtünetek és ízületi tünetek esetén is. Az elérhető szisztémás szerek körömtünetekre gyakorolt hatása eltérő. A szakirodalomban megtalálhatóak, a psoriasisos körömtünetek kezelésére irányuló, evidencián alapuló terápiás elvek, azonban nincs információ arról, melyik terápia

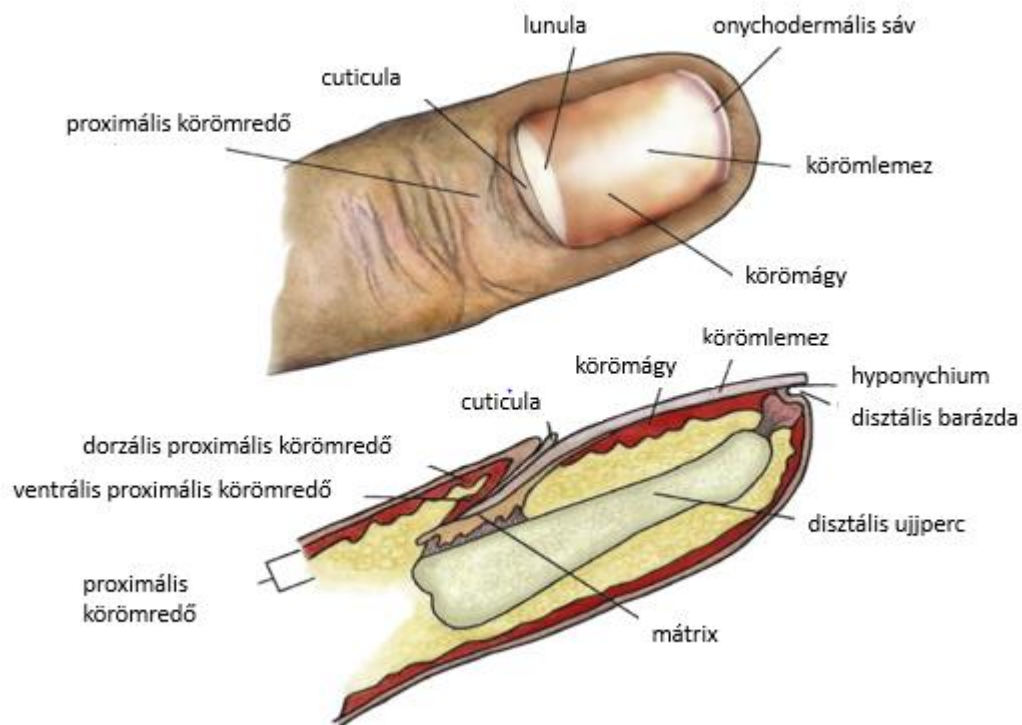
hatékonyabb. A terápiás szerek hatékonyságának ismeretében a körömtünettel rendelkező psoriasisos beteg esetén egyszerűbb lenne a megfelelő terápia kiválasztása. Ennek érdekében PhD kutatásom célja volt, hogy hálózati metaanalízis segítségével meghatározzuk a psoriasisos bőrtünetek kezelésére alkalmazott terápiás szerek – biológiai terápiák, PDE4 és JAK útvonalat gátló kis molekulájú szerek – körömtünetekre vonatkozó terápiás hatékonyságát.

1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1. Az egészséges köröm felépítése és élettana

A köröm a bőr függeléke, felépítése alapján eltérő funkciókat betöltő különálló részekre tagolható. A körömapparátus fő alkotóelemei a körömlemez és a négy epitheliális struktúra; a proximális körömhurok, a köröm mátrix, a körömágy és a hyponychium (1. ábra). A körömlemez egy négyszögletes, áttetsző és viszonylag rugalmatlan struktúrájú anatómiai egység, mely védőréteget biztosít az ujjbegy számára. Felső kemény dorzális lemeze lapos, szorosan illeszkedő szarusejtekből áll, ventrális lemezét köb alakú szarusejtek képezik. A körömágy, a körömlemez alatt lévő terület, mely a hyponychium és a lunula között helyezkedik el és a jelenlegi álláspont szerint a körömlemez mélyebb rétegeinek kialakításában játszik szerepet. Emellett erősen vaszkularizált, ami az azt beborító körömlemez rózsaszín színét adja. A hyponychium a körömlemez szabad pereme alatt található anatómiai egység, mely átmenetet képez a körömágy és az ujj bőrfelülete között, speciális része az onychodermális sáv, mely barrier képezve védelmet nyújt a fertőző ágensekkel és a kémiai anyagokkal szemben. A köröm mátrix a proximális körömrédő alatt elhelyezkedő folyamatosan osztódó, disztálisan egyre inkább szarusodó többrétegű hámredő, ami a körömlemezt termeli. A keratinizációs folyamat normál esetben keratohyalin képződése nélkül történik, ezzel biztosítva az egyenletes körömlemez kialakulását. A köröm mátrixban hatszor kevesebb melanocita található, mint a bőrben. Ép köröm esetén a köröm mátrixban elhelyezkedő melanociták nyugalmi fázisban vannak, ezáltal melanint sem termelnek. A lunula a körömlemez proximális, fehér színű, félhold alakú része, mely alatt a mátrix keratogén, disztális szakasza húzódik. A proximális körömrédő (proximal nail fold – PNF) epidermiszből és dermiszből álló struktúra, mely a köröm mátrix körül helyezkedik el, és tartalmaz egy ventrális és egy dorzális réteget. A PNF a körömlemez proximális végétől a disztális ujjpercen lévő ízületig terjed. A cuticula, a proximális körömrédő folytatásában vékony, a lunulára simuló, kettős felszínű elszarusodó hámlemez (Jiaravuthisan et al., 2007; Perrin, 2019; Ruben, 2021). A körömapparátus megfelelő működésében nélkülözhetetlen az érhálózat és az idegi struktúrák jelenléte. A kézkörmök artériás ellátásában a radiális és ulnaris artériák mély és szuperficiális ágai vesznek részt palmáris árkádok, anasztomózisok létrehozásán keresztül. A körmöt körül ölelő vénás rendszer szintén egy komplex hálózatot kialakítva rendelkezik egy mély és egy felületes elfolyási rendszerrel. Külön kiemelendő a körömrédő körüli kapilláris érhálózat, melynek megítélésére kapilláris

mikroszkópia áll rendelkezésünkre. Egészséges köröm esetén a cuticula alatti területen elhelyezkedő kapillárisok egyenlő távolságban állnak egymástól és a méretük is egyezik. Óriáskapillárisok detektálása esetén elsősorban reumatológiai kórképek lehetőségei merülnek fel. A köröm érellátásában történő bármilyen károsodás következtében a körömön színbeli, alakbeli vagy konzisztenciabeli elváltozások alakulhatnak ki. A periunguális szövetek beidegzéséért a páros digitalis idegek dorzális (nn. digitales dorsales) és palmáris (nn. digitales palmares proprii) ágai felelnek. Egyes köröm műtéteknél az adekvát lokális érzéstelenítés elvégzésénél elengedhetetlen az idegi struktúrák ismerete (De Berker, 2013).



1. ábra: A köröm szerkezete, anatómiai felépítése felülnézetben és oldalnézetben. A köröm alkotóelemei közé sorolható a körömlemez, a körömágy, a köröm mátrix, a proximális körömrödő (ventrális/dorzális), a cuticula, a lunula, az onychodermális sáv és a hyponychium (Jiaravuthisan et al. 2007.).

A disztális phalanx és a körömapparátus közti kapcsolat kialakításának hátterében embriogenezis során végbemenő folyamatok, illetve az évek során a szervezetünket érintő hatások (pl. osteoporosis) állnak. Az alábbi kapcsolat megértésének elsajátítása

különösen fontos a klinikai gyakorlatban, ugyanis számos körömtünet etiológiája ebből eredeztethető. A köröm fejlődés folyamata a várandósság 9. hetében indul és az 5. hónapra fejeződik be. A köröm morfogenezisét szabályozó molekuláris útvonalról kevés információ érhető el. Számos transzkripciós faktor játszik kiemelt szerepet a köröm kialakulásában, azonban a pontos mechanizmus nem ismert. A köröm mátrixban lévő folyamatosan osztódó epitheliális sejteknek köszönhetően a körömlemez állandó növekedésben van. Az öröklött körömrendellenességek hátterében általában a köröm mátrix sejtek differenciálódásának zavara áll, mely köröm aplasiával/hypoplasiával társul, vagy a körömön kialakuló egyenetlen felszínű vaskos hyperkeratotikus elváltozással jár (Sprecher, 2005).

1.2. A köröm mikroszkópos és molekuláris felépítése

A köröm immunrendszere (nail immune system – NIS) mai napig periférián lévő, kevésbé ismert és kutatott terület. Az irodalmi adatok alapján sok hasonlóság fedezhető fel a bőr immunrendszerével, azonban számos sajátos mechanizmus detektálható a körömben, különösen a köröm mátrixban és a mátrix körüli területen, ami megerősíti azt a hipotézist, hogy a köröm különálló entitás a szervezeten belül. A körömapparátusban a CD4+ és a CD8+ T sejtek kis számban azonosíthatók. A CD4+ sejtek elhelyezkedése leginkább a proximális körömrödő bazális sejtsoraira és a köröm mátrix epitheliális részére lokalizálódik, míg a köröm körüli mesenchymális területen denzitásuk alacsony. Hasonló eloszlás észlelhető a CD8+ T sejtek elhelyezkedését illetően is, azonban ezen sejtek száma jóval alacsonyabb, mint a CD4+ T sejteké (Ito et al., 2005). Az antigén prezentáló sejtek (APC) aránya alacsonyabb NIS-ben mint az epidermiszben. A dorzális köröm mátrix intraepitheliális Langerhans sejtjei és a köröm mátrix körüli makrofágok nagyon alacsony, vagy semmilyen immunreakciót nem mutatnak a HLA DP/DQ/DR-el. Ezzel szemben a proximális körömrödő körüli Langerhans sejtek és makrofágok erős HLA DP/DQ/DR immunreaktivitást mutatnak (Ito et al., 2005). A köröm mátrix dendritikus sejtjein lévő CD209 expresszió vizsgálata során azt találták, hogy a köröm mátrix körüli dendritikus sejteknek csökken a CD209 expressziója, ami megakadályozza a dendritikus sejtek és T sejtek közötti kapcsolat kialakulását. A természetes ölósejtek (natural killer NK) és a hízósejtek vizsgálatakor a köröm mátrixban és a mátrix körüli területeken azt tapasztalták, hogy mind a sejtek száma, mind az aktivitása csökkent. A MIF, MICA gének szerepet játszanak az NK sejtek működésében, melyek humán epidermiszben nem

detektálhatók, azonban a proximális köröm mátrixban (PNM) expresszálódnak. A PNM-ben található keratinociták és melanociták HLA expresszióját tekintve, a HLA A/B/C expresszió downregulációja, míg a HLA-G+ upregulációja figyelhető meg (Ito et al., 2005). Az emberi körömében számos antimikrobiális peptid (AMP) található (pl. cathelicidin (LL-37) és a beta-defenzinek (H β D-2, H β D-3, H β D-4)), amelyek fontos szerepet töltenek be a veleszületett immunrendszer működésében. Kimutatták, hogy az ép körömében nagy mennyiségben megtalálható az LL-37, különösen a cuticula, a proximális körömréteg és a körömágy epitheliális területén. Az LL-37 ugyanakkor bőrben csak gyulladás esetén mutatható ki, míg fiziológias állapotban, egészséges bőrben nincs jelen (Dorschner et al., 2004).

A humán köröm, azon belül is a körömlemez felépítésében meghatározó tényezőként szolgál egyes szerves anyagok, mint a víz, a fehérjék, a lipidek, vitaminok és ásványi anyagok jelenléte. Az egészséges köröm pontos összetétele nem meghatározott, azonban fiatal szervezet esetén a köröm normál esetben 18%-ban tartalmaz vizet, és 5%-ban lipideket kötött formában, melyek a dorzális és ventrális körömlemezben is egyaránt azonosíthatók. A körömlemez lipid összetétele nemtől és életkortól függően változik, valamint a köröm lipogenezisben kiemelt szerep tulajdonítható a nemi hormonoknak. Az ösztrogén fontos szerepet tölt be az epidermális koleszterinszintézisben. A köröm lipid összetételét tekintve nők esetében magasabb koleszterinszint, míg férfiak körében magasabb szabad zsírsav szint mutatható ki a fertilis életszakaszban. Mindkét nemben pubertástól menopausáig a szabad szterolok és szabad zsírsavak aránya megnő, azonban a ceramidok mennyiségében csökkenő tendencia igazolható (Helmdach et al., 2000). Az ásványianyag tartalmat tekintve kutatások során kimutatták, hogy a köröm kalcium tartalma az életkor előrehaladtával csökken, ellentétben a magnézium koncentrációval, mely emelkedő tendenciát mutat. A koleszterol-szulfát jelenléte szintén detektálható a körömlemezben, melynek koncentrációja az életkor előrehaladtával, illetve posztmenopauzában jelentősen csökken. Amennyiben 16% alá kerül a köröm víztartalma, és a köröm koleszterol-szulfát tartalma csökken, a köröm töredezetté válik, „brittle nail” szindróma alakul ki, melynek hátterében emellett még számos mechanizmus azonosítható. Az intercelluláris kötőanyagok károsodása révén a körömlemez felépítésében résztvevő keratinociták közötti kapcsolat szűnik meg. A fehérje és lipid struktúrában defektus alakul ki kóros keratin filamentumokat eredményezve. Az átlagos ép kézkörömlemez növekedési rátája 3,47mm/hó, ami kétszer gyorsabb, mint a láb köröm

esetén (1,62 mm/hó). Vélhetően az életminőség javulásnak és a kedvezőbb életfeltételeknek köszönhetően az utóbbi években a köröm növekedési üteme gyorsulást mutat. Több kutatást is végeztek, amelyek a köröm növekedési állapotát tanulmányozták. 1938-ban a férfiak körében végzett vizsgálat során megállapították, hogy a hüvelykujjon lévő köröm átlagos növekedése 3,00 mm/hónap. Majd egy 1958-ban végzett vizsgálat során azt tapasztalták, hogy férfiaknál 3,06 mm/hónap, míg nőknél 2,94 mm/hónap volt a köröm átlagos növekedése. A legfrissebb 2011-ben publikált eredmények szerint a köröm átlagos növekedési ideje 3,55 mm/hónap (Yaemsiri et al., 2010). A köröm növekedési üteme az életkor előrehaladtával csökken. Ennek hátterében a körömlemez csökkent víztartalma, a sejtek oxigenizációjának csökkenése, valamint a körömapparátus kedvezőtlen vaszkuláris ellátása valószínűsíthető. Embrionális fejlődési zavar, autoimmunitás, vagy akár szívelégtelenség következtében kialakuló csökkent perifériás áramlás rontja a köröm struktúráját.

Optikális koherens tomográfiával (OCT) és konfokális pásztázó mikroszkóppal (CLSM) végeztek kutatásokat annak érdekében, hogy megismerjék a köröm szerkezeti felépítését. OCT segítségével igazolódott, hogy a nők körömlemeze vékonyabb (átlagosan 453 μm), mint a férfiaké (átlagosan 495 μm) (Sattler et al., 2012). A transzepidermális vízvesztés (TEWL) mérés mintájára létrehoztak egy olyan speciális eszközt, amely lehetővé teszi a körömlemezen történő vízvesztés (TOWL) detektálását. Az evaporiméterrel történő mérések során igazolódott, hogy az egyes körömbetegségekben (köröm psoriasis, atópiás dermatitis, onychomycosis) a TOWL alacsonyabb, mint az egészséges köröm esetén. Emellett azt is megfigyelték, hogy, az életkor előrehaladtával a köröm vízvesztő képessége csökken (Krönauer et al., 2001).

1.3. Psoriasis

A psoriasis az egyik leggyakoribb krónikus gyulladós bőrbetegség, melynek kialakulásában genetikai faktorok, illetve külső „provokáló” tényezők egyaránt szerepet játszanak (Barrea et al., 2016; Bergboer et al., 2011, 2012; Boehncke and Schön, 2015; Chandra et al., 2015). Prevalenciáját tekintve a psoriasis az európai populáció 2,0-6,5%-át érinti (Raychaudhuri and Farber, 2001). Patogenezisét komplex folyamatnak tartjuk, melyet a bőr veleszületett immunrendszerének lokális ingerrel szembeni túlzott válaszreakciója indíthat el (Akdis et al., 2016; Cai et al., 2012). Ezt követően a szerzett immunrendszer aktiválódása során gyulladós citokinek termelődnek. A psoriasisos

kután léziók kialakulásában az IL-23-nak és az IL-17-nek tulajdonítható kiemelt jelentőség. Az IL-23 legfontosabb feladatai közé tartozik a különböző citokineket szekretáló Th17 sejtek stabilizálása, valamint az effektor és a memória T sejtek IL-17 termelésének indukálása. A Th17 sejtek IL-17, IL-22, IL-26 és IL-29 citokineket termelnek, amelyek magas koncentrációban találhatók meg a kután psoriasisos plakkokban. Az IL-23 célzott gátlásával így közvetve csökkenthető az IL-17 koncentrációja is, illetve hosszútávon a patogén T sejtek száma is kevesebb lesz. Az IL-17-et a CD4+ és CD8+ T sejtek (beleértve a Th17 és citotoxikus T17 sejteket) termelik. Az IL-17 a keratinocitákban egyes kemokinek (pl. CXCL1, CXCL8, CCL20) termelését indukálja, melyek a neutrofil granulociták, T-sejtek és dendritikus sejtek kemotaxisáért felelősek. Az IL-17 további citokineket (pl. IL-19, IL20, IL-36) indukál, melyek a szöveti gyulladás és az epidermális eltérések kialakulásában játszhatnak szerepet (Ghoreschi et al., 2021). Fentiek mellett az adaptív immunitás, az immunológiai szabályozás és a keratinociták funkcionális zavarai is azonosíthatók a betegség hátterében (Bata-Csörgő and Széll, 2012).

A psoriasisnak számos megjelenési formája létezik. A legnagyobb számban előforduló típusa, a psoriasis vulgaris (plakk típusú pikkelysömör), melyet erythemás alapon ezüstös pikkely, infiltrált plakkok manifesztációja jellemez, míg lokalizációját tekintve döntően a végtagok extensor felszínén, a sacrális régiónál és a hajas fejbőrön jelenik meg. Kevésbé gyakori formái közé soroljuk az inverz, a guttált, a pustulosus és az erythrodermiás psoriasist.

A psoriasis gyakran jár együtt különböző társbetegségek megjelenésével. Psoriasisra hajlamos egyéneknél az egyidejűleg fennálló elhízás, dohányzás, alkoholizmus, diabetes, hypertonia vagy szívbetegség, elősegíti a pikkelysömör kialakulását, vagy a bőrtünetek progresszióját (Armstrong et al., 2011, 2014a; Farber and Nall, 1994; Temiz et al., 2020). Az elmúlt években kimutatták, hogy a pikkelysömör számos komorbiditással asszociálódik, beleértve az uveitist, kardiovaszkuláris betegségeket, metabolikus szindrómát, depressziót és a Crohn betegséget (Boehncke et al., 2010; Gottlieb and Dann, 2009; de Oliveira et al., 2015; Tashiro and Sawada, 2022; Yamazaki, 2021).

A klinikai gyakorlatban a psoriasis különböző súlyosságban mutatkozik meg, az egészen enyhe formáktól a súlyos elváltozásokig. A psoriasisos bőrtünetek objektív súlyosságának értékelésére jelenleg legszélesebb körben elfogadott pontrendszer a PASI (psoriasis activity and severity index) (Cabrera et al., 2015).

A psoriasis kezelését modalitás szempontjából helyi, szisztémás és fénykezelésre, illetve ezek különböző kombinációira lehet lebontani. A szisztémás anti-psoriaticus terápiák alkalmazásával jó eredményeket értek el közepes-súlyos pikkelysömör bőrtüneteinek kezelésében és a tünetmentes állapot fenntartásában. A biológiai terápiák között elsőként a TNF α gátlók (infiximab, etanercept, adalimumab, golimumab) hoztak áttörést a psoriasis kezelésében. Majd ezt követte az IL-12/23 (ustekinumab), az IL-17 (ixekizumab, secukinumab, brodalumab) és az IL-23 gátlók (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) alkalmazása. Kis molekulájú PDE4 gátlóval (apremilast) és JAK 1/3 gátlóval (tofacitinib) is végeztek klinikai vizsgálatokat. A tofacitinib, azonban a nem megfelelő hatékonyság elérése miatt, nem került engedélyeztetésre kután psoriasisban. Az utóbbi időben egyre több jelátviteli útvonalat megcélözva, újabb terápiás ágenseket szabadalmaztattak a bőrgyógyászati ellátásban (1. táblázat).

1. táblázat: Regisztrált szisztémás terápiás készítmények psoriasisban és arthritis psoriaticában

	Alkalmazás	Terápiás célpont	Indikáció
Abatacept	SC	CD80/CD86	PsA
Acitretin	Oral	RAR α	Pso
Adalimumab	SC	TNF	Ps _o /PsA
Apremilast	Oral	PDE4	Ps _o /PsA
Brodalumab	SC	IL-17R	Pso
Certolizumab	SC	TNF	Ps _o /PsA
Cyclosporine	Oral	Calcineurin	Pso
Dimethyl fumarate	Oral	Nrf2?	Pso
Etanercept	SC	TNF	Ps _o /PsA
Golimumab	SC	TNF	PsA
Guselkumab	SC	IL-23	Pso
Infiximab	IV	TNF	Ps _o /PsA
Ixekizumab	SC	IL-17	Pso
Leflunomide	Oral	DHODH	PsA
Methotrexate	Oral, SC, IM	?	Ps _o /PsA
Risankizumab	SC	IL-23	Pso
Secukinumab	SC	IL-17	Ps _o /PsA
Tildrakizumab	SC	IL-23	Pso
Tofacitinib	Oral	JAK	PsA
Ustekinumab	SC	IL-12/23	Ps _o /PsA

sc: subcutan, oral: oralis, IM: intramuscularis, Pso: psoriasis, PsA: arthritis psoriatica, piros szín: orálisan alkalmazható készítmények (Forrás: EMA és FDA által kiadott útmutató alapján)

A betegség kezelése során kihívást jelentenek a nehezen hozzáférhető területre lokalizálódó bőrtünetek („difficult to treat” area). Ezen csoportba tartozik a köröm, a palmoplantáris régió, a genitális régió illetve a hajas fejbőr. A psoriasisához társuló körömtünetek kezelésénél a probléma elsősorban a lokális készítmények limitált penetrációjából adódik. Az irodalmi adatokat áttanulmányozva kevés olyan randomizált kontrollált vizsgálat áll rendelkezésre, ami a nehezen kezelhető területek terápiájával foglalkozik, illetve kevés adat érhető el a szerek hosszútávú hatékonyságról.

1.4. A köröm psoriasis epidemiológiája

A köröm mint az epidermisz speciális függeléke, gyakran érintett psoriasisban. A psoriasisához társuló körömtünetek prevalenciája 50% körüli, azonban psoriasisához társuló ízületi érintettség esetén elérheti akár a 70-80%-ot is (Farber and Nall, 1992; Gueissaz et al., 1992). A betegséghez társuló köröm érintettség élettartam incidenciája 80-90% közé tehető (Schons et al., 2014). A körömtünetek döntően a kután psoriasisos léziók után alakulnak ki (Klaassen et al., 2013), azonban a betegek 5-10%-nál a körömtünetek önállóan, bőrtünetek nélkül is előfordulhatnak. Egy 2010-ben folytatott, 3531 psoriasisos beteg bevonásával elvégzett német vizsgálat igazolta, hogy a psoriasisához társuló köröm érintettség sokkal gyakoribb a férfiak körében (Augustin et al., 2010).

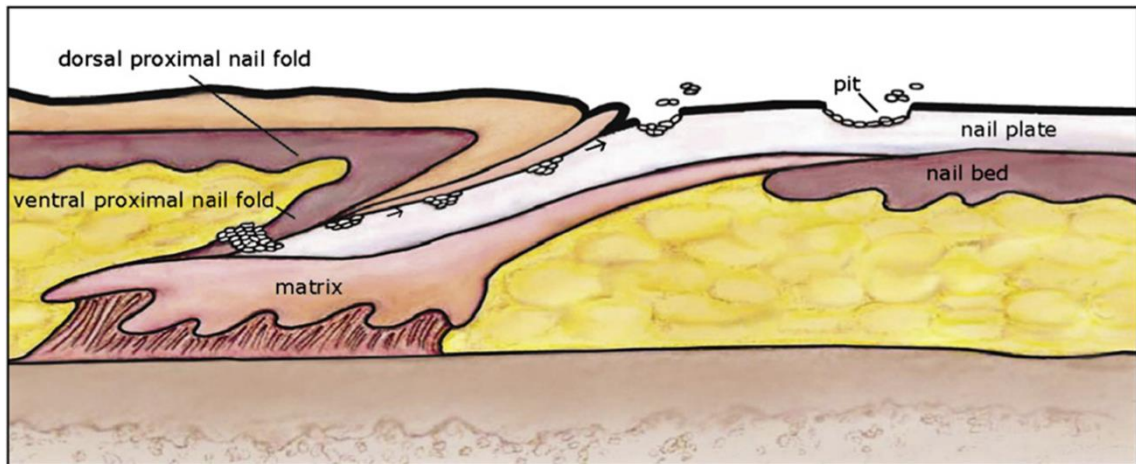
1.5. A köröm psoriasis patogenezise

A psoriasisához társuló körömtünetek patogenezise több ponton egyezik a psoriasisához társuló kután tünetek patogenezisével. A köröm mátrix és a mátrix körüli területen emelkedett IL-6, IL-8, TNF, NF- κ B szint detektálható (Goldminz et al., 2013). A kután psoriasisos plakkokban azonban az IL-17 és az IL-23 a domináló citokin (Griffiths et al., 2021). A psoriasisos körömágyban megnövekedett IL-10 expressziót azonosítottak, amely meglepő jelenség, ugyanis a psoriasisos kután tünetek esetén az IL-10 szint downregulációját írták le. Az ismert Köbner jelenség - külső ingerek, mechanikai ártalom

- hatására változhat a citokinek expressziója, ezzel fokozva és fenntartva a körömapparátusban lévő gyulladásos folyamatot. Köbner jelenség fennállásakor emelkedett számú IL-6R+ sejteket azonosítottak a dermiszben. Saulite és munkatársai által végzett kutatás során az antimikrobiális peptidek közül az LL-37, hβD-2, hβD-3 és hβD-4 koncentrációját vizsgálták psoriasisos és normál körömágyban. A psoriasisos csoportban szignifikánsan nagyobb mennyiségű antimikrobiális peptid jelenléte volt kimutatható, mint a kontroll csoportban (Saulite et al., 2017). A psoriasisos körömtünetek progressziójában kiemelt szerepe van az egyes infekcióknak (bakteriális, virális, mikotikus fertőzés). Az onychomycosist Köbner jelenséggént tartják számon, és az ezzel kapcsolatos kutatások során azt találták, hogy súlyosabb psoriasisos köröm esetében jóval nagyobb az esélye az érintett körömből vett mikológiai tenyésztés pozitív eredményének. A Candida stimulálja a szuperantigéneket, nem specifikus T sejt aktivációt és ezzel gyulladásos citokin termelést eredményezve. A Candida aktiválja az epitheliális körömágy által termelt antimikrobiális peptideket, köztük az LL-37-et, amely felelős a makrofágok és dendritikus sejtek által termelt IL-23 szint fenntartásában. A beindított kaskádrendszer aktiválja a Th 17 útvonalat, amely fenntartja a gyulladásos folyamatot, ezáltal a psoriasisos körömtüneteket (Ventura et al., 2017). Egyes kutatások szerint a psoriasisos körömtünetek kialakulásában a köröm mikrobiom megváltozása is szerepet játszik (Wang et al., 2022).

1.6. A psoriasisos körömtünetek klinikuma

A psoriasisoz társuló körömelváltozások különböző súlyossággal manifesztálódnak (enyhe – mérsékelt – súlyos). A körömtünetek súlyossága nem mindig korrelál a bőrtünetek intenzitásával, azonban köröm psoriasis jelenléte esetén általában súlyosabb bőrtünetek észlelhetők, a bőrfelszín nagyobb fokban érintett, a betegség lefolyása hosszabb. (Radtke et al., 2010). A körömelváltozások a lokális patológiai folyamat jellegét, lokalizációját és a kialakulás idejét tükrözik. A psoriasisos körömtünetek a köröm mátrix és/vagy a körömágy gyulladásának következtében alakulnak ki.



2. ábra: A köröm mikro anatómiai felépítése. Köröm mátrix rendellenes folyamata. Az elülső és a hátulsó proximális körömhurok sérülése miatt kialakuló keratinizációs zavar, melynek következtében a körömlemez felszínén pontozottság alakul ki. A proximális körömrredő alatt elhelyezkedő mátrix felelős a körömlemez kialakításáért. A mátrix proximális része termeli a körömlemez szuperficiális részét, míg a disztális rész (melynek távolabbi harmada a lunula) alakítja ki a körömlemez alsó felét (McGonagle et al., 2009).

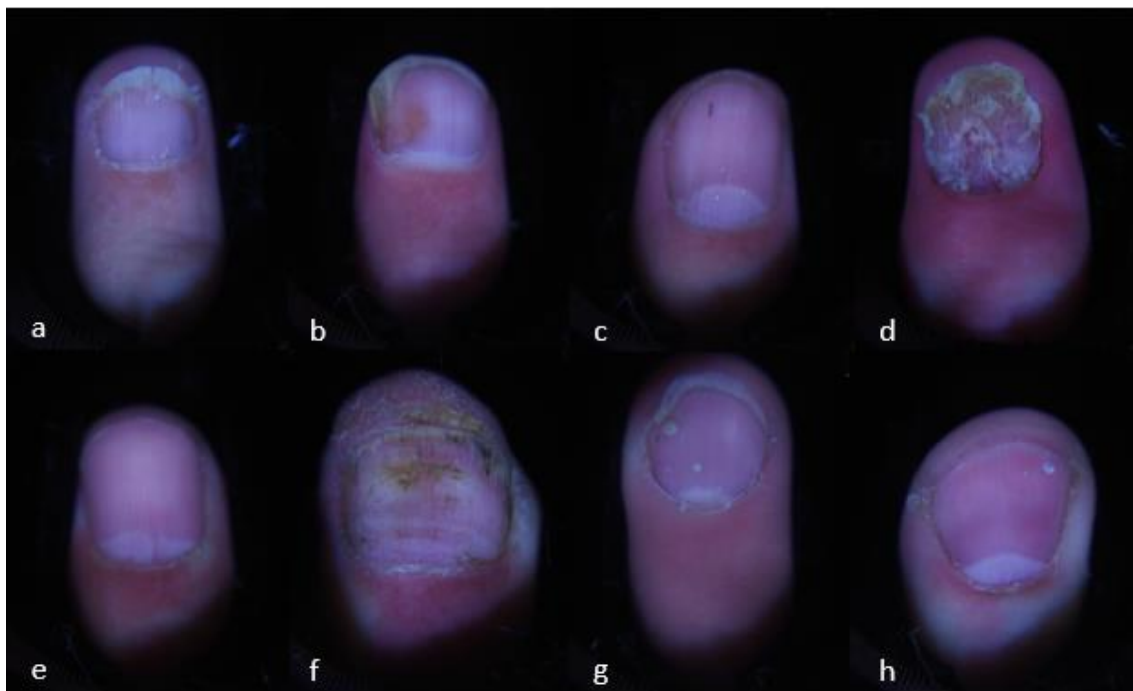
A köröm szerkezetére visszavezetve az elülső és a hátulsó proximális körömhurok sérülése esetén keratinizációs zavar jön létre (2. ábra). A folyamat együtt jár a körömlemez felszíni károsodásával, mely a klinikumban pontozottság, hullámozottság vagy barázdáltság képében jelenik meg. Az egyik leggyakoribb köröm mátrix elváltozás a pontozottság (pitting), melynek hátterében a proximális mátrix keratinizációs zavara áll, parakeratotikus sejteket eredményezve a dorzális körömlemezen (Moreno-Romero and Grimalt, 2018). Hullámozottság (crumbling) esetében a körömlemez haránt irányú, többszörös egymással párhuzamos bemélyedései láthatóak, mely a körömlemez szerkezeti deformitásában nyilvánul meg. Ezt a tünetet a cuticulát és/vagy a körömtermelő sejteket ért periodikus keratinizációs zavar válthatja ki (Salomon et al., 2003; Tan et al., 2012). A bemélyedés mélysége a köröm mátrix érintettség súlyosságával, míg a szélessége az expozíció időtartamával korrelál.

A körömlemezen megjelenő fehéres szín (leukonychia) fehér pontként, vagy akár fehér csík formájában is jelentkezhet. Alapvetően két típusa létezik; „valódi leukonychia” és „látszólagos leukonychia”. Psoriasisához társuló körömtünetek esetén valódi leukonychiáról beszélünk, kialakulása a körömtermelő sejtek abnormális keratinizációjával magyarázható, keratohyalin szemcsék felszaporodásával. A köröm mátrixban létrejövő keratinizációs zavar egyaránt eredményezhet elkonxyist, mely esetén

a proximális körömlemez felszínes, szerkezetbeli destrukciója figyelhető meg. Az alábbi körömtünet leginkább pustulosus psoriasis jelenléte esetén fordul elő. Irodalmi adatok és klinikai megfigyelések alapján Barber-Königsbeck típusú tenyéri-talpi pustulosus psoriasisban észlelhető leginkább ez a típusú körömtünet. Körömlemez alatti abscessusokat gyakran észlelünk Zumbusch típusú generalizált pustulosus psoriasisban. A köröm alatti sárgás foltok jelenléte Munro abscessusnak feleltethető meg. A pustulosus psoriasis egyik formájaként ismert Akrodermatitisz Halopeau szintén társulhat körömtünetekkel. A betegség gyakran egy ujjat érint, migráló pustulák megjelenésével és a disztális ujjperc gyulladásával, mely klinikailag teljes köröm disztrófiát eredményez. Súlyos esetben azonban előfordulhat az összes ujjperc disztális szakaszát érintő gyulladás, ami az összes körmöt involváló, a beteg életminőségét is kedvezőtlenül befolyásoló, rapid, súlyos lefolyású állapottal járhat együtt. A psoriasisos körömtünetek kapcsán megemlítendő a köröm körüli gyulladás (paronychia), melynek háttérében a proximális körömrédő dorzális és ventrális szakaszának érintettsége figyelhető meg, mely következetesen cuticula hiányát eredményezi, és a környező szövetekben egyidejűleg oedema kialakulásával jár együtt. A köröm apparátus és DIP ízület közötti szoros kapcsolat áll fenn, így a DIP ízület krónikus gyulladása esetén, a köröm mátrixban található sejtek funkciója károsodik. A mátrix sejtek rendellenes működésével létrejön a körömlemez teljes destrukciója, mely klinikailag köröm disztrófia (trachyonychia) képében nyilvánul meg. A proximális mátrixban lévő melanociták többnyire nyugalmi fázisban vannak, azonban, a disztális mátrixban a melanociták fele aktivált állapotban van, ahol melanint termelve és a környező keratinocitákba átjuttatva létrejön a longitudinális melanonychia (Richert et al., 2015). Az alábbi jelenség hosszanti barnás csíkozottság formájában jelenik meg a körömlemezen. Psoriasisban nem specifikus tünet, azonban ritkán előfordulhat. Leginkább gyulladásos eredetű bőrbetegségeknél (pl. lichen ruber planus), illetve körmöt érintő traumás sérüléseknél fordul elő. A körömágy elváltozásai közé tartozó hyperkeratosis háttérében keratinocita túlprodukciónak figyelhető meg a körömágyban és/vagy a hyponychiumban (O'Grady and Tobin, 2021). Onycholysis háttérében a körömlemez körömágytól való elválása figyelhető meg, mely az esetek döntő többségében a körömlemez disztális részén kezdődő, proximális irányba progrediáló elváltozásról van szó (Daniel et al., 2005). Gyakori jelenség az olajfolt, mely a körömágy gyulladására utal. Klinikailag a körömlemez alatti sárgás-barnás macula formájában jelenik meg, a kiterjedés mértéke korrelál a gyulladás súlyosságával. A jelenség háttérében glikoprotein depozíciót azonosítottak. A lunula vörös foltjának

jelenléte aktív gyulladásra utal, a mátrix külső harmadában erythemás macula képében jelenik meg. Patogenezise a mai napig ismeretlen, kialakulásában valószínűleg a szuperficiális papilláris dermiszben megtalálható dilatált kapillárisok játszanak szerepet (Peña-Romero et al., 2016). Előfordul a körömágyban elhelyezkedő hajszálerek tágulata, vérzése (splinter hemorrhagia), mely vesszőszerű 1-2 mm-es vörös macula formájában észlelhető a körömlemez disztális részén. A psoriasisos bőrtüneteknél azonosított Auspitz fenoménnel analóg jelenség. A hajszálér fragilitás predisponáló tényezőként szerepel. Gyakori jelenség dermatózisokban, kötőszöveti, illetve infekzív eredetű betegségekben is.

A psoriasisos körömtünetek objektív súlyossági meghatározására leggyakrabban a Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) pontrendszert alkalmazzák. A NAPSI nyolc psoriasisos társuló körömtünetet értékel. A köröm mátrix elváltozásai közé sorolható a pitting, a leukonychia, a lunula vörös foltja és a crumbling, míg a körömágy rendellenességei közé tartozik az olajfolt tünet, az onycholysis, a hyperkeratosis és a splinter hemorrhagia. (Edwards and De Berker, 2009; Kaur et al., 2001; Poindexter et al., 2022) (3. ábra)



3. ábra: NAPSI által értékelt körömtünetek psoriasisban: Körömágy elváltozásai: (a) onycholysis (b) olajfolt (c) splinter hemorrhagia (d) hyperkeratosis. Köröm mátrix elváltozásai: (e) vörös folt a lunulán (f) crumbling (g) pontozottság (h) leukonychia (Fotókat készítette: Dr. Szabényi Júlia, PTE Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika)

1.7. A psoriasisos körömtünetek diagnosztikája

A kután psoriasisos bőrtünetek jelenléte nagymértékben segíti a köröm psoriasis diagnózis felállítását. Amennyiben önállóan csak körömtüneteket látunk, akkor a tünet karakterisztikája és lokalizációja lehet segítségünkre. Számos közleményben írnak arról, hogy a köröm psoriasis diagnózis megerősítése céljából dermatoszkóp is alkalmazható (Arora et al., 2022; Chauhan et al., 2020; Farias et al., 2010; Long et al., 2021; Wanniang et al., 2020). Diagnosztikus jelnek tekintendő az onycholysis körüli erythemás határ, ami akár szabad szemmel is jól látható (3/a ábra). Ugyancsak diagnosztikai jelként szolgálhat a pontozottság karakterisztikája. Köröm psoriasis esetén a pontozottság mély, jól körülírt elváltozás, mely egy vagy akár több mélyebb bemélyedés formájában jelenik meg (3/g ábra). Alopecia areata esetén ugyanakkor a körmökön a pontok általában apróbbak, sekélyebbek (Chelidze and Lipner, 2018; Dotz et al., 1985). A köröm psoriasisban megjelenő leukonychia esetén a körömlemezre nyomást gyakorolva a fehér szín nem tűnik el, mely szintén diagnosztikai jel lehet. Körömtünetek esetén, a körömlemezen észlelhető fehér szín, legtöbbször az 1-2 mm nagyságú fehér macula képében megjelenő leukonychia punctata formájában jelentkezik (3/h ábra). Statisztikák szerint a leggyakoribb körömágy tünet psoriasisban a sárgás-barna olajfolt, amely azonban gyakori jelenség gyulladós bőrbetegségekhez (lichen ruber planus, pityriasis rubra pilaris) társuló körömtünetek esetén is (3/b ábra). Psoriasisban sokszor a köröm körüli bőrterület gyulladása (paronychia) is megfigyelhető, a cuticula hiányával, erythema és oedema társulásával. Differenciál diagnosztikai problémát vethet fel a deformált psoriasisos körmön kialakuló gombás fertőzés, mely kálium-hidroxidos (KOH) vizsgálattal és tenyésztéssel mutatható ki (Kavaliauskiene et al., 2010). A mesterséges intelligencia konvolúciós neurális hálózati rendszer elterjedésével lehetőség nyílik a körömtünetek képalapú diagnosztizálásában (Hsieh et al., 2022). A köröm psoriasis korai felismerése és diagnózisa fontos, annak érdekében, hogy megelőzzük és lassítsuk a psoriasisoz társuló komorbiditások és ízületi betegség progresszióját (Kaeley et al., 2021; McGonagle et al., 2009).

1.8. A köröm psoriasis objektív súlyossági felmérése

A psoriasisos körömtünetek súlyosságának meghatározására különböző pontrendszereket fejlesztettek ki az utóbbi években, azonban a tünetek objektív értékelése a mai napig kihívást jelent. A számos értékelési rendszer (NAPSI), (Baran, 2004) modified NAil

Psoriasis Severity Index (mNAPSI), (Parrish et al., 2005) Cannavo pontozási rendszer, Psoriasis Nail Severity Score (PNSS) közül a leggyakrabban alkalmazott számszerű, validált, objektív pontrendszer a NAPSI (Klaassen et al., 2014a). Egy körömré maximum 8 pont adható, ami összesen kézujjak esetén maximum 80, kéz és lábujjak esetén 160 pontot eredményez. A NAPSI értékelési rendszeren belül kétfajta pontozási modell létezik; a target NAPSI, valamint az overall NAPSI. A target NAPSI (0-8 pont/köröm) használatával - a 10 kézköröm közül - a legsúlyosabban érintett köröm kerül osztályozásra, segítségével 8, köröm psoriasisra jellemző tünet identifikálható: a körmöt 4 egyenlő kvadránsra osztva, kvadránsenként 1-1 pont adható a köröm mátrix és a körömágyi tünet jelenléte esetén. Az overall NAPSI (0-80 pont/10 köröm) felhasználásával pedig mind a 10 kézköröm súlyossága meghatározható. Klinikai vizsgálatokban a psoriasisoz társuló körömtünetek változására a NAPSI pontrendszeren belül, különböző mérőszámokat fejlesztettek ki. A körömtünetek kiindulási állapota és az alkalmazott terápia hatására elért végállapot közötti különbség felmérésére szolgál a NAPSI%, a NAPSI50, a NAPSI75 és a NAPSI100 mérőszám. A NAPSI % a kiindulási állapot és a végpont közötti százalékos változásról ad információt. A NAPSI50 a psoriasisoz társuló körömtünetekben elért 50%-os NAPSI javulást mutatja a kiindulási értéktől a végpontig. A NAPSI75 a psoriasisoz társuló körömtünetekben 75%-os NAPSI javulást szemlélteti a kiindulási értéktől a végpontig, míg a NAPSI100 a 100%-os NAPSI javulást reprezentálja a kiindulási értéktől a végpontig.

Ahogy a legtöbb pontozási rendszernek, a NAPSI-nak is vannak érzékenységbeli korlátjai (Aktan et al., 2007), és bár a NAPSI-t előszeretettel alkalmazzák randomizált kontrollált vizsgálatokban, a klinikai gyakorlatban kevésbé terjedt el. Tapasztalatok szerint a NAPSI nem feltétlenül tükrözi a körömelváltozás valódi súlyosságát, ugyanis számos szempontot nem vesz figyelembe, mint például a köröm érintettség területének nagyságát, a kvadránson belül a tünetek kiterjedését, a köröm körüli (periunguális) bőrterület gyulladását, valamint a betegek szubjektív véleményét és a tünetek életminőségre gyakorolt hatását. Továbbá a NAPSI csak 8 féle körömtünetet értékel (4 köröm mátrix tünet, 4 körömágyi tünet), azonban számos egyéb körömtünet is megfigyelhető köröm psoriasisban (pl. elkonyxis, onychorrhexis, onychoschizis, longitudinal ridging). Legfrissebb ajánlások szerint szükség lenne egy olyan új indexre, mely egyszerűen alkalmazható, mégis hasznos információt ad a körömtünetek súlyosságáról (Rigopoulos et al., 2019).

1.9. A köröm psoriasis életminőségre gyakorolt hatása és szubjektív súlyossági felmérése

Felmérések szerint a psoriasisoz társuló körömtünetek jelenléte a betegek életminőségét kedvezőtlenül befolyásolja (Reich and Szepietowski, 2011). Nemcsak kozmetikai rendellenességként jelenik meg, nehezíti a háztartási munkák elvégzését, hanem hátráltatja a napi rutint és a szociális kapcsolatok kialakítását is (Baran, 2010; Klaassen et al., 2014b). A kéz- és láböröm tünetek fájdalmat okozhatnak a betegek számára, gátolhatják a kézfunkció használatát. Esetenként rossz közérzet, depresszió és szuicid gondolatok is társulhatnak a betegséghez (Langley and Daudén, 2010). Sok esetben a körömtünetekkel együtt élő betegek a társadalom perifériájára szorulnak, a külvilág megítélése szerint a bőr felszínén és a körmön látható psoriasisos elváltozások a stigmatizáció alapját jelentik. Vizsgálatok szerint az egészségre vonatkoztatott életminőség szignifikánsan alacsonyabb a psoriasisos körömtünettel rendelkező betegek körében. Felmérések szerint kétszer annyi betegszabadságot vesznek ki azon psoriasisos betegek, akik valamilyen körömtünettel élnek együtt, mint az a psoriasisos betegcsoport, akiknél nincs körömelváltozás. Több neves szerző a psoriasisoz társuló körömelváltozásokat súlyosabb betegség indikátoraként tartja számon (Radtke et al., 2010). A psoriasisban alkalmazott életminőségre vonatkoztatott kérdőívek (pl. DLQI) mintájára köröm psoriasisra specifikus mércék is elérhetőek a klinikai gyakorlatban. A köröm psoriasis életminőségre vonatkoztatott index (NPQ10) (Ji et al., 2021) egy 0-20-ig terjedő skála (minél magasabb pontszám, annál rosszabb életminőség), mely felméri a köröm psoriasis lokalizációját (lábujjköröm, kézujjköröm) és a beteg mindennapi aktivitására gyakorolt hatását (tárgyak megragadása, munkavégzés, zokni-, illetve cipő felhúzása, öltözködés, kulcs elfordítása a zárban). Csupán 2 kérdés taglalja a köröm psoriasis és a beteg hangulatának, érzelmi állapotának összefüggését. A NAPPQ QoL (Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Quality of Life) egy 20 kérdésből álló kérdőív, mely elsődlegesen az érintett köröm állapotát, a stigmatizációt, a beteg érzelmi állapotát és a mindennapi életre gyakorolt hatását méri fel. A kérdések egy része a köröm psoriasis jelenlétéből adódó panaszokra vonatkozik, mint fájdalom, viszketés, körömlemez struktúrájában való eltérés (töredezett köröm, megvastagodott köröm) vagy éppen a köröm küllemének változása. A kérdőív további része pedig a körömtünettel rendelkező beteg érzelmi világát tárja fel (érzékenység, önbizalomhiány, depresszió, kapcsolat kialakítási nehézség, köröm elrejtése a külvilág elől) (Augustin et al., 2014).

1.10. Körömpsoriasis és az arthritis psoriatica kapcsolata

Az elmúlt évek vizsgálatai alapján a körömtünetek jelenléte az arthritis psoriatica (PsA) prediktív markerének mondható (Cui et al., 2022; Krajewska-Włodarczyk et al., 2019). Ennek hátterében feltehetően az áll, hogy a körömapparátus a vázizomzat- és csontrendszer funkcionális részének tekinthető. A köröm szoros mikro anatómiai kapcsolatban áll az ízületi apparátussal, funkcionálisan a disztális phalanxhoz és számos interphalangeális ízületi struktúrához kötődik, beleértve az extensor ínrostokat és a kollaterális szalagokat. Tekintettel a szoros kapcsolatra a psoriasisos körömtünetek egy részének hátterében enthesitis azonosítható (Elliott et al., 2021; Lai et al., 2016; McGonagle et al., 2009). Tan és munkatársai igazolták, hogy a DIP ízületi arthritis a körömágy egyidejű gyulladásával járhat, az ujjak enthesitise pedig áttevődhet a köröm mátrix sejtjeire is – mindkét esetben körömtünetek kialakulását előidézve (Tan et al., 2007). Psoriasisos körömtünetek esetén tehát mindig gondoljunk a háttérben meghúzódó PsA lehetőségére. Ennek felismeréséhez a klinikai gyakorlatban a PsA diagnosztizálásában használt kérdőíveket {pl. Toronto PsA Screen (ToPAS), Psoriasis Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire (PASE), Psoriasis Arthritis Screening (PEST)} alkalmazhatjuk.

1.11. A köröm psoriasis terápiája

A köröm psoriasis terápiája a mai napig kihívást jelent mind a betegek mind az orvosok számára (Radtke et al., 2013). A pikkelysömör bőr- és ízületi tüneteinek kezelésére alkalmazott terápiák többsége ugyanis nem, vagy csak mérsékelten hatékony a körömtünetek kezelésére. A lokálisan alkalmazható készítmények általában rosszul penetrálnak a kezelni kívánt területekre, az elérhető kezelési módok többsége pedig nem evidencián alapul (Hadeler et al., 2021; Kassir et al., 2022; Ricardo and Lipner, 2021b, 2021a). A köröm psoriasis kezelését alapvetően meghatározza, hogy önállóan, esetleg minimális bőr és/vagy ízületi tinnettel társulva jelentkeznek, vagy közepesúlyos bőrtünetekhez/PsA-hoz társul (4. ábra). Közepesúlyos bőr és/vagy ízületi tünetek esetén általában szisztémás DMARD vagy biológiai terápia jön szóba, míg enyhe bőr/ízületi tünetek mellett jelentkező körömtünetek esetén a terápia választásban elsődleges szempont az érintett körmök száma és a körömtünetek típusa.

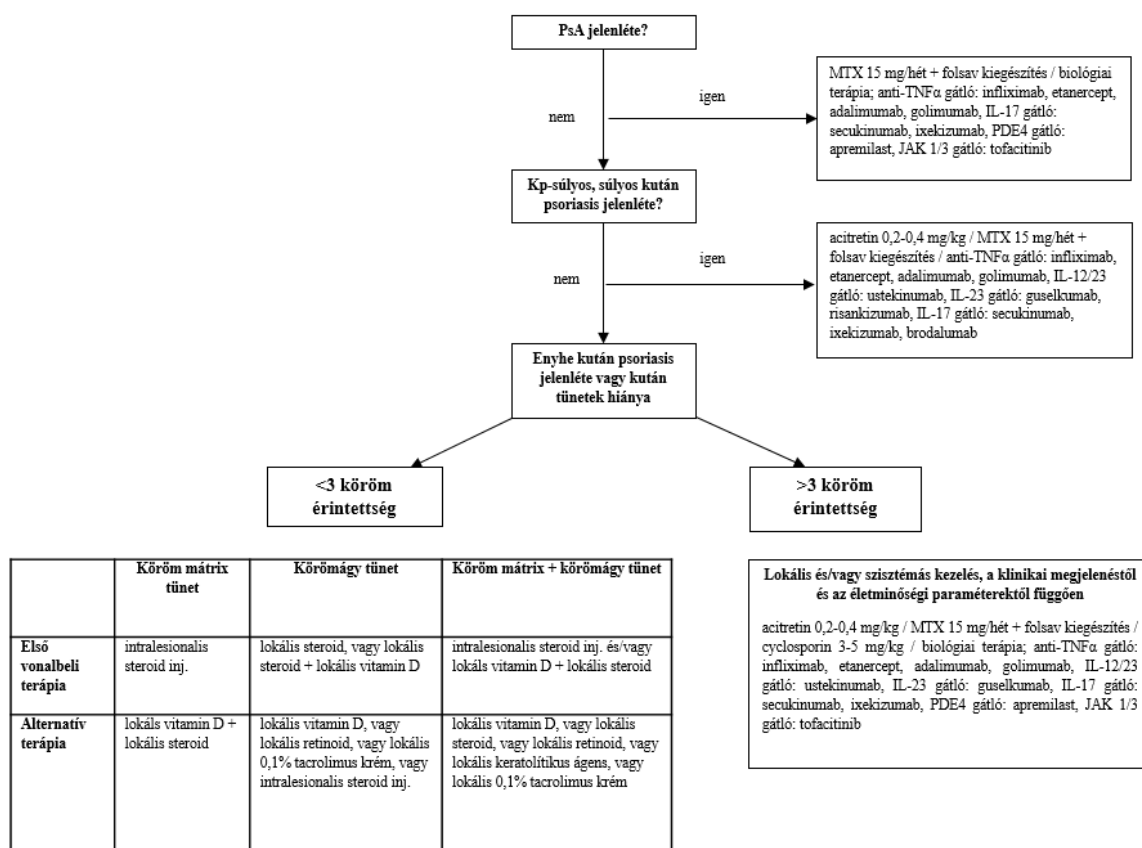
1.11.1. Lokális terápia

Egy nemrégiben megjelent, bőrgyógyászok és társszakmák képviselőinek konszenzusán alapuló gyakorlati ajánlás (Rigopoulos et al., 2019) szerint, 1-3 érintett köröm esetén, köröm mátrix elváltozásban elsőként intralézionális szteroid vagy lokális szteroid és lokális D-vitamin analóg kombinációja választandó. Intralézionális szteroid alkalmazásával kiváló eredmények érhetőek el, de a beavatkozás kissé fájdalmas és időigényes, alkalmazása mellékhatásokkal járhat (Nantel-Battista et al., 2014). Körömágyi tünetek fennállásakor első választásként lokális szteroid és lokális D-vitamin használandó, alternatív lehetőségként lokális retinoidok, lokális keratolitikus ágens, 0,1% tacrolimus krém vagy intralézionális szteroid javasolt (Grover and Daulatabad, 2022). Számos cikkben a psoriasisához társuló körömtünetek regressziójáról számolnak be intralézionális MTX alkalmazása mellett (Choudhary et al., 2021; Duarte et al., 2019; Starace et al., 2022).

1.11.2. Szisztémás terápia

Három, vagy annál több érintett köröm esetén lokális és/vagy szisztémás terápia javasolt a klinikai megjelenéstől és a beteg életminőségétől függően. Valamennyi kezelés esetén minimum 3, de gyakran akár 6 hónapos kezelés is szükséges lehet a kívánt terápiás hatás eléréséig. Szisztémás kezelésként metotrexát (MTX, 15-25 mg/hét) acitretin (0,2-0,4 mg/kg/nap), cyclosporin (3-5mg/kg/nap) alkalmazható – a terápia kiválasztása a társbetegségektől, az esetleges kontraindikációktól és a körömtünetek jellegétől (mátrix vs. körömágy) függ. A biológiai terápiák közé tartozó TNF α gátló (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab), IL-12/23 gátló (ustekinumab), IL-23 gátló (guselkumab), IL-17 gátló (secukinumab, ixekizumab), a kis molekulájú PDE4 gátló (apremilast) és JAK 1/3 gátló (tofacitinib) hatékonyan csökkentik a psoriasisos körömtünetek súlyosságát (4. ábra).

Számos irodalmi adat érhető el a középsúlyos, súlyos psoriasisban szenvedő betegek esetén alkalmazott immunmoduláns terápiás ágensek hatékonyságának összehasonlításáról (Loos et al., 2018), azonban a kutatásunk megkezdése előtt nem volt információ arról, hogy körömtünettel rendelkező középsúlyos, súlyos psoriasisban szenvedő betegek körében melyik az elsődlegesen választandó terápia.



4. ábra: Terápiás ajánlások köröm psoriasisban. A köröm psoriasisban alkalmazott terápia elsődlegesen meghatározó tényezői az ízületi psoriasis jelenléte, a kután tünetek kiterjedésének mértéke, az érintett körmök száma, illetve a körömtünet eredete (köröm mátrix vs. körömágy). Szemléltettük az elsővonalbeli és az alternatív terápiát egyaránt, illetve hogy az érintett körmök mellett a klinikai megjelenés és az életminőség is befolyással van a terápia kiválasztásában (Forrás: Szabó, J.L és mtsai. (2020). The clinical significance of nail psoriasis. *Bőrgyógyászati És Venerológiai Szle.* 96, 73–77.).

1.11.3. Egyéb non-invazív eszközös kezelési modalitások

A körömtünetek kezelésében régóta kísérleteznek különböző energia alapú eljárásokkal, azonban eddig ezek egyike sem hozott igazi áttörést. A PUVA kezelés javítja a subunguális hyperkeratosis, az onycholysis és az olajfolt tünetet, de alkalmazása nem terjedt el köröm psoriasis esetén. A Neodymium-doped; Yttrium Aluminum Garnet (Nd:YAG) lézer használata ígéretesebbnek tűnik, mivel a hosszabb hullámhossz képes mélyen behatolni a körömágy és a köröm mátrix területére, de a szerzők saját tapasztalatai és az irodalmi eredmények is ellentmondásosak (Ali Elwan et al., 2021; Kartal et al., 2018; Roter et al., 2022; Soliman et al., 2021). Laser assisted drug delivery (LADD)

technikával ígéretes eredményeket érnek el a psoriasisos körömtünetek kezelésében (Shehadeh et al., 2021). Egy prospektív randomizált kontrollált vizsgálatban transzdermális mikrotűs technika alkalmazása közel azonos hatékonysággal bírt, mint a lokális szteroid externa (Yew et al., 2022). Modern technológiával kifejlesztett apremilast tartalmú körömlakk alkalmazásáról számoltak be 2017-ben, mely potenciális lehetőség a köröm psoriasis kezelésében, azonban a készítmény hatékonyságáról - alacsony evidencia szint miatt – pontos adat nem áll rendelkezésünkre (Kushwaha et al., 2017).

2. CÉLKITŰZÉS

I. A psoriasishez társuló körömtünetek objektív és szubjektív súlyossági értékelésének összehasonlítása

Bár a psoriasis kialakulásáról sokat tudunk, csak részben ismert, hogy a körömtünetek mekkora esztétikai problémát jelentenek a pikkelysömörben szenvedő betegek és az átlag populáció számára. Kutatásunk célja ezért az volt, hogy felmérjük, milyen mértékben zavaróak a pikkelysömörhöz társuló körömtünetek, mennyire (nem) tartják esztétikusnak az adott körömelváltozásokat. Célunk volt a NAPSI pontrendszer és a körömelváltozások szubjektív megítélése közötti korreláció vizsgálata is.

II. Középsúlyos-súlyos psoriasishez társuló körömtünetek esetében alkalmazott biológiai terápiák hatékonyság szerinti összehasonlítása hálózati metaanalízis modell segítségével

A psoriasisos körömtünetek kezelésére irányuló, evidencián alapuló terápiás elvek megtalálhatóak a szakirodalomban, azonban nincs információ arról, melyik terápia alkalmazása javasolt elsőként középsúlyos-, és súlyos körömtünetekkel rendelkező psoriasisos betegek körében. Ezért hálózati metaanalízis segítségével megvizsgáltuk a psoriasis bőrtüneteinek kezelésére alkalmazott terápiás szerek – biológiai terápiák, PDE4 és JAK útvonalat gátló kis molekulájú szerek – körömtünetek kezelésére kifejtett hatékonyságát. Elsődleges célkitűzésünk a terápiák hatékonyságának összehasonlítása volt a NAPSI% változása, valamint a NAPSI50 elérése alapján. Másodlagos célkitűzésünk volt meghatározni a terápiás szerek hatékonyságát a NAPSI75 és a NAPSI100 mérőszámok alapján.

3. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

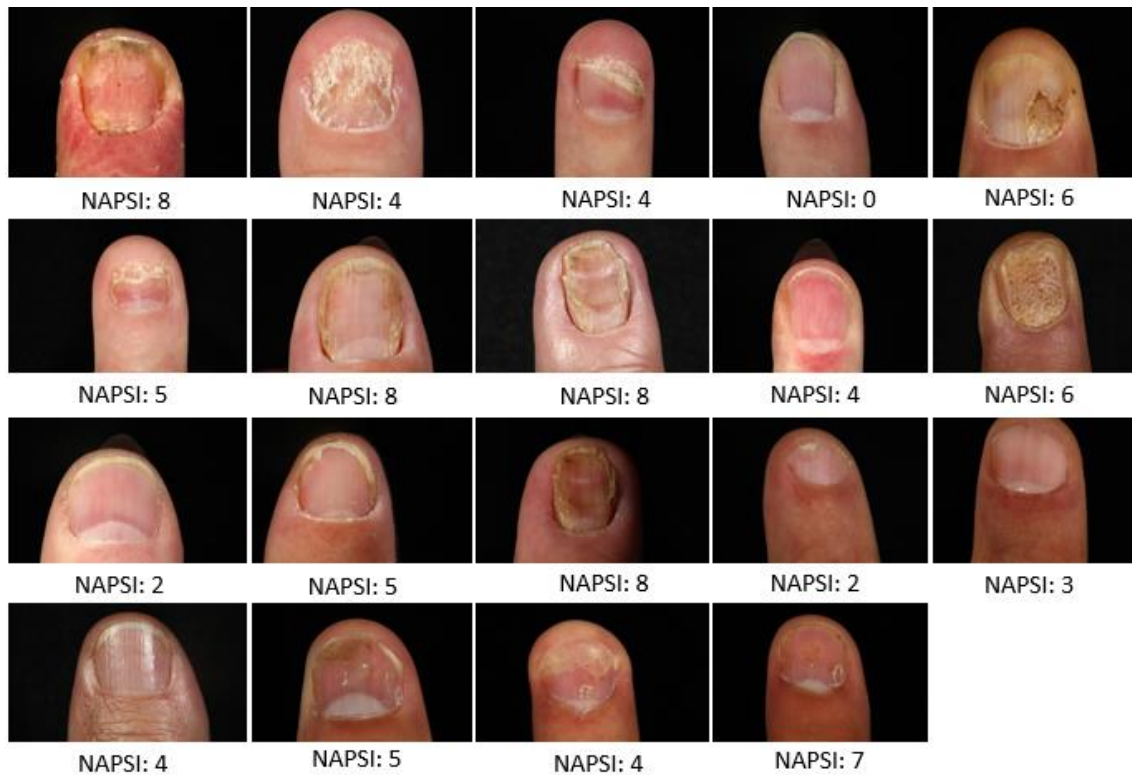
3.1. A psoriasisoz társuló körömtünetek objektív és szubjektív súlyossági felmérése

3.1.1. Online kérdőív

Online kérdőív segítségével keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk annak érdekében, hogy megvizsgáljuk a magyar átlag populáció és a psoriasisban szenvedő betegek mennyire tartják szubjektív módon esztétikailag zavarónak a psoriasisoz társuló körömtüneteket. Ezt követően a kérdőívben szereplő körömök objektív (NAPSI által megadott pontszám) súlyosságát összehasonlítottuk a körömökre adott szubjektív súlyossági pontszámmal (értékelők általi szubjektív súlyossági megítélés). Az online kérdőívet psoriasisos betegeknek (psoriasisos beteg szervezetten keresztül), illetve egészséges önkénteseknek (orvostanhallgatók, egészségügyi dolgozók, nem egészségügyi dolgozók) küldtük ki. A kérdőív kitöltése anonim módon zajlott. A kérdőív első részében felmértük a résztvevők demográfiai (nem, életkor), és az egészségre vonatkozó adatait (psoriasis jelenléte, psoriasis jelenléte esetén köröm psoriasis megléte/hiánya, psoriasisos betegek körében korábban - vagy jelenleg is alkalmazott szisztémás psoriasis ellenes terápia). A psoriasis súlyosságát, mivel bőrgyógyászati vizsgálat nem történt, az alkalmazott szisztémás kezelés alapján határoztuk meg, és ez alapján különítettük el a középsúlyos és súlyos psoriasisos betegeket a nem súlyos psoriasisos betegektől. A vizsgálatban középsúlyos és súlyos psoriasisos betegeknek minősültek azok a betegek, akik a kérdőív kitöltésének időpontjában vagy betegségük során korábban bármikor szisztémás psoriasis-elleni terápiában (metotrexát vagy acitretin vagy cyclosporin vagy biológiai terápia) részesültek, míg a kérdőív kitöltésének időpontjában vagy korábban kizárólag csak helyi terápiában részesülő betegeket az enyhe psoriasisos beteg csoportba soroltuk.

A kérdőív második része 19 fotót tartalmazott, melyek különböző súlyosságú psoriasisos és egészséges körömről készültek. A köröm fotók a PTE Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika fotógyűjteményéből kerültek kiválasztásra. A fotók kiválasztása során figyelmet fordítottunk arra, hogy azok különböző súlyosságú körömet reprezentáljanak. A körömtünetek objektív súlyosságának meghatározása céljából a NAPSI pontrendszert alkalmaztuk (eredeti 0-8 pontos NAPSI értékelő rendszer). A kiválasztott fotók közül 1 tünetmentes, 3 enyhe köröm psoriasis (NAPSI 0-3), 10

középsúlyos köröm psoriasis (NAPSI 4-6) és 5 súlyos köröm psoriasis (NAPSI 7-8) tüneteit mutatta be (5. ábra). A köröm fotók bemutatási sorrendje random módon került meghatározásra.



5. ábra: A kérdőívben szereplő 19 körömfotó és azok NAPSI értékei

A kitöltőket arra kértük, hogy szubjektív módon értékeljék mind a 19 köröm fotót, azaz egy 0-tól 10-ig terjedő numerikus skálán adják meg, hogy mennyire tartják esztétikailag zavarónak az adott köröm elváltozást (0 – esztétikailag egyáltalán nem zavaró; 10 – esztétikailag nagyon zavaró). Az értékelők számára az „esztétikailag zavaró” fogalmát azonban nem definiáltuk, a kérdőív során a pontozók (beteg populáció, egészséges populáció) saját szubjektív véleményük alapján értékelték az egyes köröm fotókat. Hasonló online felmérést végeztek nők körében azzal a céllal, hogy a haj jelenléte mennyire befolyásolja az adott személy megítélését. Az önkéntes női résztvevők saját szubjektív véleményük alapján 1-5-ig terjedő skálán értékelték a kopasz, illetve a nem kopasz férfiakról készült képeket, hogy vajon mennyire alkalmasak a fizikai és a társadalmi vonzerő kialakítására (1 - egyáltalán nem; 5 - nagyon) (Kranz et al., 2019).

3.1.2. Statisztikai analízis

A statisztikai analízis Graphpad Prism v7 és R v3.5.1 program segítségével valósult meg. Kettő vagy több csoport csoportok közötti különbségeit illetően, Mann-Whitney U-tesztet és Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk. Spearman korrelációt és lineáris regressziót cor.test és lm R funkció segítségével számítottuk. Statisztikai értékelésnél 0.05 alatti p-értéket tartottuk szignifikánsnak. Az objektív köröm súlyossági értékek és a válaszadók szubjektív pontértékeinek összehasonlításakor a statisztikai elemzés megkönnyítése céljából a NAPSI értékeket (0-8) egy 0-10-ig terjedő skálára váltottuk át (a NAPSI értékeket megszoroztuk 1,25-tel).

3.2. Biológiai terápiák hatékonyság szerinti összehasonlítása

3.2.1. Hálózati metaanalízis modell

A hálózati metaanalízis egy népszerű módszer, mely azonos tartalmú randomizált vizsgálatok összehasonlítására, azon belül is több kezelés, vagy beavatkozás relatív hatékonyságának felmérésére szolgál. A Bayes-féle analitikai módszer a páronkénti metaanalízisek és hálózati metaanalízisek összehasonlítására szolgál a véletlenszerű effektus modell alkalmazásával. A hálózati modellt a konzisztencia-feltételezés alapján került végrehajtásra a deviancia információs kritériumok (DIC) felhasználásával.

A hiba lehetőségek értékelésére a „Cochrane Risk of Bias Tool” alapelvei szerint jártunk el.

A hálózati metaanalízist a PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) rendszerbe regisztráltuk, mely egy szisztematikus áttekintéseket tartalmazó nemzetközi adatbázis. A szisztematikus összefoglaló a szisztematikus áttekintések és metaelemzések preferált jelentési tételei szerint készült (PRISMA Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Liberati et al., 2009).

3.2.2. Keresés, megfelelő publikációk kiválasztása

A publikációk – randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT: Randomized Controlled Trial) – keresése MEDLINE (PubMed-en keresztül), CENTRAL és Embase adatbázisokban történt 2019 áprilisáig az alábbi keresési kulcsszóval: „nail” OR „psoriasis” AND random*. Keresés során szűrőfunkciót nem alkalmaztunk. A kiválasztás során olyan publikációkat – randomizált kontrollált vizsgálatokat – kerestünk, melyek a psoriasisához társuló körömtünetek kezelésében alkalmazott biológiai terápiák (TNF α -, IL-17-, IL-12/23- és IL-23 gátlók) valamint a JAK és PDE4 útvonalakat megcélzó kis molekulájú

szerek (JAK és PDE4 gátlók) hatékonyságát mérték össze egymással, vagy placeboval. A metaanalízisben alkalmazott terápiák az alábbiak voltak: TNF α -gátló (infliximab (Reich et al., 2005), etanercept (Ortonne et al., 2013), adalimumab (Poulin et al., 2014), golimumab (Kavanaugh et al., 2009)), IL-17-gátló (ixekizumab (van de Kerkhof et al., 2017; Leonardi et al., 2012), secukinumab (Reich et al., 2019)), IL-12/23-gátló (ustekinumab) (Igarashi et al., 2012; Rich et al., 2014), IL-23 gátló (guselkumab (Blauvelt et al., 2017; Foley et al., 2018; Ohtsuki et al., 2018), risankizumab (Papp et al., 2017)), PDE4-gátló (apremilast) (Papp et al., 2015a; Papp K, Hu A, Rich P, 2012; Paul et al., 2015), JAK 1/3 gátló (tofacitinib) (Merola et al., 2017; Papp et al., 2015b; Zhang et al., 2017).

A köröm psoriasis súlyosságának felmérésére az egyik leggyakrabban használatos NAPSI pontrendszert választottuk. A vizsgálatokban a „target NAPSI” (általában a legsúlyosabban érintett kézköröm NAPSI 1-8) vagy az „overall NAPSI” (összes kézköröm NAPSI 1-80) alapján értékelték a körömtünetek súlyosságát.

3.2.3. Randomizált kontrollált vizsgálatok bevonása, adatgyűjtés

Az randomizált kontrollált vizsgálatok kiválasztása két vizsgáló által függetlenül történt a PRISMA irányelvei alapján. A terápiák hatékonyságának összehasonlítása a következő értékelési szempontok szerint történt – 1. NAPSI százalékos változása a kiindulási ponttól az elsődleges végpontokig (NAPSI%), 2. a kiindulási ponttól az elsődleges végpontokig legalább 50 – 75 – 100 % NAPSI csökkenést elérő köröm psoriasisos betegek körében (NAPSI50, NAPSI75, NAPSI100). Az értékelési szempontok és a vizsgálatokban fellelhető adatok alapján 2 hálózati modell készült (NAPSI%, NAPSI50). A NAPSI75-t és a NAPSI100-at illetően – nem megfelelő mennyiségű adatok hiányában – nem sikerült hálózatot készíteni, azonban a szisztematikus összefoglalóban részleteztük az adatokat. A hiányzó – statisztikai értékeléshez szükséges – adatokkal kapcsolatos információkról (SD, SE, 95%CI) e-mailen keresztül érdeklődtünk a szerzőktől, melyekről azonban nem kaptunk visszajelzést. A vizsgálatok jelentős részénél az elsődleges végpontok a kiindulási ponttól számított 10., 12., vagy a 16. hétre tehetők. A másodlagos végpontok (20., 21., 24., 26., 32., 48., 52., 64. hét) értékeléséről – kevés adat hiányában – hálózati metaanalízis modell készítése nem volt kivitelezhető, azonban az ezzel kapcsolatos információkat szisztematikusan összefoglaltuk.

3.2.4. Hálózati metaanalízishez szükséges statisztikai analízis

A Bayes-féle hálózatos modell a deviancia információs kritériumok (DIC) felhasználásával kivitelezhető volt, mivel a konzisztencia modell (DIC: 63,91) és az inkonzisztencia modell (DIC: 64,09) közel azonos értékű volt. A „node-splitting” analízis alkalmazására, ezáltal a konzisztencia feltételezésének vizsgálatára nem volt lehetőség a nem elegendő mennyiségű, hálózaton belüli összehasonlításokkal kapcsolatos információk miatt. A NAPSI50 szempontoz kockázati arányokat (RR „Risk Ratio”), a NAPSI%-os javulásának értékeléséhez pedig átlag különbséget (MD „Mean Difference”) használtunk 95%-os hiteles intervallumokkal (95%CrI). A modellt optimalizáltuk és a mintákat 4 láncban futó Monte-Carlo módszerekkel állítottuk elő. Legalább 20000 adaptációs iterációt állítottunk be a konvergencia és a 10000 szimulációs iterációhoz. Az egyes terápiák hálózati becsléseit (összesített közvetlen és közvetett adatokat) placeboval és más terápiás ágensekkel mutatjuk be „forrest plot” és „league table” segítségével (lásd eredmények szekció). Az intervenciós ágenseket valószínűség szerint rangsoroltuk a SUCRA „Surface Under Cumulative Ranking” alapján. Az összes számítást R (V. 3.5.2) gemtc (V. 0.8-2) csomaggal, a Markov Chain Monte Carlo motor JAGS (V. 3.4.0) és STATA 17.0 (StataCorp LLC) alkalmazásával végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1 A psoriasishez társuló körömtünetek objektív és szubjektív súlyossági értékelésének összehasonlítása

4.1.1 Demográfiai adatok megoszlása a válaszadók körében

2015. október 10. és 2016. február 25. között, 362 psoriasisos beteg és egészséges önkéntes töltötte ki a kiküldött kérdőívet. Adatminőség szempontjából a vizsgáló (Sz.J) az összes választ kiértékelte. Összesen 68 kitöltő adatai kerültek kizárásra az analízisből: 14 válaszadó az összes köröm fotót ugyanazzal a pontszámmal értékelte, 54 válaszadó pedig a tünetmentes köröm fotókat is súlyosnak (8-10 pont) értékelte. A csoporton belüli kevés elemszám és a szignifikáns életkori heterogenitás miatt a 28 egészségügyi dolgozó szintén kizárásra került. A végső adatbázis így összesen 106 psoriasisos beteg (résztevők 39,8%-a) és 160 egészséges önkéntes - 86 orvostanhallgató (résztevők 32,3%-a) és 74 nem egészségügyi dolgozó (résztevők 27,8%-a) - adatait tartalmazta.

A 266 résztvevő nemek szerinti eloszlása 175 (66%) nő és 91 (34%) férfi volt. A kitöltők átlagéletkora $38,4 \pm 16,7$ év volt. Az életkor szerinti eloszlást illetően a résztvevőknek 14,2%-a volt 30 évnél fiatalabb (<30 év), 57,6%-a 30-60 év közötti és 28,3%-a 60 évnél idősebb (> 60 év). A psoriasisos betegcsoporton belül a betegek 75,5%-ának volt körömtünete és az alkalmazott szisztémás psoriasis ellenes terápia alapján a betegek 28,3%-nak volt súlyos psoriasis (2. táblázat).

2. táblázat: A válaszadók demográfiai megoszlása

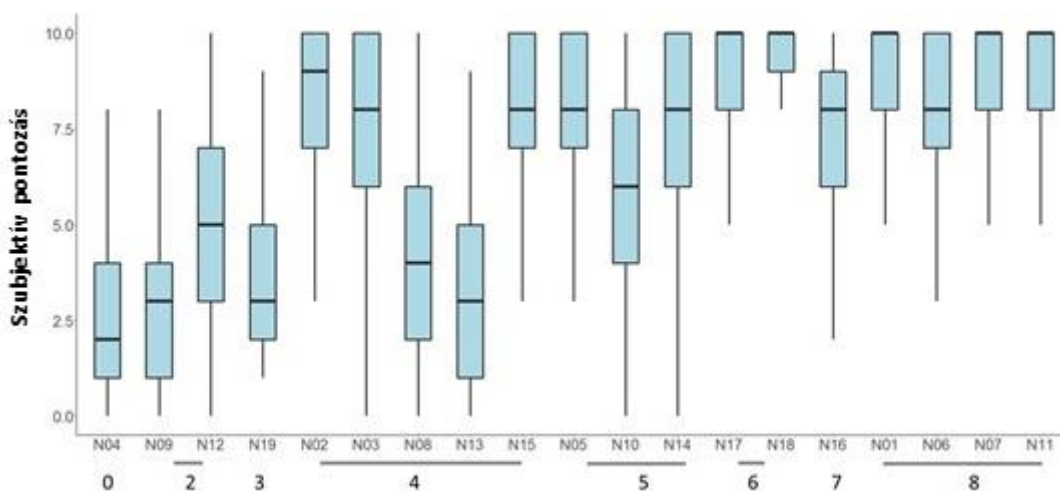
	Psoriasisos betegek (n=106)	Átlag populáció (n=74)	Orvostanhallgatók (n=86)
<30 év n (%)	15 (14,2)	14 (18,9)	86 (100,0)
Életkor 30-60 év közötti n (%)	61 (57,6)	49 (66,2)	-
>60 év n (%)	30 (28,3)	11 (14,9)	-
Férfi n (%)	41 (38,7)	20 (27,0)	30 (34,5)
Körömtünet n (%)	80 (75,5)	-	-
Súlyos psoriasis n (%) ¹	30 (28,3)	-	-

¹szisztémás psoriasis ellenes terápia alkalmazása esetén

4.1.2. A köröm képek szubjektív értékelésének megoszlása

A kitöltők mind a 19 köröm képet értékelték egy 0-tól 10-ig terjedő numerikus skálán, aszerint, hogy az adott körömelváltozást milyen mértékben tartották zavarónak (6. ábra, 3. táblázat). A legalacsonyabb átlag érték a tünetmentes - N04 ($2,64 \pm 2,17$) – és a NAPSÍ 3 súlyosságú - N09 ($3,1 \pm 2,39$) - köröm fotóhoz került. A legmagasabb pontértéket N18-as ($9,05 \pm 1,68$) NAPSÍ 6-os köröm kapta, és 4 köröm fotó végzett 8,5 feletti átlag értékkel (N1, N7, N11, N17, NAPSÍ pont 8, 8, 8, 6).

A tünetmentes (0) és a súlyos (6-8) NAPSÍ pontszámú körömök esetén a válaszadók által adott szubjektív pontszámok jó korrelációt mutattak az objektív (NAPSÍ) pontszámmal. A közepsúlyos elváltozást mutató körömök (NAPSÍ 2-5) szubjektív értékelése esetén azonban jelentős heterogenitás volt megfigyelhető, azaz ebben a csoportban voltak kevésbé és esztétikailag kifejezettebben zavarónak minősített körömök is (pl. N02 köröm; NAPSÍ: 5 vs. szubjektív érték: $8,44 \pm 1,95$, N13 köröm; NAPSÍ: 5 vs. szubjektív érték: $2,93 \pm 2,36$). Az eredményeket a 6. ábra és a 3. táblázat szemlélteti.



6. ábra: Az egyes körömképek szubjektív pontozása. A boxplot középvonalai a medián értéket jelzik. Az X-tengely számozása az egyes körömköz társuló objektív NAPSÍ pontszámokat jelzi. A NAPSÍ 2, 4 és 5 körömnél észlelhető jelentős szubjektív pontozási heterogenitás az objektív és a szubjektív pontszámok közötti kifejezett különbségekre utal.

3. táblázat: A teljes kohorsz, az egészséges populáció és a psoriasisos betegek szubjektív pontszámainak összehasonlítása a 19 köröm (N01-N19) NAPSI (0-10) pontszámaival

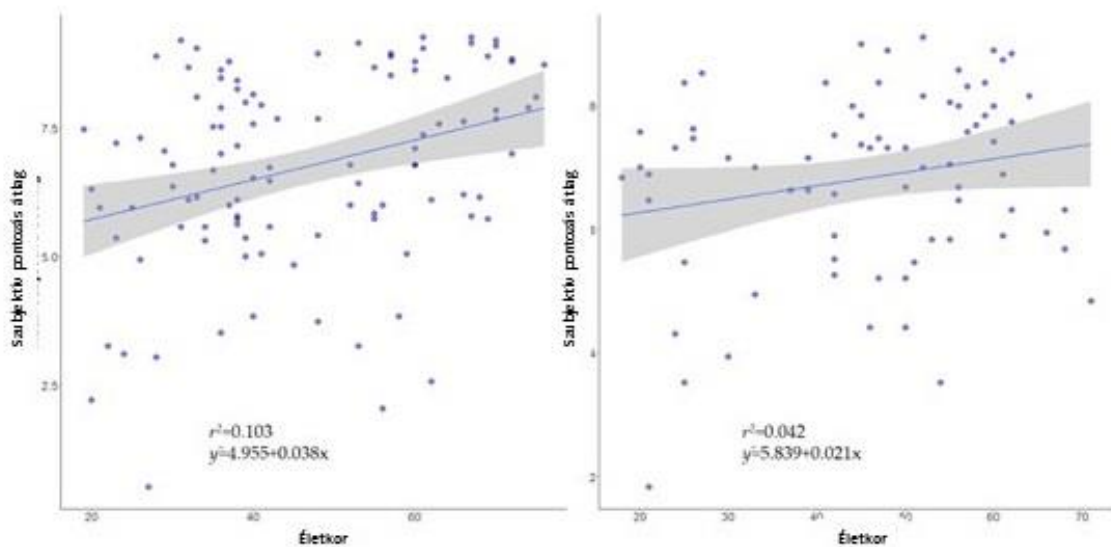
Köröm (Nail)	NAPSI (0-10)*	Szubjektív értékek						p-érték**
		Teljes kohorsz		Egészséges populáció		Psoriasisos betegek		
		Median	Mean ± SD	Median	Mean ± SD	Median	Mean ± SD	
N01	10	10	8,53 ± 2,16	10	8,81 ± 2,01	10	8,7 ± 2,3	0,450
N02	5	9	8,44 ± 1,95	9	8,67 ± 1,75	10	8,62 ± 2,14	0,252
N03	5	8	7,52 ± 2,28	8	7,81 ± 2,05	9	7,9 ± 2,46	0,192
N04	0	2	2,52 ± 2,13	2	2,77 ± 1,98	2	2,87 ± 2,35	0,482
N05	6	8	7,93 ± 2,15	8	7,77 ± 2,13	9	8,22 ± 2,3	0,021
N06	10	8	7,9 ± 2,22	8	7,96 ± 2,01	9	8,13 ± 2,37	0,110
N07	10	10	8,86 ± 1,78	10	9,08 ± 1,46	10	8,79 ± 2,06	0,419
N08	5	4	4,19 ± 2,58	5	4,64 ± 2,46	4	4,29 ± 2,67	0,186
N09	3	3	2,99 ± 2,31	3	3,34 ± 2,08	3	3,27 ± 2,43	0,265
N10	6	6	5,75 ± 2,62	6	6,21 ± 2,43	6	6,08 ± 2,79	0,343
N11	10	10	8,84 ± 1,81	10	9 ± 1,43	10	8,79 ± 2,11	0,315
N12	3	5	5,18 ± 2,67	6	5,84 ± 2,5	5,5	5,29 ± 2,92	0,075
N13	5	3	2,93 ± 2,36	3	3,11 ± 2,5	3	3,02 ± 2,46	0,355
N14	6	8	7,33 ± 2,36	8	7,36 ± 2,28	8	7,38 ± 2,58	0,358
N15	5	8	7,97 ± 2,24	8	8,08 ± 1,99	9	8,05 ± 2,47	0,253
N16	9	8	7,23 ± 2,33	7	7,33 ± 2,15	8	7,25 ± 2,57	0,359
N17	8	10	8,7 ± 1,92	10	8,82 ± 1,68	10	8,71 ± 2,14	0,363
N18	8	10	9,04 ± 1,69	10	9,16 ± 1,43	10	8,92 ± 1,91	0,356
N19	4	3	3,73 ± 2,47	4	4,16 ± 2,42	3	3,89 ± 2,68	0,128

*A NAPSI pontszámokat (0-8) 0-10-ig skáláztuk, hogy korreláljon a körmök szubjektív pontszámaival.

** p-értékek szignifikáns különbségeket jeleznek a psoriasisos betegek és az átlag populáció (kontroll) között. A <0,05 p-értéket tekintettük szignifikánsnak és félkövéren vannak szedve.

4.1.3. A körömváltozásokra adott szubjektív megítélés az életkor megoszlása alapján

Elemeztük a válaszadók által a 19 körömrre adott szubjektív értékeket a válaszadók életkori megoszlása szerint. Az idősebb résztvevők - mind a psoriasisos betegcsoportban mind az átlag egészséges populációban - esztétikailag súlyosabbnak ítélték meg a psoriasisoshoz társuló körömtüneteket, mint a fiatalabb résztvevők. A 60 év feletti résztvevők értékelték a legmagasabb pontszámmal a köröm fotókat ($7,44 \pm 1,5$), ezt a csoportot követte a 30-60 év közötti résztvevők ($6,85 \pm 1,5$) és <30 év alattiak ($6,12 \pm 1,7$; $p < 0,0001$). Statisztikailag az életkor és a körömtünetek szubjektív megítélése között pozitív korreláció volt kimutatható mind a psoriasisos betegcsoporton mind az egészséges populáción belül ($r^2=0,103$, $\hat{y}=4,955+0,038x$ és $r^2=0,042$, $\hat{y}=5,839+0,021x$, 7. ábra).

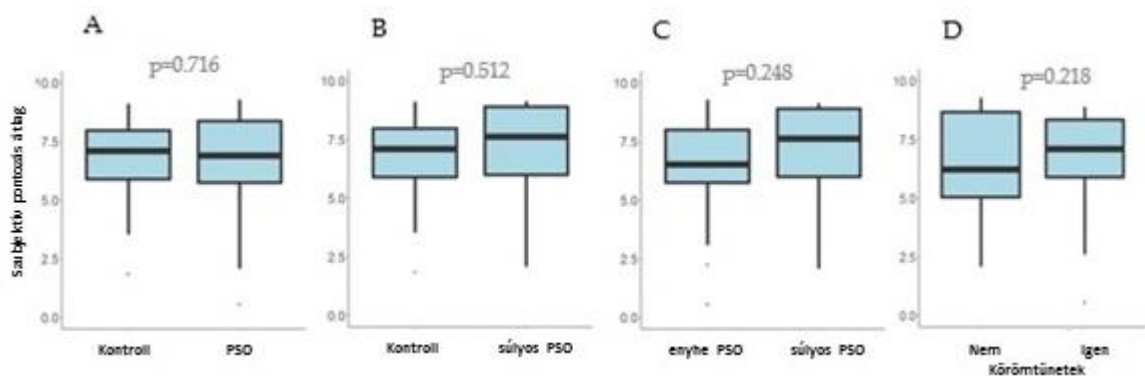


7. ábra: A 19 köröm átlagos szubjektív pontozásának lineáris regressziója és a résztvevők életkora a psoriasisos betegek körében (A) és az egészséges populáción belül (B). Az egyes pontok a válaszadók pontszámát jelölik. Az életkor erős pozitív korrelációt mutat a körömtünetek szubjektív értékelésével mindkét populációban. Folyamatos vonalak: a legjobban illeszkedő vonal. Árnyékolt terület: 95%-os konfidencia intervallum.

4.1.4. Körömtünetek szubjektív értékelése az egyes alcsoportokon belül

Összehasonlítottuk a körmök szubjektív értékelését különböző alcsoportokon belül (psoriasisos és súlyos psoriasisos betegek versus egészséges populáció, súlyos psoriasisos beteg versus nem súlyos psoriasisos beteg, körömtünettel rendelkező beteg versus körömtünettel nem rendelkező beteg). A psoriasisos betegcsoport és az egészséges

populáció által szubjektíven értékelt körömfotók között nem igazolódott szignifikáns különbség ($p=0,716$, 8/A ábra). A súlyos psoriasisban szenvedő betegek esztétikailag átlagosan zavaróbbnak, súlyosabbnak értékelték a körömtüneteket, mint a nem súlyos psoriasisban szenvedő betegek és az egészséges populáció tagjai, azonban szignifikáns különbség statisztikailag nem volt kimutatható ($p=0,248$; 8/B ábra és $p=0,512$; 8/C ábra). A körömtünettel rendelkező psoriasisos betegek szintén magasabb pontszámmal értékelték a köröm fotókat, mint a körömtünettel nem rendelkező psoriasisos betegek, azonban a két csoport között szignifikáns különbséget nem sikerült kimutatni ($p=0,218$; 8/D ábra).



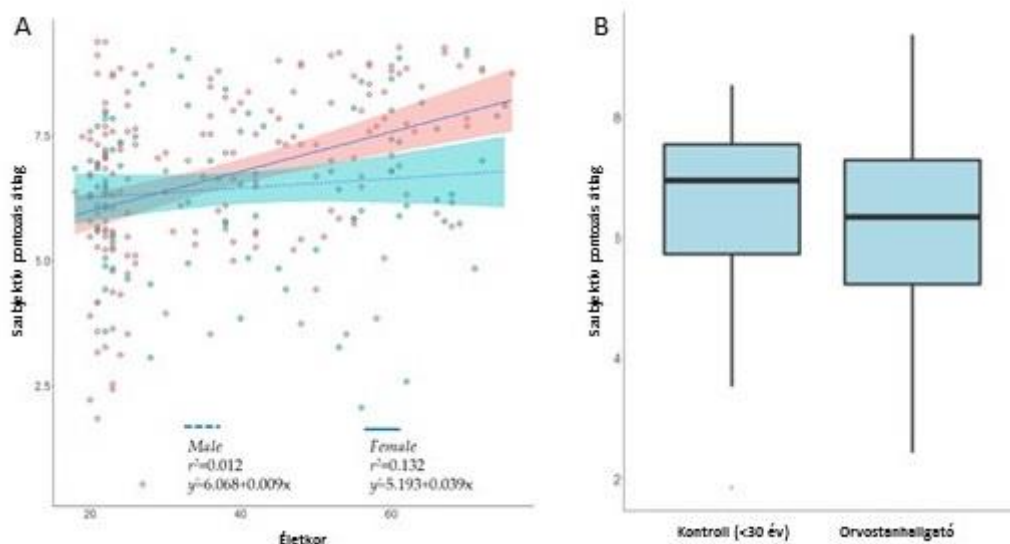
8. ábra: A 19 köröm átlagos szubjektív pontszámainak összehasonlítása a különböző szubpopulációkban. Az átlagpopuláció és a psoriasisban szenvedő betegek (PSO) közötti átlagos pontozás boxplotja, amely nem mutat jelentős különbséget (A). A súlyos psoriasisban szenvedő betegeknél magasabb pontszámok tendenciája figyelhető meg az általános populációhoz (B) és az enyhe psoriasisban szenvedő betegekhez képest (C), azonban a különbségek nem szignifikánsak. A körömtünetekkel rendelkező psoriasisos betegek szintén valamivel magasabb, de nem szignifikánsan eltérő pontszámot mutatnak a körömtünetekkel nem rendelkező psoriasisos betegekhez képest (D).

A vizsgált populáción belül a férfiak valamelyest kevesebb pontszámmal értékelték a köröm fotókat, mint a nők, azonban a különbség nem volt szignifikáns ($6,44 \pm 1,5$ és $6,69 \pm 1,8$, $p=0,13$).

Továbbá elvégeztük a szubjektív körömpontozás lineáris regressziós analízisét a válaszadók életkorának függvényében a nemek között a teljes vizsgálati csoportban.

Átlagosan a nők magasabb pontszámokat adtak a köröm fotókhöz, mint a férfiak ($r^2=0,132$, $\hat{y}=5,193+0,039x$ and $r^2=0,012$, $\hat{y}=6,068+0,009x$). Az életkor előrehaladtával a körömtünetek szubjektív súlyosságának megítélése nő, mely különösen a női populációban figyelhető meg (9. ábra).

Végül, vizsgáltuk, hogy az egészségügyi képzettség megléte befolyásolja-e a köröm fotók szubjektív értékelését. Ehhez összehasonlítottuk az orvostanhallgatók és a 30 év alatti egészséges populáció tagjai által a köröm fotókra adott pontértékeket. Az orvostanhallgatók átlagosan alacsonyabb pontszámmal értékelték a köröm fotókat, mint a nem egészségügyi dolgozók, azonban szignifikáns különbség a két csoport között nem igazolódott ($p=0,815$; 9/B ábra).

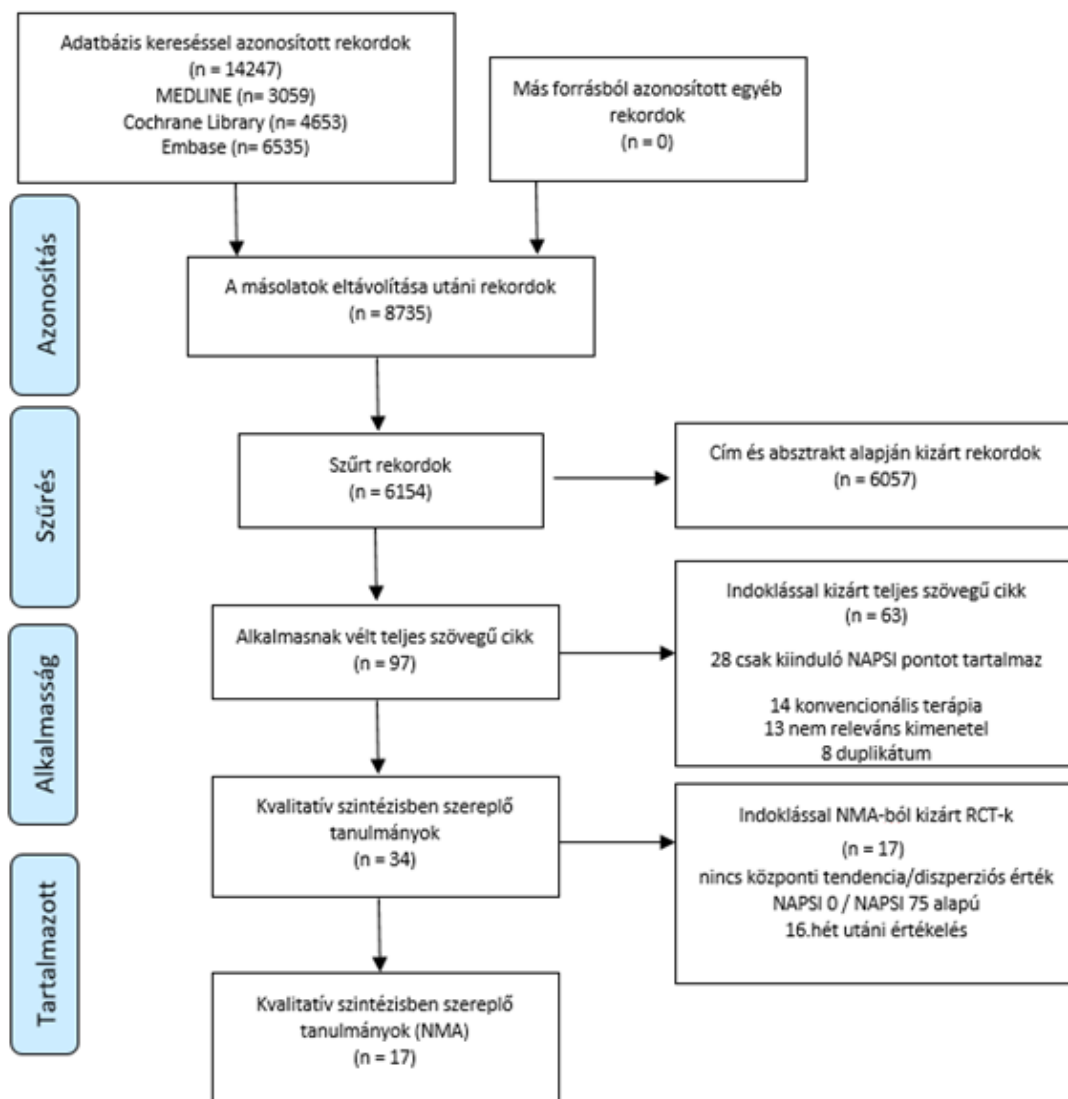


9. ábra: A szubjektív körömpontozás lineáris regressziós elemzése a válaszadók életkorának függvényében a nemek között a teljes vizsgálati kohorszban (A). Általános tendencia, hogy az életkor növekedésének függvényében a nők (piros pontok, piros konfidencia intervallum, legjobb illeszkedési vonal) magasabb pontszámmal értékelték a körömfotókat, mint a férfiak (kék pontok, kék konfidencia intervallum, legjobb illeszkedési vonal). **Boxplot az orvostanhallgatók és a 30 évnél fiatalabb résztvevők közötti különbségekről (B).** Annak ellenére, hogy az orvostanhallgatók az életkori torzítást kontrollálták, az alacsonyabb súlyossági pontozás tendenciáját mutatják.

4.2. Hálózati metaanalízis

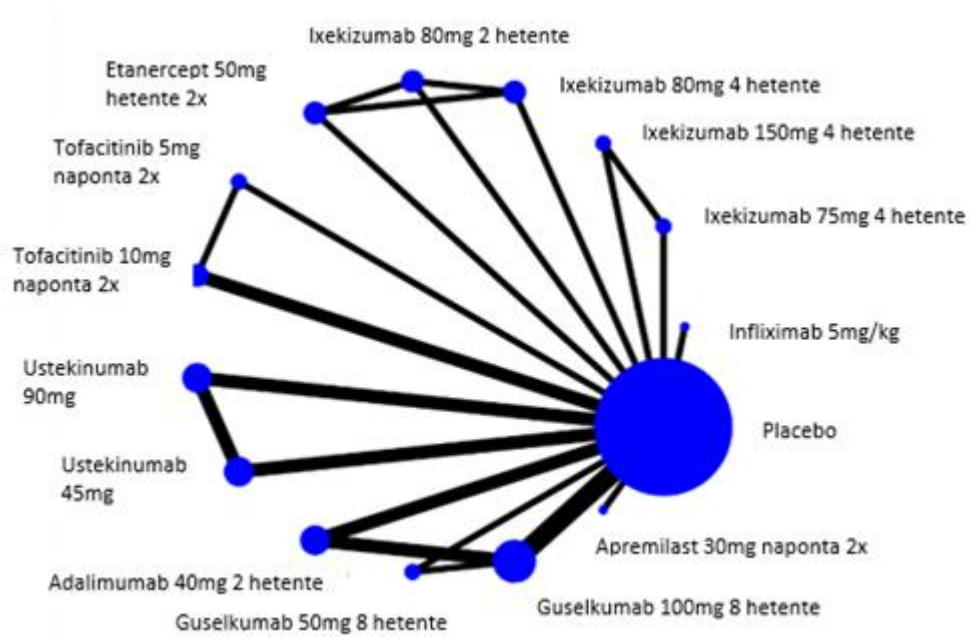
4.2.1. Az analízisben szereplő randomizált kontrollált vizsgálatok jellemzése

A randomizált kontrollált vizsgálatok szelektálási folyamatának menete a 10. ábrán látható. A keresési kulcsszónak megfelelően 14247 találat igazolódott, a duplikátumok eltávolítását követően a randomizált kontrollált vizsgálatok címe és absztraktja alapján történt a szelektálás, majd a teljes szöveget átolvasva 34 randomizált kontrollált vizsgálat felelt meg a beválasztási kritériumoknak (kvalitatív szintézis), melyből 17 randomizált kontrollált vizsgálat (6053 köröm psoriasisos beteggel) volt beleilleszhető a hálózati metaanalízisbe (kvantitatív szintézis). A vizsgálatok kiindulási pontjánál az átlagéletkor 41-54 év közötti, a férfiak aránya 34,4-100 % közötti, az ízületi psoriasisos betegek aránya 0-100% közötti, a “target NAPSI” 3,3-6,0 közötti, az “overall NAPSI” 18,7-47,9 közötti tartományban volt. A NAPSI%-os változását a kiindulási ponttól az elsődleges végpontokig (10-16 hét) bemutató hálózat 15 intervenciós ágenszt – köztük a placebo – tartalmazott. A másik hálózat, mely a NAPSI50 szempont rendszer alapján készült a kiindulási ponttól az elsődleges végpontokig (12-16 hét), összesen 9 intervenciós ágenszt tartalmazott beleértve a placebot is. A vizsgálatok döntő többségében az elsődleges végpontok a 10. a 12. vagy a 16. hétre kerültek (11. ábra).

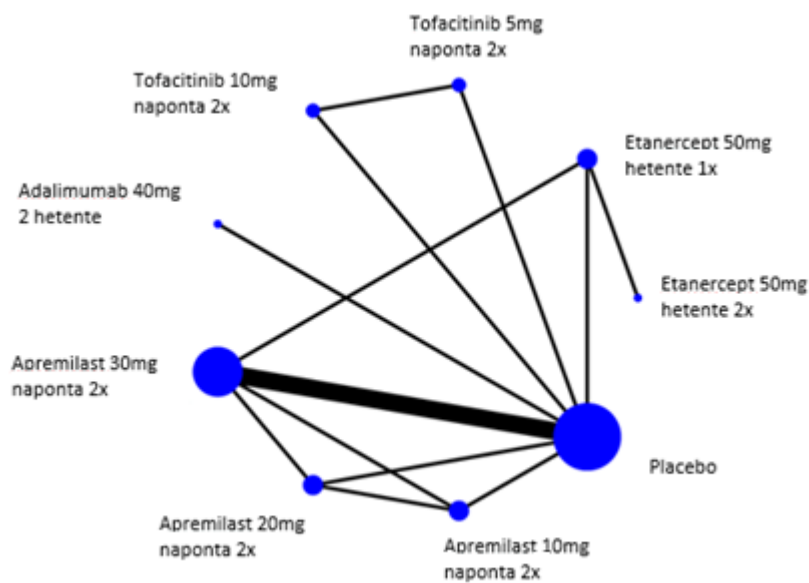


10. ábra: PRISMA folyamatábra

a.



b.



11. ábra: Az intervenciós ágenseket tartalmazó hálózati metaanalízis modell. A vonalak ábrázolják a biológiai szerek és a placebo direkt összehasonlítását. A kék pontok demonstrálják a terápiás ágenseket és a placebo. Az egyes vonalak vastagsága és a pontok mérete reprezentálja a vizsgálati minták nagyságát. (a) NPSI% javulás alapján a kiindulástól a 10-16 hétig. A modell 15 intervenciós szert tartalmaz, beleértve a placebo is. (b) A NPSI-ban legalább 50%-os javulást elért betegek száma alapján. A modell 9 intervenciós szert tartalmaz, beleértve a placebo is.

4.2.2. Az intervenciók relatív hatékonysága NAPSI szerint

A NAPSI százalékos javulását illetően (10-16. hétre), a 4. táblázat összesíti az eredményeket league táblázat formájában. A táblázat alapján megállapítható, hogy a 4 hetente adott 80 mg ixekizumab és a 2 hetente adott 80 mg ixekizumab hatékonyabbnak bizonyult, mint az 5 mg/ttkg infliximab, 45 mg ustekinumab, 90 mg ustekinumab, 2 hetente adott 40 mg adalimumab, 8 hetente adott 50 mg guselkumab, 8 hetente adott 100 mg guselkumab és a napi kétszer alkalmazott 30 mg apremilast. Nem meglepő módon a placebo szignifikánsan rosszabbul teljesített, mint a metaanalízisben szereplő összes többi terápiás ágens.

A kiindulási ponttól a 12-16. hétre, a NAPSI50 szempontrendszer alapján, a napi kétszer alkalmazott 30 mg apremilast, a napi kétszer alkalmazott 10 mg tofacitinib és a heti egyszer adagolt 50 mg etanercept jobban teljesített a placebonál, azonban statisztikai szignifikancia nem igazolódott a hatékonysági értékek (RR; 95% CI) összevetése alapján. Apremilast vs. placebo (RR 0,78; 95% CI 0,65; 0,91), tofacitinib vs. placebo (RR 0,64; 95% CI 0,46; 0,91) és etanercept vs. placebo (RR 0,58; 95% CI 0,38; 0,84).

4.2.3. A terápiás lehetőségek rangsorolása SUCRA alapján

Az eredmények értékeléséhez a SUCRA rendszert vettük alapul, mely egy valószínűségi mutató és információt szolgáltat arról, hogy a legnagyobb valószínűséggel melyik terápiás ágens foglalja el a legjobb pozíciót a rangsorban. A NAPSI százalékos javulását illető hálózatban – a valószínűségi táblázat alapján – a legjobban teljesítő biológiai terápiának rövidtávon a 4 hetente adott 80 mg ixekizumab bizonyult (SUCRA – 0,92), a rangsorban ezt követően a 2 hetente adott 80 mg ixekizumab (SUCRA – 0,90) és a 75 mg ixekizumab (SUCRA – 0,78) szerepelt. A többi terápiás ágens SUCRA értékei 0,11 - 0,74 közé tehető és nem meglepő módon a placebo szerepelt az utolsó helyen (SUCRA – 0,00) (5. táblázat).

5. táblázat: A NAPSI%-os javulása alapján analizált intervenciók ágensek SUCRA szerinti eloszlása

Intervenciók ágensek (NAPSI%)	SUCRA (0-1)
ixekizumab 80 mg 4 hetente	0,92
ixekizumab 80 mg 2 hetente	0,90
tofacitinib 10 mg napi 2x	0,78
ixekizumab 75 mg	0,74
ixekizumab 150 mg	0,71
etanercept 50 mg heti 2x	0,70
tofacitinib 5 mg napi 2x	0,54
adalimumab 40 mg 2 hetente	0,52
guselkumab 100 mg 8 hetente	0,43
infliximab 5 mg/kg	0,36
guselkumab 50 mg 8 hetente	0,33
apremilast 30 mg napi 2x	0,31
ustekinumab 45 mg	0,13
ustekinumab 45 mg	0,11
placebo	0,00

A NAPSÍ50 hálózatot illetően a valószínűségi táblázat alapján a legjobban teljesítő biológiai terápiának a hetente kétszer adagolt 50 mg etanercept (SUCRA – 0,82) bizonyult rövidtávon, ezt követte a hetente egyszer adagolt 50 mg etanercept (SUCRA – 0,77) és a 2 hetente adott 40 mg adalimumab (SUCRA – 0,74). A többi terápiás ágens SUCRA értékei 0,21 - 0,68 közé tehető, és nem meglepő módon itt is a placebo szerepelt az utolsó helyen (SUCRA – 0,05) (6. táblázat).

6. táblázat: A NAPSÍ50 alapján analizált intervenciók ágensek SUCRA szerinti eloszlása

Intervenciók ágensek (NAPSÍ50)	SUCRA (0-1)
etanercept 50 mg heti 2x	0,81
etanercept 50 mg heti 1x	0,78
adalimumab 40 mg 2 hetente	0,73
tofacitinib 10 mg napi 2x	0,68
apremilast 20 mg napi 2x	0,45
tofacitinib 5 mg napi 2x	0,40
apremilast 30 mg napi 2x	0,39
apremilast 10 mg napi 2x	0,21
placebo	0,05

4.2.4. Szisztematikus összefoglaló

Összesen 34 randomizált kontrollált vizsgálat bizonyult alkalmasnak a szisztematikus összefoglalóba. A körömtünetekkel rendelkező psoriasisos betegek körében öt randomizált kontrollált vizsgálat elemezte a négy- és a kéthetente adott 80 mg ixekizumab hatásosságát (Dennehy et al., 2016; Genovese et al., 2018; Ghislain et al., 2017; van der Heijde et al., 2018; Imafuku et al., 2017; Mease et al., 2017; Merola et al., 2018; Nash et al., 2017), két randomizált kontrollált vizsgálat értékelte a 45/90 mg ustekinumab-, két vizsgálat a kéthetente adott 40 mg adalimumab- (Elewski et al., 2018) és további két vizsgálat a napi kétszer adott 30 mg apremilast (Rich et al., 2016) hatékonyságát. Ezenkívül a szisztematikus összefoglalónk egy randomizált kontrollált vizsgálatot tartalmazott a következő biológiai szerekkel: naponta kétszer adott 5 és 10 mg tofacitinib (Abe et al., 2017), hetente kétszer adott 50 mg etanercept, 8 hetente adott 100 mg

guselkumab (Orbai et al., 2018), 4 hetente adott 50 mg és 100 mg golimumab, 5 mg/kg infliximab (Rich et al., 2008), 90 mg és 180 mg risankizumab, és 150/300 mg secukinumab (Reich et al., 2019).

5. MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK

A mindennapi klinikai gyakorlatban a köröm vizsgálata sokszor feledésbe merül, a bőrgyógyászat perifériájára szorul, azonban fontos kihangsúlyozni, hogy a köröm egy különálló entitás. Az önállóság magyarázható a köröm anatómiai felépítésével, funkcionális működésével, immunrendszerével és a mikrobiom rendszerével. PhD kutatásom során célkitűzéseim között szerepelt összehasonlítani a psoriasisához társuló körömtünetek objektív és szubjektív súlyossági értékelését, valamint a középsúlyos, súlyos psoriasisához társuló körömtünetek esetében alkalmazott biológiai terápiák hatékonyságát hálózati metaanalízis modell segítségével.

A NAPSI pontrendszer és a körömelváltozások szubjektív megítélése között részleges korreláció igazolódott. Enyhe és súlyos körömtünetek esetén a körmökre adott szubjektív pontszám hasonló volt a körmökre adott objektív súlyossági pontszámmal. Mérsékelt súlyos körömtünetek esetén azonban a körmök szubjektív értékelésénél heterogenitás volt megfigyelhető.

Kutatásunk első részében a psoriasisához társuló körömelváltozások szubjektív megítélésének felmérését végeztük. A psoriasis gyakran érinti a körmöket, ami a körömtünettel rendelkező psoriasisos betegek különböző fokú funkcionális károsodásához vezet. Korábbi tudományos vizsgálatban igazolták, hogy a körömbetegség súlyossága korrelál a bőrtünetek súlyosságával (Long et al., 2021) és a funkcionális károsodással. A magasabb köröm psoriasis súlyossági pontszám (pl. NAPSI) jelentősebb életminőségi romlással (NPQ10) hozható összefüggésbe (Stewart et al., 2021). Valójában az NPQ10 esetén 10 kérdésből 8 foglalkozik a köröm psoriasis jelenléte által a páciens napi aktivitására gyakorolt hatásával, azonban az alkalmazott indexben csak 2 kérdés vizsgálja a köröm psoriasis és a beteg hangulatának (lelki világ, érzelmi állapot) összefüggését (Ortonne et al., 2010). A köröm azonban nemcsak funkcionálisan fontos az emberi szervezet számára, hanem jelentős esztétikai elemként is szolgál. Bár a köröm változásainak számos esztétikai következménye lehet, tudomásunk szerint tanulmányunk az első, amely szisztematikusan vizsgálja a körömbetegség esztétikai megítélését psoriasisban. Irodalmi adatok alapján a rutin bőrgyógyászati szakvizsgálaton a psoriasisához társuló ízületi elváltozások sokszor későn kerülnek felismerésre a bőrgyógyászok által. A köröm és az ízületi struktúrák szoros mikro anatómiai

kapcsolatukra való tekintettel a megjelenő psoriasisos körömtünetek alapján következtetni lehet a háttérben esetlegesen fennálló ízületi alkotóelemek gyulladására.

Eredményeink alapján a körömtünetek súlyossága (a NAPSI pontszám alapján) összességében jól korrelált a szubjektív pontszámokkal. Különösen az alacsony (0-2) és a magas (6-8) NAPSI értékű körmök kaptak viszonylag egyenletesen alacsony és magas szubjektív pontszámot. Ez nem meglepő, mivel ezek a körmök vagy nagyon csekély, vagy nagyon kiterjedt klinikai tüneteket mutatnak egységes érzelmeket kiváltva a megfigyelőkből. Másrészt a mérsékelt NAPSI pontszámú körmök esztétikai megítélése meglehetősen heterogén volt. Feltehetően ezek a különbségek a NAPSI inherens természetéből adódnak. A NAPSI egy objektív, validált pontozási rendszer köröm psoriasisban, azonban számos limitációja van. Aktan és munkatársai véleménye alapján köröm psoriasisban a körömágy jellemzőinek pontozása megbízhatóbb, mint a köröm mátrix jellemzőinek értékelése. Augustin és munkatársai javasolták a köröm psoriasis értékelési rendszer esetleges újra gondolását, tartalmazva a psoriasisban szenvedő betegek HRQoL paramétereit is (Augustin and Ogilvie, 2010). Ezenkívül a NAPSI pontrendszer hátránya közé sorolható, hogy egy adott kvadránsban a körömtünet jelenlétére ad pontszámot, azonban a körömtünet kiterjedésének mértékét (pl. százalékos érintettség) nem veszi figyelembe, így az kevésbé arányos a súlyossági pontszámmal. Példaként említve, a NAPSI szerint az egy kvadránsban észlelt pontozottág, vagy hajszálkavérzés és a kvadráns teljes disztrófiájával járó köröm egyenlő pontszámot eredményez. Nyilvánvalóan a körömn jelenlévő apró elszórt pontozottság és a kiterjedt köröm disztrófia esztétikai megítélése nem egyenlő. Tisztában vagyunk azzal, hogy az esztétikai megítélés egy több dimenziós folyamat, amely a válaszadó saját észlelési elemzéséből és a psoriasisos körömtünetekkel kapcsolatos esztétikai érzelmeiből tevődnek össze. Az esztétikai megítélés egyben tartalmazhat undort, csúfságot, szorongást, társadalmi zavart vagy egyéb szempontokat is. Az „esztétikai zavar” fogalmát azonban a kérdőívben nem definiáltuk a válaszadók számára, mivel azt egy numerikus skálán szeretnénk volna meghatározni. Eredményeink azt mutatják, hogy a közepsúlyos NAPSI pontszámú körmök esetén az objektív súlyosság nem tükrözi megbízhatóan a köröm psoriasis esztétikai következményeit.

A válaszadók életkora erős pozitív korrelációt mutatott a körömtünetek szubjektív értékelésével mind a psoriasisos, mind az átlag populációban. Eredményeink alapján nem egyértelmű, hogy ez általában a fiatalabb populációk optimistább nézetére utal, vagy egy

köröm-specifikus megállapítást tükröz. Az életkori sajátosságok mellett a nemeket tekintve, a nők magasabb pontszámmal illették a körmöket, mint a férfiak, bár a különbség nem volt szignifikáns. Ortonne és Klaassen eredményei alapján köröm psoriasisban az életminőségi pontszámokat szignifikánsan befolyásolja a nem; a nők NPQ10 pontszáma magasabb, mint a férfiak által adott pontszám (Klaassen et al., 2014b; Ortonne et al., 2010).

Érdekes módon a válaszadók körében a psoriasis-, a súlyos psoriasis-, vagy a köröm psoriasis jelenlétének nem volt jelentős hatása a köröm esztétikai megítélésében. Sőt az egészségügyi ismeret megléte (orvostanhallgatók körében) sem volt jelentős hatással a körömtünetek esztétikai megítélésében.

Annak ellenére, hogy jelentős előrelépés történt a psoriasisos bőrtünetek kezelésében, a körömtünetek a mai napig terápia kihívást jelentenek az orvosok számára a klinikai gyakorlatban. A kezelés meghatározásakor figyelembe kell venni, hogy a körömtünetek önmagukban, vagy szisztémás kezelést indokló bőr- vagy ízületi tünetekhez társultan jelentkeznek-e, hány körmöt érintenek, illetve mátrix és/vagy körömágy rendellenességei fedezhetőek-e fel.

Bár számos szisztematikus áttekintés és metaanalízis érhető el a biológiai terápia hatékonyságával kapcsolatban, a közepesen súlyos és súlyos psoriasisban szenvedő betegek esetében nincs olyan hálózati metaanalízis, amely értékelné a psoriasisához társuló körömtünetek esetén alkalmazott új anti-psoriaticus biológiai terápia hatékonyságát. A köröm psoriasis kezelési ajánlásaira vonatkozóan szisztematikus áttekintést adott ki de Vries 2013-ban (de Vries et al., 2013), valamint Cassel (Cassel and Kavanaugh, 2006) és Armstrong (Armstrong et al., 2014b) is tett ajánlásokat a köröm psoriasis terápiáját illetően. Ezen áttekintések idején azonban számos jelenleg használt psoriasis ellenes terápia nem volt elérhető, ezáltal az egymással összevetett hatékonyságukat sem elemezték. Az általunk készített hálózati metaanalízis célul tűzte ki a 2019-ig regisztrált biológiai terápia (TNF gátló, IL-17 gátló, IL-12/23 gátló és IL-23 gátló) és az új psoriasis ellenes kis molekulájú terápia szerek (PDE4-gátló és JAK 1/3-gátló) értékelését és összehasonlítását köröm psoriasisban, illetve azt, hogy melyik terápia ágens választása javasolt elsőként a kezelésben. Az általunk összeállított szisztematikus áttekintés 34 randomizált kontrollált vizsgálatot tartalmazott (9383 köröm psoriasisos beteg), azonban a hálózati metaanalízisbe csak 17 randomizált kontrollált vizsgálat volt bevonható (6053

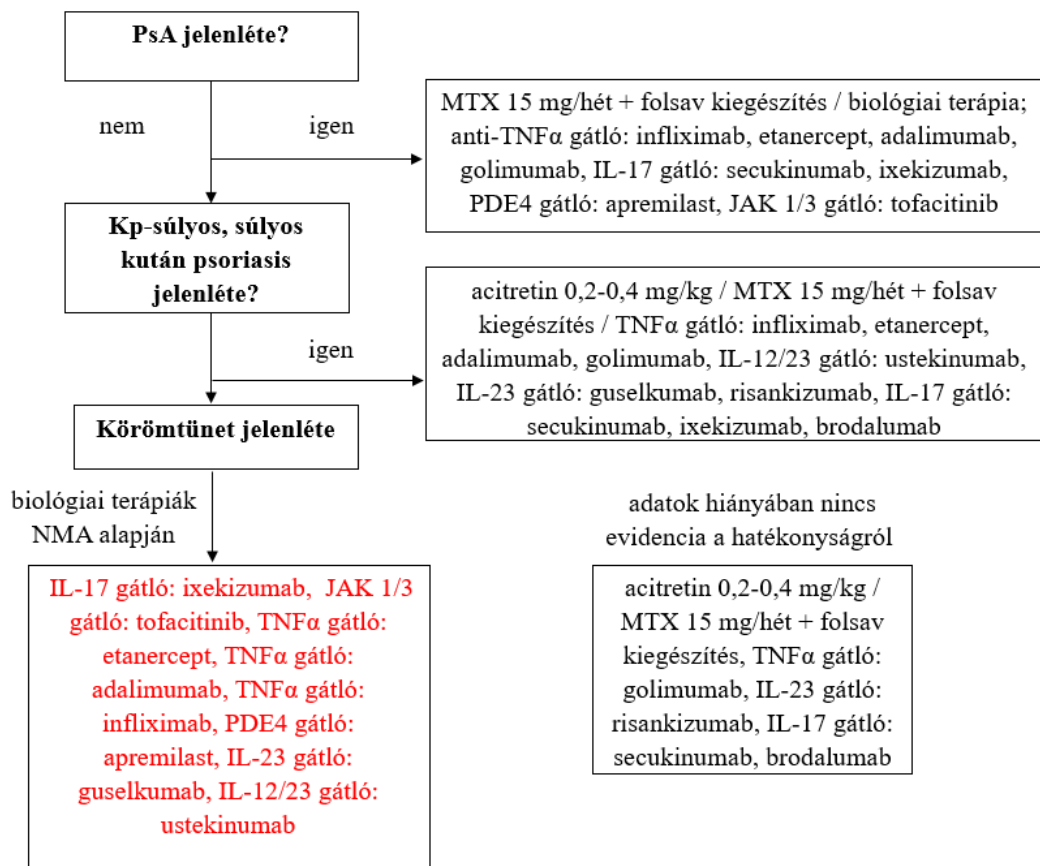
köröm psoriasisos beteg). A maradék 17 randomizált kontrollált vizsgálat kizárása többnyire a statisztikai értékeléshez szükséges hiányzó adatok miatt történt.

Hálózati metaanalízis vizsgálatunkba olyan randomizált kontrollált vizsgálatok publikációit vontuk be, melyekben a psoriasisos körömtünetek súlyosságának változását objektív paraméterekkel (NAPSI meghatározással) követték. A beválasztott terápiás szerek rövid távú (10-16 hét) hatékonyságát a körömtünetek NAPSI százalékos javulása és a legalább 50%-os javulást (NAPSI50) elérő betegek aránya alapján analizáltuk. Nem meglepő módon az összes terápiás ágens hatékonyabbnak bizonyult a placebonál. A NAPSI százalékos javulását tekintve elsőként végzett az IL-17 gátló ixekizumab (4 hetente és 2 hetente adott 80mg), második helyen pedig a 75 mg ixekizumab. Meglepő módon az IL-12/23 gátló ustekinumab a placebo megelőzve az utolsó előtti helyen szerepelt a rangsorban. Érdekes eredményt kaptunk az IL-23 gátló guselkumab terápiát illetően, ugyanis hatékonyság szempontjából rosszabbul teljesített, mint a TNF α -gátló adalimumab. Egy korábbi randomizált kontrollált vizsgálatban, melyben a kután psoriasisos bőrtünetek kezelésében alkalmazott biológiai terápiák hatékonyságát mérték össze, a guselkumab terápia jobbnak bizonyult az adalimumab terápiánál (a 16. héten mért IGA és PASI90 értékelési szempontok alapján). Mindezek alapján nem dönthető el, mi állhat az eredmények hátterében. Egy részről magyarázható a randomizált klinikai vizsgálatok felépítéséből adódó metodikai módszerekkel (pl. elsődleges végpontok idejének meghatározása). Más részről összefügghet azzal, hogy négy évvel ezelőtt kevesebb információ állt rendelkezésünkre, így a még le nem zárult klinikai vizsgálatok adatait nem tudtuk bevonni a hálózati metaanalízisbe. A meglepő eredmény adódhat a köröm sajátos anatómiai – molekuláris – immunológiai rendszeréből is. Az eredmények hátterében álló okok tisztázása céljából célszerű lenne a jövőben létrehozni egy szövettani mintákon végzett kutatást (pl. citokin profil vizsgálat), ami azonban nehezen kivitelezhető, mivel a körömből történő mintavétel elvégzése nehezebb, mint bőrből. A páciens számára fájdalommal jár és az okozott trauma miatt a körömnövekedést a későbbiekben negatív irányban befolyásolhatja.

A további eredményeket értékelve, a NAPSI50 hálózatban az etanercept (heti egyszer adott 50 mg és heti kétszer adott 50 mg) végzett az első és a második helyen, a 2 hetente adott 40 mg adalimumab pedig a harmadik helyen, azonban hangsúlyozni kell, hogy ebben a hálózatban csak etanercept, adalimumab, tofacitinib és apremilast szerepelt – IL-

17, IL-12/23, IL-23 gátlót tartalmazó randomizált kontrollált vizsgálat nem volt (12. ábra).

Mivel a köröm psoriasis (különösen a köröm mátrix érintettség) szoros mikro anatómiai korrelációt mutat az ízületi psoriasisal, feltételezhetjük, hogy a psoriasisban alkalmazott biológiai terápiák hasonló módon hatnak a psoriasisos körömtünetekre és az ízületi psoriasisra. Egy aktuális metaanalízis eredménye szerint az IL-17 gátló secukinumab hatékonyabbnak bizonyult az IL-12/23 gátló ustekinumabnál az ACR20 és az ACR50 értékelési szempontok alapján, azonban a kután tünetek javulásában – kután tünetek súlyossági változását mérő PASI75 szerint – az ustekinumab bizonyult jobbnak. Egy közelmúltbeli metaanalízisben Sawyer és munkatársai azt találták, hogy a psoriasisos bőrtünetek kezelésében a brodalumab, ixekizumab, guselkumab, és a risankizumab teljesített a legnagyobb hatásfokkal (Sawyer et al., 2019). Az előbb részletezett eredmények, illetve a korábbi adalimumab vs. guselkumab randomizált kontrollált vizsgálatban a körömtünetek és a bőrtünetek esetében megjelenő ellentétes hatásmód alapján felmerül, hogy a köröm psoriasis és a kután psoriasis patogenezisének hátterében eltérő mechanizmusok állhatnak.



12. ábra: Terápiás ajánlás közepsúlyos és súlyos psoriasisához társuló körömtünetek esetén hálózati metaanalízis alapján. Ízületi psoriasis, közepsúlyos-súlyos plakkok psoriasis és a közepsúlyos-súlyos plakkos psoriasisához társuló köröm psoriasisban elérhető terápiás lehetőségek összefoglalója észlelhető az alábbi táblázatban. Az bal alsó box-ban a hálózati metaanalízisben szereplő ágensek felsorolása látható. A biológiai terápiák hatékonysága, illetve a terápiák közötti sorrend felállítása, az irodalomban elérhető kevés mennyiségű adat miatt nem megítélhető. A jobb alsó box-ban feltüntetett szisztémás szerek és biológiai terápiák hatékonyságáról nem megfelelő mennyiségű adat miatt evidencia nem áll rendelkezésünkre.

Eredményeinket alátámasztja egy 2021-ben Reich és munkatársai által létrehozott hálózati metaanalízis. A tanulmányban közepsúlyos-súlyos psoriasisához társuló körömtünetek kezelésében alkalmazott biológiai terápiák (ixekizumab, brodalumab, adalimumab, guselkumab, ustekinumab és infliximab) hatékonyságát vizsgálták több objektív pontozási rendszert alapul véve (NAPSI, mNAPSI) kiindulástól a 24-26 hétig. Az analizált terápiás ágensek közül a körömtünetekben elért javulást illetően a SUCRA alapján az ixekizumab végzett az első helyen ([SUCRA] ixekizumab; 97%, brodalumab; 79%, adalimumab; 62%, guselkumab; 58%, ustekinumab; 37%, infliximab; 17%)

(Elewski et al., 2022). Továbbá eredményeinket megerősíti egy másik 2021-ben publikált hálózatos metaanalízis, melyben a köröm psoriasisban alkalmazott biológiai terápiák, illetve kis molekulájú gátló szerek hatékonyságát vizsgálták. A NAPSI 100% javulás alapján kiindulástól a 10-16. és a 24-26. hétre a legjobb eredménnyel az IL-17 gátló ixekizumab és a JAK 1/3 gátló tofacitinib végzett (Huang et al., 2021).

A kutatás limitációjaként fontos megemlíteni a vizsgálatokban meghatározott elsődleges és másodlagos végpontokat, ami a kiindulástól számítva – vizsgálatunk kapcsán a 10-16. hétre – egyéb hasonló jellegű vizsgálatban 16-24. hétre, elvéve a 32. és 60. hétre esik. A terápiás ágensek valódi hatékonyságát és egymással való összehasonlításukat hosszútávon kiindulástól számítva a 60. hétre lenne javasolt meghatározni. Papp és munkatársai randomizált kontrollált vizsgálatban az IL-17 gátló ixekizumab hatékonyságát vizsgálták 5 éven keresztül közép- és súlyos kután psoriasisban. A psoriasishoz társuló körömtünettel rendelkező ixekizumab terápiában részesülő betegpopulációban a NAPSI pontrendszert alapul véve, az 5 éves végpontnál a betegek 73%-nál érték el komplett körömtünet remissziót (Papp et al., 2021). Habár nem a legmagasabb evidenciaszinttel, de a fenti kutatás eredménye megerősíti az ixekizumab hosszútávú hatékonyságát köröm psoriasisban.

Kiemelendő, hogy az általunk készített metaanalízis óta számos új publikáció, randomizált kontrollált vizsgálat jelent meg, melyek újabb terápiás ágenseket tartalmaznak, valamint az egyes intervenciós szerek hatékonyságáról hosszabb távú eredményről (kiindulástól akár az 52. hétig) számolnak be. 2021-ben Reich K és munkatársai által publikált randomizált kontrollált vizsgálatban 2,5 éves eredményről közölnek információt secukinumab alkalmazása esetén NAPSI mérce alapján (Bardazzi et al., 2019; Reich et al., 2021). A secukinumab hatékonyságát ismertették egy másik randomizált kontrollált vizsgálatban is, melyben 2 évig monitorozták a terápiában részesülő betegeket, és a körömtünetek javulását mNAPSI változása alapján tüntették fel a kiindulástól a 16. hétre, majd a 104. hétre (Nash et al., 2022).

A hálózati metaanalízis vizsgálatunkba nem sikerült bevonni az IL-23 gátló risankizumabot, azonban kihangsúlyozandó, hogy azóta újabb eredményeket publikáltak a biológiai ágens hatékonyságáról psoriasisban társuló ízületi tünetek és körömtünetek esetén (Megna et al., 2022). Mindehhez hozzáfűzve az újonnan bevezetett készítmények és a frissen közölt adatok ismerete újabb hálózati metaanalízis alkotására inspirál.

A 2015-ös National Psoriasis Foundation ajánlása alapján az ustekinumab, az adalimumab, az etanercept és az infliximab terápia alkalmazandó köröm psoriasisban, azonban újabb biológiai terápiák jelentek meg a klinikumban, melyekkel ígéretes eredmények igazolódtak a köröm psoriasis kezelésében. Az eredményeink információt nyújthatnak azon középsúlyos, súlyos körömtünettel rendelkező psoriasisos betegek számára, akik biológiai terápia megkezdése előtt állnak.

Vizsgálatunk eredményei alapján elmondható, hogy középsúlyos – súlyos psoriasisához társuló körömtünetek rövid távú kezelésében a biológiai terápiák közül az IL-17 gátló ixekizumab a leghatékonyabb szer. Meglepő módon az IL-12/23 gátló ustekinumab és az IL-23 gátló guselkumab, bár a kután tünetek súlyosságának csökkentésében kiválóan teljesítenek, a körömtünetek kezelésében kevésbé hatékonyak. Mind ezek alapján középsúlyos – súlyos bőrtünetekkel járó psoriasis esetén, amennyiben az egyidejűleg fennálló körömtünetek kezelése is hangsúlyos szempont, elsősorban IL-17 gátlók és TNF inhibitorok alkalmazása javasolt. A psoriasisához társuló körömtünetek kezelésében jó eredményt ért el a JAK 1/3 gátló tofacitinib, azonban az intervenció szert nem hozták forgalomba, mivel a kután tünetek kezelésében kevésbé volt hatásos. Mivel nem állt rendelkezésünkre megfelelő mennyiségű adat, vizsgálatunk nem terjedt ki a pikkelysömör kezelésében alkalmazott klasszikus anti-psoriaticus szerekre (MTX, acitretin, cyclosporin).

Összegzésként elmondható, hogy a psoriasisához társuló körömtünetek felismerése, menedzselése és terápiás ellátása kapcsán holisztikus szemléletmód elsajátítására lenne szükség a bőrgyógyászatban. Nem elég önállóan a körömtünetet értékelni, hanem a háttérben esetlegesen fennálló szervi eltéréseket, illetve a beteg pszichéjét és a betegségből fakadó lelki nehézségeket is egyaránt értékelni kell.

6. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Psoriasisához társuló körömtünetek esetén alkalmazott objektív NAPSI pontrendszer és a körömváltozások szubjektív megítélése között részleges korreláció igazolódott. Enyhe és súlyos körömtünetek esetén a körmökre adott szubjektív pontszám hasonló volt a körmökre adott objektív súlyossági pontszámmal. Mérsékelt súlyos körmök esetén azonban a körmök szubjektív értékelésénél heterogenitás volt megfigyelhető.

2. A hálózatos metaanalízis eredményeket értékelve, meghatároztuk, hogy középsúlyos – súlyos plakkos psoriasisához társuló körömtünetek rövid távú kezelésében a biológiai terápiák közül az IL-17 gátló ixekizumabnak van a legnagyobb valószínűsége arra, hogy a leghatékonyabb szer. Középsúlyos-súlyos bőrtünetekkel járó psoriasis esetén, amennyiben az egyidejűleg fennálló körömtünetek kezelése is hangsúlyos szempont, elsősorban IL-17 gátlók és TNF inhibitorok alkalmazása javasolt.

7. IRODALOMJEGYZÉK

1. Abe, M., Nishigori, C., Torii, H., Ihn, H., Ito, K., Nagaoka, M., Isogawa, N., Kawaguchi, I., Tomochika, Y., Kobayashi, M., et al. (2017). Tofacitinib for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in Japanese patients: Subgroup analyses from a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *J. Dermatol.* *44*, 1228–1237.
2. Akdis, M., Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R.A., Cramer, R., Duan, S., Eiwegger, T., Eljaszewicz, A., Ferstl, R., et al. (2016). Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* *138*, 984–1010.
3. Aktan, Ş., Ilknur, T., Akin, Ç., and Özkan, Ş. (2007). Interobserver reliability of the Nail Psoriasis Severity Index. *Clin. Exp. Dermatol.* *32*, 141–144.
4. Ali Elwan, Y.H., Azim, A.A., Starace, M., and Elhafiz, H.S.A. (2021). Nd:YAG Laser in the Treatment of Nail Psoriasis: Clinical and Dermoscopic Assessment. *Dermatol. Pract. Concept.* *11*.
5. Armstrong, A.W., Armstrong, E.J., Fuller, E.N., Sockolov, M.E., and Voyles, S.V. (2011). Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br. J. Dermatol.* *165*, 1162–1168.
6. Armstrong, A.W., Harskamp, C.T., Dhillon, J.S., and Armstrong, E.J. (2014a). Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* *170*, 304–314.
7. Armstrong, A.W., Tuong, W., Love, T.J., Carneiro, S., Grynszpan, R., Lee, S.S., and Kavanaugh, A. (2014b). Treatments for nail psoriasis: a systematic review by the GRAPPA Nail Psoriasis Work Group. *J. Rheumatol.* *41*, 2306–2314.
8. Arora, S., Paul, D., Kumar, R., Bhatnagar, A., Arora, G., Mech, S., and Suhag, D.K. (2022). Study of Nail Psoriasis and Dermoscopic Correlation with Dermoscopic and Modified Dermoscopic Nail Psoriasis Severity Indexes (dNAPSI and dmNAPSI). *Dermatol. Pract. Concept.* *12*.
9. Augustin, M., and Ogilvie, A. (2010). Methods of outcomes measurement in nail psoriasis. *Dermatology* *221*, 23–28.
10. Augustin, M., Reich, K., Blome, C., Schäfer, I., Laass, A., and Radtke, M.A. (2010). Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br. J. Dermatol.* *163*, 580–585.
11. Augustin, M., Blome, C., Costanzo, A., Dauden, E., Ferrandiz, C., Girolomoni, G., Gniadecki, R., Iversen, L., Menter, A., Michaelis-Wittern, K., et al. (2014). Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA): development and validation of a tool for assessment of nail psoriasis outcomes. *Br. J. Dermatol.* *170*, 591–598.
12. Baran, R. (2010). The burden of nail psoriasis: An introduction. *Dermatology* *221*, 1–5.
13. Baran, R.L. (2004). A nail psoriasis severity index. *Br. J. Dermatol.* *150*, 568–569.
14. Bardazzi, F., Starace, M., Bruni, F., Magnano, M., Piraccini, B.M., and

- Alessandrini, A. (2019). Nail Psoriasis: An Updated Review and Expert Opinion on Available Treatments, Including Biologics. *Acta Derm. Venereol.* 99, 516–523.
15. Barrea, L., Nappi, F., Di Somma, C., Savanelli, M.C., Falco, A., Balato, A., Balato, N., and Savastano, S. (2016). Environmental Risk Factors in Psoriasis: The Point of View of the Nutritionist. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 13.
 16. Bata-Csörgő, Z., and Széll, M. (2012). The psoriatic keratinocytes. *Expert Rev. Dermatol.* 7, 473–481.
 17. Bergboer, J.G.M., Tjabringa, G.S., Kamsteeg, M., van Vlijmen-Willems, I.M.J.J., Rodijk-Olthuis, D., Jansen, P.A.M., Thuret, J.-Y., Narita, M., Ishida-Yamamoto, A., Zeeuwen, P.L.J.M., et al. (2011). Psoriasis Risk Genes of the Late Cornified Envelope-3 Group Are Distinctly Expressed Compared with Genes of Other LCE Groups. *Am. J. Pathol.* 178, 1470–1477.
 18. Bergboer, J.G.M., Zeeuwen, P.L.J.M., and Schalkwijk, J. (2012). Genetics of Psoriasis: Evidence for Epistatic Interaction between Skin Barrier Abnormalities and Immune Deviation. *J. Invest. Dermatol.* 132, 2320–2331.
 19. De Berker, D. (2013). Nail anatomy. *Clin. Dermatol.* 31, 509–515.
 20. Blauvelt, A., Papp, K.A., Griffiths, C.E.M., Randazzo, B., Wasfi, Y., Shen, Y.K., Li, S., and Kimball, A.B. (2017). Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 76, 405–417.
 21. Boehncke, W.H., and Schön, M.P. (2015). Psoriasis. *Lancet* 386, 983–994.
 22. Boehncke, W.H., Boehncke, S., and Schön, M.P. (2010). Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ* 340, 200.
 23. Cabrera, S., Chinniah, N., Lock, N., Cains, G.D., and Woods, J. (2015). Inter-observer reliability of the PASI in a clinical setting. *Australas. J. Dermatol.* 56, 100–102.
 24. Cai, Y., Fleming, C., and Yan, J. (2012). New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell. Mol. Immunol.* 2012 94 9, 302–309.
 25. Cassell, S., and Kavanaugh, A.F. (2006). Therapies for psoriatic nail disease. A systematic review. *J. Rheumatol.* 33, 1452–1456.
 26. Chandra, A., Ray, A., Senapati, S., and Chatterjee, R. (2015). Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol. Immunol.* 64, 313–323.
 27. Chauhan, A., Singal, A., Grover, C., and Sharma, S. (2020). Dermoscopic Features of Nail Psoriasis: An Observational, Analytical Study. *Ski. Appendage Disord.* 6.
 28. Chelidze, K., and Lipner, S.R. (2018). Nail changes in alopecia areata: an update and review. *Int. J. Dermatol.* 57, 776–783.
 29. Choudhary, P., Mehta, R.D., Ghiya, B.C., and Sharma, D. (2021). Treatment of nail psoriasis with intramatrix methotrexate: An uncontrolled prospective study of 20 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 84, 526–528.

30. Cui, R., Zhang, H., Chen, M., Wang, Q., Tong, Q., Chen, Z., Yan, K.X., Ding, Y.F., and Dai, S.M. (2022). Unequal relevance between different subtypes of fingernail psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin. Rheumatol.*
31. Daniel, C.R., Tosti, A., Iorizzo, M., and Piraccini, B.M. (2005). The disappearing nail bed: a possible outcome of onycholysis. *Cutis* 76, 325–327.
32. Dennehy, E., Zhang, L., Amato, D., Goldblum, O., and Rich, P. (2016). Ixekizumab Is Effective in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Significant Nail Involvement: Results From UNCOVER 3 - JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology. *J. Drugs Dermatology* 15.
33. Dorschner, R.A., Lopez-Garcia, B., Massie, J., Kim, C., and Gallo, R.L. (2004). Innate immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides. *J. Am. Acad. Dermatol.* 50, 343–348.
34. Dotz, W.I., Lieber, C.D., and Vogt, P.J. (1985). Leukonychia Punctata and Pitted Nails in Alopecia Areata. *Arch. Dermatol.* 121, 1452–1454.
35. Duarte, A.A., Carneiro, G.P., Murari, C.M., and de Jesus, L.C.B. (2019). Nail psoriasis treated with intralesional methotrexate infiltration. *An. Bras. Dermatol.* 94, 491–492.
36. Edwards, F., and De Berker, D. (2009). Nail psoriasis: clinical presentation and best practice recommendations. *Drugs* 69, 2351–2361.
37. Elewski, B.E., Okun, M.M., Papp, K., Baker, C.S., Crowley, J.J., Guillet, G., Sundaram, M., Poulin, Y., Gu, Y., Geng, Z., et al. (2018). Adalimumab for nail psoriasis: Efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 78, 90-99.e1.
38. Elewski, B.E., Blauvelt, A., Gallo, G., Wolf, E., McKean-Matthews, M., Burge, R., Merola, J.F., Gottlieb, A.B., and Guenther, L.C. (2022). Simultaneous Nail and Skin Clearance in Ixekizumab Head-to-Head Trials for Moderate-to-Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 12, 911–920.
39. Elliott, A., Pendleton, A., Wright, G., and Rooney, M. (2021). The relationship between the nail and systemic enthesitis in psoriatic arthritis. *Rheumatol. Adv. Pract.* 5.
40. Farber, E.M., and Nall, L. (1992). Nail psoriasis. *Cutis* 50, 174–178.
41. Farber, E.M., and Nall, L. (1994). Psoriasis and alcoholism. *Cutis* 53, 1–7.
42. Farias, D.C. de, Tosti, A., Chiacchio, N. Di, and Hirata, S.H. (2010). Aspectos dermatoscópicos na psoríase ungueal. *An. Bras. Dermatol.* 85, 101–103.
43. Foley, P., Gordon, K., Griffiths, C.E.M., Wasfi, Y., Randazzo, B., Song, M., Li, S., Shen, Y.K., and Blauvelt, A. (2018). Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatology* 154, 676–683.
44. Genovese, M.C., Combe, B., Kremer, J.M., Tsai, T.F., Behrens, F., Adams, D.H., Lee, C., Kerr, L., and Nash, P. (2018). Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2. *Rheumatology* 57, 2001–2011.
45. Ghislain, P., Conrad, C., Dutronc, Y., Henneges, C., Calderon, D., Vincent, M., Ghys, L., Gruijter, J. de, and Kerkhof, P. van de (2017). Comparison of

ixekizumab and ustekinumab efficacy in the treatment of nail lesions of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week data from a phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol* 69.

46. Ghoreschi, K., Balato, A., Enerbäck, C., and Sabat, R. (2021). Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet (London, England)* 397, 754–766.
47. Goldminz, A.M., Au, S.C., Kim, N., Gottlieb, A.B., and Lizzul, P.F. (2013). NF- κ B: an essential transcription factor in psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 69, 89–94.
48. Gottlieb, A.B., and Dann, F. (2009). Comorbidities in patients with psoriasis. *Am. J. Med.* 122.
49. Griffiths, C.E.M., Armstrong, A.W., Gudjonsson, J.E., and Barker, J.N.W.N. (2021). Psoriasis. *Lancet (London, England)* 397, 1301–1315.
50. Grover, C., and Daulatabad, D. (2022). Topical Tretinoin in the Treatment of Nail Psoriasis. *Indian Dermatol. Online J.* 13, 126–127.
51. Gueissaz, F., Borradori, L., and Dubertret, L. (1992). Nail psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 119, 57–63.
52. Haderler, E., Mosca, M., Hong, J., Brownstone, N., Bhutani, T., and Liao, W. (2021). Nail Psoriasis: A Review of Effective Therapies and Recommendations for Management. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 11, 799–831.
53. van der Heijde, D., Gladman, D.D., Kishimoto, M., Okada, M., Rathmann, S.S., Moriarty, S.R., Shuler, C.L., Carlier, H., Benichou, O., and Mease, P.J. (2018). Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J. Rheumatol.* 45, 367–377.
54. Helmdach, M., Thielitz, A., Röpke, E.M., and Gollnick, H. (2000). Age and sex variation in lipid composition of human fingernail plates. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 13, 111–119.
55. Hsieh, K.Y., Chen, H.Y., Kim, S.C., Tsai, Y.J., Chiu, H.Y., and Chen, G.Y. (2022). A mask R-CNN based automatic assessment system for nail psoriasis severity. *Comput. Biol. Med.* 143.
56. Huang, I.H., Wu, P.C., Yang, T.H., Li, H., Huang, Y.T., Cheng, Y.C., Kuo, P.H., Lee, Y.H., Huang, Y.C., and Tu, Y.K. (2021). Small molecule inhibitors and biologics in treating nail psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 85, 135–143.
57. Igarashi, A., Kato, T., Kato, M., Song, M., and Nakagawa, H. (2012). Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J. Dermatol.* 39, 242–252.
58. Imafuku, S., Torisu-Itakura, H., Nishikawa, A., Zhao, F., and Cameron, G.S. (2017). Efficacy and safety of ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Subgroup analysis of a placebo-controlled, phase 3 study (UNCOVER-1). *J. Dermatol.* 44, 1285–1290.
59. Ito, T., Ito, N., Saathoff, M., Stampachiachiere, B., Bettermann, A., Bulfone-Paus, S., Takigawa, M., Nickoloff, B.J., and Paus, R. (2005). Immunology of the human nail apparatus: the nail matrix is a site of relative immune privilege. *J.*

Invest. Dermatol. 125, 1139–1148.

60. Ji, C., Wang, H., Bao, C., Zhang, L., Ruan, S., Zhang, J., Gong, T., and Cheng, B. (2021). Challenge of Nail Psoriasis: An Update Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 61, 377–402.
61. Jiaravuthisan, M.M., Sasseville, D., Vender, R.B., Murphy, F., and Muhn, C.Y. (2007). Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 57, 1–27.
62. Kaeley, G.S., Eder, L., Aydin, S.Z., Rich, P., and Bakewell, C.J. (2021). Nail Psoriasis: Diagnosis, Assessment, Treatment Options, and Unmet Clinical Needs. *J. Rheumatol.* 48, 1208–1220.
63. Kartal, S.P., Canpolat, F., Gonul, M., Ergin, C., and Gencturk, Z. (2018). Long-Pulsed Nd: YAG Laser Treatment for Nail Psoriasis. *Dermatol. Surg.* 44, 227–233.
64. Kassir, M., Kircik, L., Weinberg, J., Fatima, F., Yamauchi, P., Lotti, T., Wollina, U., Grabbe, S., and Goldust, M. (2022). Treatment of Nail Psoriasis. *J. Drugs Dermatol.* 21, 146–150.
65. Kaur, I., Saraswat, A., and Kumar, B. (2001). Nail changes in psoriasis: a study of 167 patients. *Int. J. Dermatol.* 40, 601–603.
66. Kavaliauskiene, S., Povilionyte, R., Jakubovskiene, J., Jasaitiene, D., Valiukeviciene, S., Petrauskiene, R., Zarankiene, R.P., Skrodeniene, E., and Vitkauskiene, A. (2010). [Relationships between the incidence of onychomycosis and nail psoriasis]. *Med.* 46, 180–184.
67. Kavanaugh, A., McInnes, I., Mease, P., Krueger, G.G., Gladman, D., Gomez-Reino, J., Papp, K., Zrubek, J., Mudivarthy, S., Mack, M., et al. (2009). Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 60, 976–986.
68. van de Kerkhof, P., Guenther, L., Gottlieb, A.B., Sebastian, M., Wu, J.J., Foley, P., Morita, A., Goldblum, O., Zhang, L., Erickson, J., et al. (2017). Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 31, 477–482.
69. Klaassen, K.M.G., Van De Kerkhof, P.C.M., and Pasch, M.C. (2013). Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br. J. Dermatol.* 169, 314–319.
70. Klaassen, K.M.G., Van De Kerkhof, P.C.M., Bastiaens, M.T., Plusjé, L.G.J.M., Baran, R.L., and Pasch, M.C. (2014a). Scoring nail psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70, 1061–1066.
71. Klaassen, K.M.G., Van De Kerkhof, P.C.M., and Pasch, M.C. (2014b). Nail Psoriasis, the unknown burden of disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 28, 1690–1695.
72. Krajewska-Włodarczyk, M., Owczarczyk-Saczonek, A., Placek, W., Wojtkiewicz, M., Wiktorowicz, A., and Wojtkiewicz, J. (2019). Distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy in patients with nail psoriasis. *Sci. Rep.* 9.

73. Kranz, D., Nadarevic, L., and Erdfelder, E. (2019). Bald and Bad? *Exp. Psychol.* *66*, 331–345.
74. Krönauer, C., Gfesser, M., Ring, J., and Abeck, D. (2001). Transonychia water loss in healthy and diseased nails. *Acta Derm. Venereol.* *81*, 175–177.
75. Kushwaha, A.S., Repka, M.A., and Narasimha Murthy, S. (2017). A Novel Apremilast Nail Lacquer Formulation for the Treatment of Nail Psoriasis. *AAPS PharmSciTech* *18*, 2949–2956.
76. Lai, T.L., Pang, H.T., Cheuk, Y.Y., and Yip, M.L. (2016). Psoriatic nail involvement and its relationship with distal interphalangeal joint disease. *Clin. Rheumatol.* *35*, 2031–2037.
77. Langley, R.G., and Daudén, E. (2010). Treatment and management of psoriasis with nail involvement: a focus on biologic therapy. *Dermatology* *221 Suppl 1*, 29–42.
78. Leonardi, C., Matheson, R., Zachariae, C., Cameron, G., Li, L., Edson-Heredia, E., Braun, D., and Banerjee, S. (2012). Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.* *366*, 1190–1199.
79. Liberati, A., Altman, D.G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P.C., Ioannidis, J.P.A., Clarke, M., Devereaux, P.J., Kleijnen, J., and Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* *62*, e1–e34.
80. Long, F.Y., Zhang, Z.Q., He, F., Tu, J., Yin, Z., Xia, J.P., Lu, Y., and Yin, Z.Q. (2021). Dermoscopic features of nail psoriasis: Positive correlation with the severity of psoriasis. *J. Dermatol.* *48*, 894–901.
81. Loos, A.M., Liu, S., Segel, C., Ollendorf, D.A., Pearson, S.D., and Linder, J.A. (2018). Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* *79*, 135-144.e7.
82. McGonagle, D., Tan, A.L., and Benjamin, M. (2009). The nail as a musculoskeletal appendage--implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology* *218*, 97–102.
83. Mease, P., Kishimoto, M., Okada, M., Lee, C., Moriarty, S., Mou, J., Lin, C.-Y., Carlier, H., Shuler, C., and Gladman, D. (2017). 52-Week efficacy and safety results from SPIRIT-P1: a phase 3 study of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* *44*, 925.
84. Megna, M., Tommasino, N., Potestio, L., Battista, T., Ruggiero, A., Noto, M., Fabbrocini, G., and Genco, L. (2022). Real-world practice indirect comparison between guselkumab, risankizumab, and tildrakizumab: results from an Italian 28-week retrospective study. *J. Dermatolog. Treat.* 1–8.
85. Merola, J.F., Elewski, B., Tatulych, S., Lan, S., Tallman, A., and Kaur, M. (2017). Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* *77*, 79-87.e1.
86. Merola, J.F., Rich, P., Dutz, J.P., Adams, D., Kerr, L., and Kristensen, L.E. (2018). THU0313 Ixekizumab improves nail and skin lesions through 52 weeks

in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors. 374.2-375.

87. Moreno-Romero, J.A., and Grimalt, R. (2018). Nail Pitting in Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 379, e39.
88. Nantel-Battista, M., Richer, V., Marcil, I., and Benohanian, A. (2014). Treatment of nail psoriasis with intralesional triamcinolone acetonide using a needle-free jet injector: a prospective trial. *J. Cutan. Med. Surg.* 18, 38–42.
89. Nash, P., Kirkham, B., Okada, M., Rahman, P., Combe, B., Burmester, G.R., Adams, D.H., Kerr, L., Lee, C., Shuler, C.L., et al. (2017). Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 389, 2317–2327.
90. Nash, P., Mease, P.J., Kirkham, B., Singhal, A., Quebe-Fehling, E., Pricop, L., and Gaillez, C. (2022). Secukinumab provides sustained improvement in nail psoriasis, signs and symptoms of psoriatic arthritis and low rate of radiographic progression in patients with concomitant nail involvement: 2-year results from the Phase III FUTURE 5 study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 40.
91. O’Grady, C., and Tobin, A.M. (2021). Psoriatic Nails; Severe Dystrophy and Hyperkeratosis. *J. Clin. Rheumatol.* 27, e121.
92. Ohtsuki, M., Kubo, H., Morishima, H., Goto, R., Zheng, R., and Nakagawa, H. (2018). Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Dermatol.* 45, 1053–1062.
93. de Oliveira, M. de F.S.P., Rocha, B. de O., and Duarte, G.V. (2015). Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An. Bras. Dermatol.* 90, 09–20.
94. Orbai, A., Chakravarty, S., You, Y., Kafka, S., Karyekar, C., and Merola, J. (2018). Efficacy of guselkumab in psoriasis patients with self-reported psoriatic arthritis with involvement of the scalp, nails, hands, and feet: a pooled analysis from 2 pivotal phase 3 psoriasis studies. *Arthritis Rheumatol.* 70, 2852-2854.
95. Ortonne, J.P., Baran, R., Corvest, M., Schmitt, C., Voisard, J.J., and Taieb, C. (2010). Development and validation of nail psoriasis quality of life scale (NPQ10). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 24, 22–27.
96. Ortonne, J.P., Paul, C., Berardesca, E., Marino, V., Gallo, G., Brault, Y., and Germain, J.M. (2013). A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 168, 1080–1087.
97. Papp, K., Reich, K., Leonardi, C.L., Kircik, L., Chimenti, S., Langley, R.G.B., Hu, C.C., Stevens, R.M., Day, R.M., Gordon, K.B., et al. (2015a). 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.* 73, 37–49.
98. Papp, K.A., Menter, M.A., Abe, M., Elewski, B., Feldman, S.R., Gottlieb, A.B.,

- Langley, R., Luger, T., Thaci, D., Buonanno, M., et al. (2015b). Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br. J. Dermatol.* *173*, 949–961.
99. Papp, K.A., Blauvelt, A., Bukhalo, M., Gooderham, M., Krueger, J.G., Lacour, J.-P., Menter, A., Philipp, S., Sofen, H., Tyring, S., et al. (2017). Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* *376*, 1551–1560.
100. Papp, K.A., Gerdes, S., Leonardi, C.L., Elmaraghy, H., See, K., McKean-Matthews, M., Konicek, B.W., Crane, H.M., and Eastman, W. (2021). Sustained High Efficacy and Favorable Safety Over Five Years in Patients With Burdensome Psoriasis (UNCOVER-1/UNCOVER-2). *J. Drugs Dermatol.* *20*, 880–887.
101. Papp K, Hu A, Rich P, D.R. (2012). Apremilast is effective in the treatment of nail psoriasis: Results from a phase IIb, randomized, controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.* *66*, AB185.
102. Parrish, C.A., Sobera, J.O., Elewski, B.E., Rich, P., and Scher, R.K. (2005). Modification of the Nail Psoriasis Severity Index. *J. Am. Acad. Dermatol.* *53*, 745–746.
103. Paul, C., Cather, J., Gooderham, M., Poulin, Y., Mrowietz, U., Ferrandiz, C., Crowley, J., Hu, C., Stevens, R.M., Shah, K., et al. (2015). Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br. J. Dermatol.* *173*, 1387–1399.
104. Peña-Romero, A., Toussaint-Caire, S., and Domínguez-Cherit, J. (2016). Mottled Lunulae in Nail Psoriasis: Report of Three Cases. *Ski. Appendage Disord.* *2*, 70–71.
105. Perrin, C. (2019). Nail Anatomy, Nail Psoriasis, and Nail Extensor Enthesitis Theory: What Is the Link? *Am. J. Dermatopathol.* *41*, 309–409.
106. Poindexter, G.B., Scher, R.K., and Nendedkar-Thomas, M.A. (2022). Psoriasis of the Nails. *Mild-to-Moderate Psoriasis, Second Ed.* 225–248.
107. Poulin, Y., Crowley, J.J., Langley, R.G., Unnebrink, K., Goldblum, O.M., and Valdecantos, W.C. (2014). Efficacy of adalimumab across subgroups of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis of the hands and/or feet: post hoc analysis of REACH. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* *28*, 882–890.
108. Radtke, M.A., Augustin, J., Blome, C., Reich, K., Rustenbach, S.J., Schäfer, I., Laass, A., and Augustin, M. (2010). How do regional factors influence psoriasis patient care in Germany? *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* *8*, 516–523.
109. Radtke, M.A., Beikert, F.C., and Augustin, M. (2013). Nail psoriasis - a treatment challenge. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* *11*, 203–220.
110. Raychaudhuri, S.P., and Farber, E.M. (2001). The prevalence of psoriasis in the world. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* *15*, 16–17.
111. Reich, A., and Szepietowski, J.C. (2011). Health-related quality of life in patients with nail disorders. *Am. J. Clin. Dermatol.* *12*, 313–320.

112. Reich, K., Nestle, F.O., Papp, K., Ortonne, J.P., Evans, R., Guzzo, C., Li, S., Dooley, L.T., and Griffiths, C.E.M. (2005). Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet (London, England)* 366, 1367–1374.
113. Reich, K., Sullivan, J., Arenberger, P., Mrowietz, U., Jazayeri, S., Augustin, M., Parneix, A., Regnault, P., You, R., and Milutinovic, M. (2019). Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br. J. Dermatol.* 181, 954–966.
114. Reich, K., Sullivan, J., Arenberger, P., Jazayeri, S., Mrowietz, U., Augustin, M., Elewski, B., You, R., Regnault, P., and Frueh, J.A. (2021). Secukinumab shows high and sustained efficacy in nail psoriasis: 2.5-year results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE study. *Br. J. Dermatol.* 184, 425–436.
115. Ricardo, J.W., and Lipner, S.R. (2021a). Nail Psoriasis in Older Adults: Intralesional, Systemic, and Biological Therapy. *Dermatol. Clin.* 39, 195–210.
116. Ricardo, J.W., and Lipner, S.R. (2021b). Nail Psoriasis in Older Adults: Epidemiology, Diagnosis, and Topical Therapy. *Dermatol. Clin.* 39, 183–193.
117. Rich, P., Griffiths, C.E.M., Reich, K., Nestle, F.O., Scher, R.K., Li, S., Xu, S., Hsu, M.C., and Guzzo, C. (2008). Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J. Am. Acad. Dermatol.* 58, 224–231.
118. Rich, P., Bourcier, M., Sofen, H., Fakharzadeh, S., Wasfi, Y., Wang, Y., Kerkmann, U., Ghislain, P.D., and Poulin, Y. (2014). Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br. J. Dermatol.* 170, 398–407.
119. Rich, P., Gooderham, M., Bachelez, H., Goncalves, J., Day, R.M., Chen, R., and Crowley, J. (2016). Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J. Am. Acad. Dermatol.* 74, 134–142.
120. Richert, B., Caucanas, M., and André, J. (2015). Diagnosis using nail matrix. *Dermatol. Clin.* 33, 243–255.
121. Rigopoulos, D., Baran, R., Chiheb, S., Daniel, C.R., Di Chiacchio, N., Gregoriou, S., Grover, C., Haneke, E., Iorizzo, M., Pasch, M., et al. (2019). Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: A dermatologist and nail expert group consensus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 81, 228–240.
122. Roter, G., Szczerkowska-Dobosz, A., and Nowicki, R.J. (2022). Treatment of nail psoriasis with pulsed dye laser versus combined pulsed dye and Nd:YAG lasers- An inpatient left-to-right study. *Lasers Surg. Med.*
123. Ruben, B.S. (2021). Pathology of the Nail Unit. *Dermatol. Clin.* 39, 319–336.
124. Salomon, J., Szepietowski, J.C., and Proniewicz, A. (2003). Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J. Cutan. Med. Surg.* 7, 317–321.
125. Sattler, E., Kaestle, R., Rothmund, G., and Welzel, J. (2012). Confocal laser scanning microscopy, optical coherence tomography and transonychia water loss

for in vivo investigation of nails. *Br. J. Dermatol.* 166, 740–746.

126. Saulite, I., Pilmane, M., and Kisis, J. (2017). Expression of Antimicrobial Peptides in Nail Psoriasis and Normal Nails. *Acta Derm. Venereol.* 97, 644–645.
127. Sawyer, L.M., Malottki, K., Sabry-Grant, C., Yasmeen, N., Wright, E., Sohr, A., Borg, E., and Warren, R.B. (2019). Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One* 14.
128. Schons, K.R.R., Knob, C.F., Murussi, N., Beber, A.A.C., Neumaier, W., and Monticciolo, O.A. (2014). Nail psoriasis: a review of the literature. *An. Bras. Dermatol.* 89, 312–317.
129. Shehadeh, W., Matz, H., Ellenbogen, E., Sprecher, E., and Artzi, O. (2021). Pulse-Dye Laser Followed by Betamethasone-Calcipotriol and Fractional Ablative CO₂-Laser-Assisted Delivery for Nail Psoriasis. *Dermatol. Surg.* 47, e111–e116.
130. Soliman, M., Aal, H.A., Sadek, A.M., and Tawfik, A.A. (2021). Pulsed-dye Laser Versus Intralesional Steroid in the Management of Nail Psoriasis: A Randomized, Intra-patient, Comparative, Controlled Study. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 14, 45.
131. Sprecher, E. (2005). Genetic hair and nail disorders. *Clin. Dermatol.* 23, 47–55.
132. Starace, M., Alessandrini, A., Iorizzo, M., D'Altobrando, A., Ferrari, T., Bruni, F., and Piraccini, B.M. (2022). A pilot study of intralesional methotrexate injections versus triamcinolone acetonide in patients affected by nail matrix psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* 47.
133. Stewart, C.R., Algu, L., Kamran, R., Leveille, C.F., Abid, K., Rae, C., and Lipner, S.R. (2021). The Impact of Nail Psoriasis and Treatment on Quality of Life: A Systematic Review. *Ski. Appendage Disord.* 7, 83–89.
134. Tan, A.L., Benjamin, M., Toumi, H., Grainger, A.J., Tanner, S.F., Emery, P., and McGonagle, D. (2007). The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis--a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology (Oxford)*. 46, 253–256.
135. Tan, E.S.T., Chong, W.S., and Tey, H.L. (2012). Nail psoriasis: A review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 13, 375–388.
136. Tashiro, T., and Sawada, Y. (2022). Psoriasis and Systemic Inflammatory Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 23.
137. Temiz, S.A., Özer, İ., Ataseven, A., Dursun, R., and Uyar, M. (2020). The effect of smoking on the psoriasis: Is it related to nail involvement? *Dermatol. Ther.* 33.
138. Ventura, A., Mazzeo, M., Gaziano, R., Galluzzo, M., Bianchi, L., and Campione, E. (2017). New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. *Drug Des. Devel. Ther.* 11, 2527–2535.
139. de Vries, A.C.Q., Bogaards, N.A., Hooft, L., Velema, M., Pasch, M., Lebwohl, M., and Spuls, P.I. (2013). Interventions for nail psoriasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013.
140. Wang, S., Wang, R., Song, Y., Wan, Z., Chen, W., Li, H., and Li, R. (2022). Dysbiosis of nail microbiome in patients with psoriasis. *Exp. Dermatol.* 31, 800–806.

141. Wanniang, N., Navya, A., Pai, V., and Ghodge, R. (2020). Comparative Study of Clinical and Dermoscopic Features in Nail Psoriasis. *Indian Dermatol. Online J.* *11*, 35.
142. Yaemsiri, S., Hou, N., Slining, M.M., and He, K. (2010). Growth rate of human fingernails and toenails in healthy American young adults. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* *24*, 420–423.
143. Yamazaki, F. (2021). Psoriasis: Comorbidities. *J. Dermatol.* *48*, 732–740.
144. Yew, Y.W., Phuan, C.Z.Y., Zhao, X., Tan, E.S.T., Chong, W.S., and Tey, H.L. (2022). Novel transdermal device for delivery of triamcinolone for nail psoriasis treatment. *Ann. Acad. Med. Singapore* *51*, 16–23.
145. Zhang, J.Z., Tsai, T.F., Lee, M.G., Zheng, M., Wang, G., Jin, H.Z., Gu, J., Li, R.Y., Liu, Q.Z., Chen, J., et al. (2017). The efficacy and safety of tofacitinib in Asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Dermatol. Sci.* *88*, 36–45.

8. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

Az értekezés alapját képező eredeti közlemények:

Szebényi, J., Oláh, P., and Gyulai, R. (2022). Comparison of the Objective Severity and the Esthetic Perception of Nail Symptoms in Psoriasis. *Ski. Appendage Disord.* 8, 295–301. (Q2)

Szebényi, J., Gede, N., Hegyi, P., Szakács, Z., Solymár, M., Eröss, B., Garami, A., Farkas, K., Csupor, D., and Gyulai, R. (2020). Efficacy of Biologics Targeting Tumour Necrosis Factor-alpha, Interleukin-17 -12/23, -23 and Small Molecules Targeting JAK and PDE4 in the Treatment of Nail Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Acta Derm. Venereol.* 100, 1–7. (Q1) **IF:4,437**

Szebényi, J.L., Moezzi, M., Hanyecz, A., Rózsa, A., Szlávicz, E., Kiss, V., Szepes, É., Várszegi, D., and Gyulai, R. (2020). The clinical significance of nail psoriasis. *Bőrgyógyászati És Venerológiai Szle.* 96, 73–77.

Egyéb eredeti közlemények:

Varga, E., Hajnal, A., Soós, A., Hegyi, P., Kovács, D., Farkas, N., **Szebényi, J.**, Mikó, A., Tényi, T., and Herold, R. (2021). Minor Physical Anomalies in Bipolar Disorder—A Meta-Analysis. *Front. Psychiatry* 12, 836. (Q1) **IF:5,435**

Szlávicz, E., **Szebényi, J.**, Moezzi, M., Szepes, É., and Gyulai, R. (2020). Survey of *Candida* onychomycoses at the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs. *Bőrgyógyászati És Venerológiai Szle.* 96, 80–84.

Bognár, M., Keresztes, D., Nagy, G., **Szebényi, J.**, Kemény, L., és Gyulai, R. (2022). Modern technológiai eszközök (fényképezés, telefonos applikációk és mesterséges intelligencia) alkalmazása a bőrgyógyászatban, University of Pécs. *Bőrgyógyászati És Venerológiai Szle.* 98 (3). pp 109-115.

Az értekezés alapját képező eredeti közlemények kumulatív impakt faktora: 4,437

Hivatkozások száma: 8

Független hivatkozások száma: 6

Az összes közlemény kumulatív impakt faktora: 9,872

Konferencia előadások az értekezés témájában:

Szebényi Júlia, Oláh Péter, Gyulai Rolland: Psoriasisához társuló körömtünetek objektív és szubjektív súlyossági értékelésének összehasonlítása. Magyar Dermatológiai Társulat 89. Nagygyűlése. Debrecen, Magyarország. 2016. 11. 24-26. (előadás)

Szebényi Júlia, Szakács Zsolt, Gede Noémi, Hegyi Péter, Gyulai Rolland: Efficacy of biologics targeting TNF α , IL-17, IL12/23, JAK, PDE4 in the treatment of nail psoriasis – A Bayesian network meta-analysis. Magyar Dermatológiai Társulat 92. Nagygyűlése. Debrecen, Magyarország. 2019. 11. 28-30. (előadás)

Egyéb konferencia előadások:

Szebényi Júlia, Hanyecz Anita, Gyömörei Csaba, Gyulai Rolland: Paronychia: infekció, vagy autoimmunitás? Magyar Dermatológiai Társulat 93. Nagygyűlése. (Online Konferencia) Magyarország. 2020. 11. 26-28. (előadás)

Szebényi Júlia: VISIONAIL: Mesterséges intelligencián alapuló körömdiagnosztizáló rendszer. Magyar Dermatológiai Társulat 93. Nagygyűlése. (Online Konferencia), Magyarország. 2020. 11. 26-28. (előadás)

Keresztes, D., Kovács, R., **Szebényi, J.**, Seffer, P., Szépe, T., Bilicki, V., Gyulai, R. (2021). Development of an automated, artificial intelligence based system to recognise, diagnose and follow up nail symptoms and disorders. Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences. Pécs, Magyarország. (előadás absztrakt)

Szebényi Júlia, Hanyecz Anita, Gyömörei Csaba, Gyulai Rolland: Cellulitis differenciál diagnosztikai lehetőségei egy betegünk kapcsán. Magyar Dermatológiai Társulat 94. Nagygyűlése. (Online Konferencia) Magyarország. 2022. 01. 27-29. (előadás)

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik hozzájárultak az eddigi PhD munkám sikerességéhez. Jelen munka nem jöhetett volna létre ötletgazda, egyben témavezetőm (Prof. Dr. Gyulai Rolland) nélkül, aki tudását megosztva segített elsajátítani a szakma alapelveit. Szakmai irányításának, a szakmai iránti elköteleződésének és lelkesedésének köszönhetően, remek utat mutatott a megfelelő cél elérése érdekében, valamint jelen PhD tézis alapjául szolgáló TDK munka sikerességéhez is hozzájárult.

Köszönettel tartozom Dr. Oláh Péternek, a statisztikai adatok feldolgozásáért és az eredmények kiértékelésében nyújtott segítségéért.

Köszönetet mondanék a Transzlációs Medicina minden munkatársának, elsősorban Prof. Dr. Hegyi Péternek, aki lehetőséget és támogató háttérrel biztosított a metaanalízishez szükséges munkafolyamatok lebonyolításához, Dr. Szakács Zsoltnak, aki hasznos tanácsokkal látott el a PhD tanulmányaim során, Dr. Gede Noéminek, aki áldozatos munkájával hozzájárult az adatok statisztikai értékeléséhez, valamint Dr. Solymár Margitnak, aki a bevezetett a PROSPERO rendszer mélységeibe. Kifejezném hálámat a Szegedi Tudományegyetem Informatikai Intézet munkatársainak, illetve a MEDINER Kft. Vezetőinek a VISIONAIL pályázat megvalósulása miatt. Köszönettel tartozom Kolléganőmnek, Dr. Horváth Szabinának, aki mindvégig támogatt, hasznos tanácsainak köszönhetően gördülékenyen mentek a mindennapi munkafolyamatok. Emellett szeretném kifejezni hálámat Családomnak és Férjemnek, akik utat mutattak és szeretettel adva mindvégig mellettem álltak. A napjainkban zajló COVID-19 egészségügyi járványhelyzet és annak következményei sem akadályozták meg jelen PhD vizsga lebonyolítását, ezúton is köszönettel tartozom a vizsgabizottság tagjainak.

A vizsgálatok kivitelezéséhez, a publikációk megjelenítéséhez szükséges pénzügyi támogatásban segítséget nyújtó pályázatok: GINOP 2.3.2.-15-2016-00048, EFOP-3.6.2-16-2017-00006, EFOP 3.6.2-16-2017-00009, EFOP 3.6.3-VEKOP-16-2017-00009, OTKA K_18_128210, TKP-23-1/PALY-2020.

Comparison of the Objective Severity and the Esthetic Perception of Nail Symptoms in Psoriasis

Júlia Szabényi^a Péter Oláh^{a, b} Rolland Gyulai^a

^aDepartment of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs Medical School, Clinical Centre, Pécs, Hungary; ^bDepartment of Dermatology, University Hospital Duesseldorf, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany

Keywords

Nail psoriasis · Nail Psoriasis Severity Index · Subjective assessment of nail psoriasis

Abstract

Introduction: Nail changes are frequent in psoriasis, and the negative impact of nail psoriasis on patients' quality of life is well known. No data are available however about the association of the objective severity of nail psoriasis and the subjective perception of these symptoms. The purpose of this study was to determine the correlation between the severity of psoriatic nail changes (as determined by the Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]) and the esthetic assessment of nail psoriasis. **Methods:** Participants (general population and psoriasis patients) were asked to rate 19 nail images (including psoriatic and healthy nails) on a 0–10 scale, based on how disturbing they considered them esthetically. Objective severity (NAPSI) scores of nails were compared to the subjective evaluation values. **Results:** Nail symptom severity correlated well with the subjective scores. However, while nails with low (0) and high (6–8) NAPSI values received consistent subjective scores, the esthetic perception of nails with moderate NAPSI scores was rather heterogeneous. The age of the respondents showed robust positive correlation with the subjective assessment of nail symptoms both within the psoriatic and the general population. **Discussion:** Gender,

the presence of psoriasis, or medical education had no significant influence on the esthetic assessment of psoriatic nail changes.

© 2022 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Psoriasis is a common chronic inflammatory skin disease, affecting 2.0–6.5% of the European population [1]. While the prevalence of nail symptoms among psoriasis patients is up to 80% [2, 3], it is frequently disregarded in clinical practice. Nail psoriasis has been shown to be a predictive marker for psoriatic arthritis [4]. Treatment of nail psoriasis still represents a challenge for both the patients and physicians. Recently, new systemic anti-psoriatic therapies showed excellent results for treating nail symptoms as well [5].

While nail psoriasis severity scoring systems (e.g., Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI] and modified NAPSI [mNAPSI]) focus on the objective physical alterations caused by the disease, less data are available about the subjective distress elicited by the nail symptoms. According to de Jong et al. [6], more than half of the patients suffer from pain caused by the nail changes, and a similarly large group of patients is restricted in their daily activities or profession. Some studies have also explored the asso-

ciation between nail psoriasis and impairment of health-related quality of life (HRQoL) [7], daily house-work routine, and social life [8]. Although DLQI was developed for assessing skin-related quality of life (no question concerns nail), some authors applied it for the assessment of nail psoriasis HRQoL [9, 10]. Ortonne et al. [11] also developed and validated a HRQoL scale specifically for nail psoriasis, the Nail Psoriasis Quality of Life (NPQoL) [11].

Interestingly, data regarding the cosmetic or esthetic concerns related to nail psoriasis are even scarcer. According to de Jong et al. [6], 93.3% of patients experience cosmetic problems related to their psoriatic nails. However, whether nail psoriasis severity is proportional to the esthetic problems-, and whether there are differences (e.g., age, gender, or the presence of psoriasis) in the esthetic perception of nail symptoms have not been previously systematically addressed. Therefore, the purpose of this study was to determine the correlation between the objective severity (NAPSI) and the subjective, esthetic perception of nail psoriasis by psoriasis patients (with and without nail symptoms) and the general public. Furthermore, we assessed whether age, gender, or professional medical knowledge of the assessors would influence the result.

Materials and Methods

A cross-sectional survey using an online questionnaire – shown in online Supplementary Material 1 (for all online suppl. material, see www.karger.com/doi/10.1159/000521930) – was set up to investigate the differences of the subjective/esthetic evaluation of nail psoriasis between psoriasis patients and the general population. The online questionnaire was distributed among psoriasis patients (via a psoriasis patient organization) and a group of healthy volunteers (including medical students, medical workers, and nonmedical workers). Convenience samples were applied, and responses were collected anonymously.

Respondents were asked to specify their age, sex, medical history, and in case of psoriasis patients, the absence/presence of nail psoriasis and current or previous systemic anti-psoriatic drug administration (the latter information was used to characterize moderate to severe psoriasis). Participants were then asked to evaluate 19 nail photos subjectively and to score all images based on how disturbing they consider them, using numeric rating 0 (no esthetic disturbance) to 10 (maximal esthetic disturbance). Nail photos were chosen from the archives of the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs Medical School. Objective severity of nail psoriasis was determined by calculating the NAPSI scores (0–8 point original scoring was used) [12]. Nail photos were selected to represent all nail psoriasis severity grades: healthy and mild (NAPSI 0–3, $n = 4$), moderate (NAPSI 4–6, $n = 10$), and severe (NAPSI 7–8, $n = 5$). The nail photo sequence was randomly assigned. In some experiments, during statistical analysis and data visualization, in order to correlate the

objective nail severity scores with the subjective scores, NAPSI values (0–8) were scaled to 0–10 (that is, NAPSI values were multiplied by 1.25).

Statistical analysis was carried out using Graphpad Prism v7 and R v3.5.1 programs. For between-group differences of two and more groups, Mann-Whitney U tests and Kruskal-Wallis tests were used, respectively. Spearman correlations and linear regression were calculated using the `cor.test` and `lm` R functions, respectively. For head-to-head comparisons in Table 1, objective NAPSI scores (range 0–8) were scaled to 0–10 range. p values <0.05 were considered significant.

This investigation was approved and controlled by the Regional Research Ethics Committee of the Medical Center, University of Pécs (approval no. 3280/a) in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and with Good Clinical Practice as defined by the International Conference on Harmonization.

Results

Demographic Characteristics

Between October 10, 2015, and February 25, 2016, 362 psoriatic patients and healthy volunteers completed the questionnaire. All responses were evaluated for data quality by a member of the investigator team (J.S.). Data of 68 respondents were excluded from the analysis because respondents scored all photos equally or scored healthy nail photos as severely disturbing (8–10 points). Data of 28 medical workers were also excluded, due to low sample size and significant age heterogeneity within the group. Altogether, data of 106 psoriatic patients (29% of respondents) and 160 respondents from the general population (86 medical students and 74 non health-care workers) were included in our analysis.

Of the 266 respondents included in our analysis, 175 (66.0%) were female, and 91 (34.0%) were male. Mean age was 38.4 ± 16.7 years, and 14.2%, 57.6%, and 28.3% of participants were <30 years, between 30 and 60 years, and >60 years, respectively. Among psoriatic patients, 75.5% had nail psoriasis, and, based on the history of anti-psoriatic drug use, 28.3% had severe psoriasis shown in Table 2.

Subjective Scoring of Nail Images

The 19 nail images were scored by all respondents with a 0–10 score based on how disturbing the participant found the image esthetically shown in Figure 1 and Table 1. The lowest mean scores were given to N04 (2.64 ± 2.17) and N09 (3.1 ± 2.39). This was a healthy nail and a NAPSI 3 psoriatic nail, respectively. The highest score was ascribed to N18 (9.05 ± 1.68), a nail with NAPSI 6 score, and there were 4 more nails (N1, N7, N11, and N17,

Table 1. Comparison of the subjective scores of the total cohort, the psoriatic patients and the general population to the NAPSI (scaled to 0–10) scores of the 19 nails (N01–N19)

Nail	NAPSI (0–10)*	Subjective score						p value**
		total		gen. population		psoriasis		
		median	mean ± SD	median	mean ± SD	median	mean ± SD	
N01	10	10	8.53±2.16	10	8.81±2.01	10	8.7±2.3	0.450
N02	5	9	8.44±1.95	9	8.67±1.75	10	8.62±2.14	0.252
N03	5	8	7.52±2.28	8	7.81±2.05	9	7.9±2.46	0.192
N04	0	2	2.52±2.13	2	2.77±1.98	2	2.87±2.35	0.482
N05	6	8	7.93±2.15	8	7.77±2.13	9	8.22±2.3	0.021
N06	10	8	7.9±2.22	8	7.96±2.01	9	8.13±2.37	0.110
N07	10	10	8.86±1.78	10	9.08±1.46	10	8.79±2.06	0.419
N08	5	4	4.19±2.58	5	4.64±2.46	4	4.29±2.67	0.186
N09	3	3	2.99±2.31	3	3.34±2.08	3	3.27±2.43	0.265
N10	6	6	5.75±2.62	6	6.21±2.43	6	6.08±2.79	0.343
N11	10	10	8.84±1.81	10	9±1.43	10	8.79±2.11	0.315
N12	3	5	5.18±2.67	6	5.84±2.5	5.5	5.29±2.92	0.075
N13	5	3	2.93±2.36	3	3.11±2.5	3	3.02±2.46	0.355
N14	6	8	7.33±2.36	8	7.36±2.28	8	7.38±2.58	0.358
N15	5	8	7.97±2.24	8	8.08±1.99	9	8.05±2.47	0.253
N16	9	8	7.23±2.33	7	7.33±2.15	8	7.25±2.57	0.359
N17	8	10	8.7±1.92	10	8.82±1.68	10	8.71±2.14	0.363
N18	8	10	9.04±1.69	10	9.16±1.43	10	8.92±1.91	0.356
N19	4	3	3.73±2.47	4	4.16±2.42	3	3.89±2.68	0.128

Comparison of the subjective scores of the total cohort, the psoriatic patients, and the general population to the NAPSI (scaled to 0–10) scores of the 19 nails (N01–N19). *p* values <0.05 were considered significant and are in bold. * NAPSI scores (0–8) were scaled to 0–10 in order to correlate with the subjective scores of nails. ** *p* values indicate significant differences between psoriasis patients and the general population (control).

with NAPSI scores 8, 8, 8, and 6, respectively) with mean scores above 8.5. Overall, nail symptom severity, as assessed by the NAPSI score, correlated with the subjective scores. While nails with low (0) and high (6–8) NAPSI values received relatively consistent subjective scores, considerable subjective scoring heterogeneity was seen in case of nails with NAPSI values between 2 and 5 shown in Figure 1 and Table 1.

Correlation of the Subjective Scoring of Nails and Age of Respondents

Next, we compared the subjective scores of the 19 nail images with the age of the respondents. Age showed robust positive correlation with the subjective assessment of nail symptoms both within the psoriatic patients and the general population ($r^2 = 0.103$, $\hat{y} = 4.955 + 0.038x$ and $r^2 = 0.042$, $\hat{y} = 5.839 + 0.021x$, respectively) as shown in Figure 2. When binning age into distinct categories of <30, 30–60, and >60 years, the linear increase in severity scoring could still be identified, irrespective of disease status.

Table 2. Demographic characteristics of respondents

	Psoriatic patients (n = 106)	General population (n = 74)	Medical students (n = 86)
Age, n (%), years			
<30	15 (14.2)	14 (18.9)	86 (100.0)
30–60	61 (57.6)	49 (66.2)	–
>60	30 (28.3)	11 (14.9)	–
Males, n (%)	41 (38.7)	20 (27.0)	30 (34.5)
Nail symptoms n (%)	80 (75.5)	–	–
Severe psoriasis ¹ , n (%)	30 (28.3)	–	–

¹ Based on the history of anti-psoriatic drug use.

Patients over 60 years assessed nails with the highest points (7.44 ± 1.5), followed by patients between 30 and 60 years (6.85 ± 1.5) and <30 years (6.12 ± 1.7 ; $p < 0.0001$). These results indicate that older individuals, both psoria-

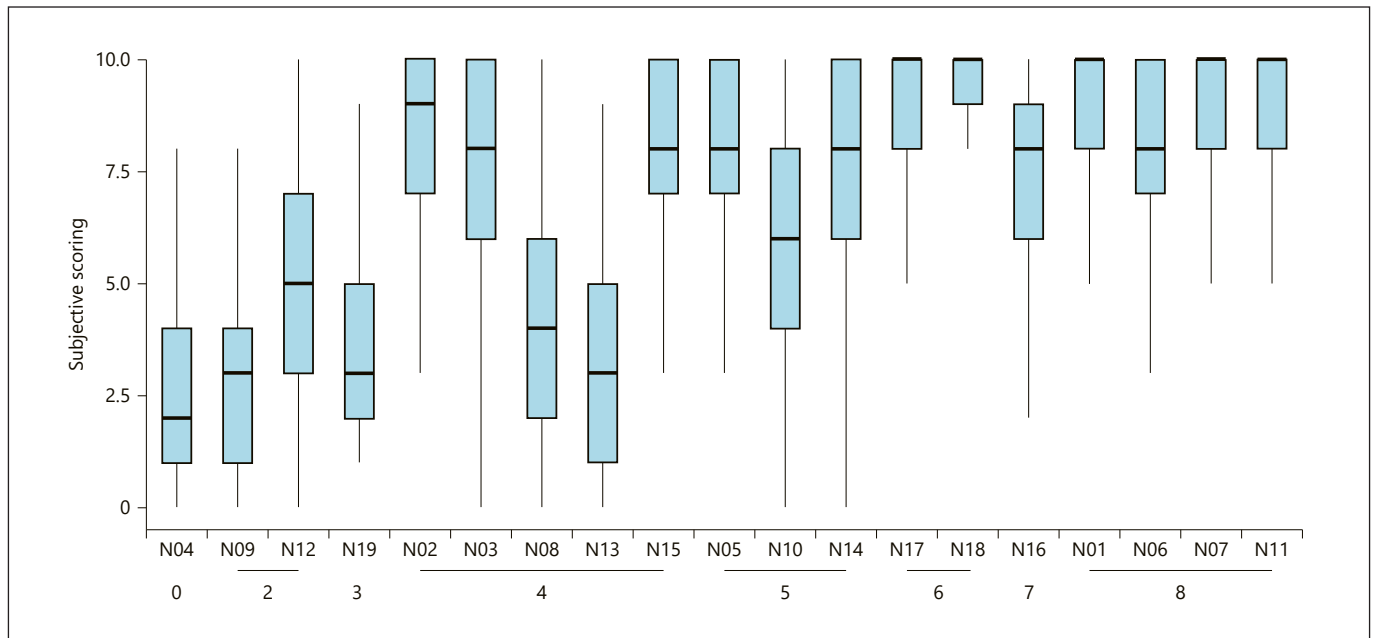


Fig. 1. Subjective scoring (scale 0–10) of individual nail images. Boxplot center lines indicate the median value. X-axis numbering indicates the objective NAPSI score of respective nail images. Considerable subjective scoring heterogeneity within NAPSI categories 2, 4, and 5 indicate pronounced differences between objective and subjective scores.

sis patients and healthy individuals, regard psoriatic nail changes esthetically more disturbing than younger people.

Differences in the Subjective Assessment of Nail Severity between Subgroups of Participants

Next, we aimed to compare the subjective assessment of nails between different subgroups (patients with psoriasis and severe psoriasis vs. general population, patients with severe vs. mild psoriasis, and patients without vs. with nail psoriasis). For this, we calculated the mean subjective scores of all 19 nails of several subcategories. No difference was found between the subjective assessment of psoriasis patients and the general population shown in Figure 3a ($p = 0.716$). As a trend, patients with severe psoriasis assessed nails aesthetically more disturbing than patients with mild psoriasis or the general population; however, the differences were statistically not significant shown in Figure 3b ($p = 0.248$) and Figure 3c ($p = 0.512$), respectively. Psoriatic patients with nail symptoms also scored somewhat higher than patients without nail symptoms, but the difference was not significant, either shown in Figure 3d ($p = 0.218$).

Across the complete study population, men attributed slightly lower scores to nails than women, although the

difference was not significant (6.44 ± 1.5 and 6.69 ± 1.8 , respectively, $p = 0.13$, and data not shown). In addition, we carried out linear regression analysis of subjective scoring and age between sexes in the complete study cohort. As a general trend, females show higher scoring than males ($r^2 = 0.132$, $\hat{y} = 5.193 + 0.039x$ and $r^2 = 0.012$, $\hat{y} = 6.068 + 0.009x$, respectively), as a function of increasing age shown in Figure 4a. Thus, the general age-related increase in the subjective assessment of nail symptoms could be more pronounced in the female population.

Finally, we investigated whether professional medical knowledge influences the subjective scoring of the nail images. For this, we compared data of medical students and participants from the general population aged <30 years. Despite controlling for age bias, medical students show a trend of lower severity scoring however with no statistical difference ($p = 0.815$) shown in Figure 4b.

Discussion

The overall aim of this study was to assess the subjective perception of psoriatic nail changes. Psoriasis frequently affects nails, leading to different degrees of functional disability in patients. It has been shown that nail disease se-

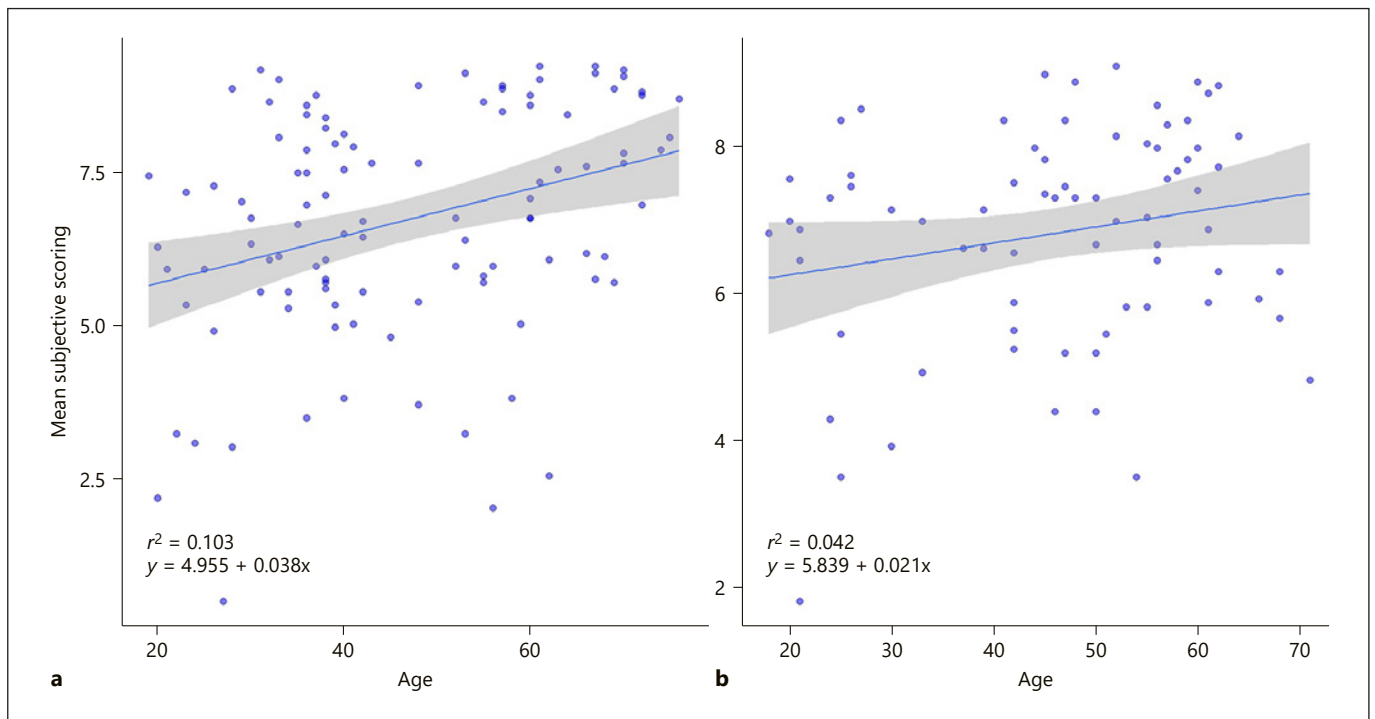


Fig. 2. Linear regression of the mean subjective scoring of 19 nail images and participant age within psoriatic patients (a) and the general population (b). Each dot represents the score of a respondent. Dots may be slightly jittered to avoid overlaps. Age shows

robust positive correlation with the subjective assessment of nail symptoms in both populations. Solid lines: line of best fit. Shaded area: 95% confidence interval.

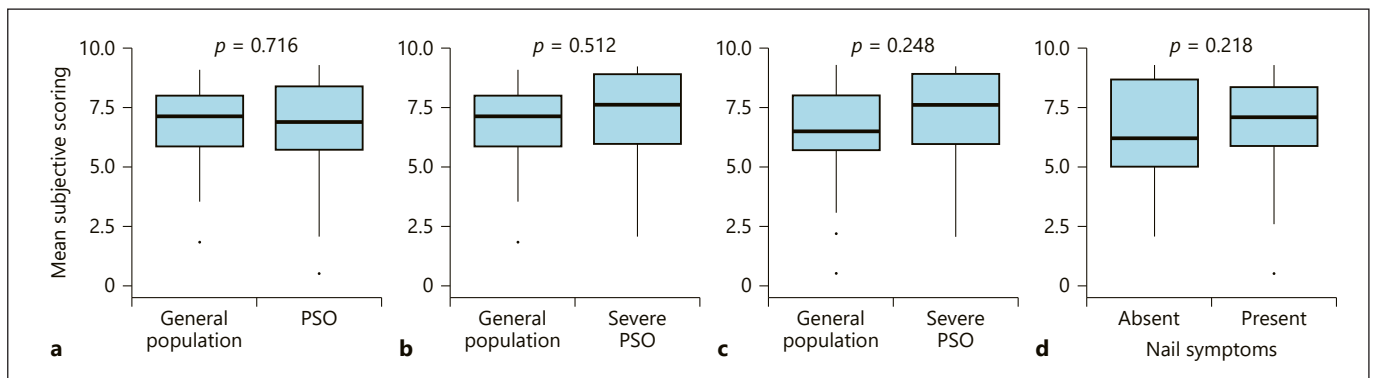


Fig. 3. Comparison of average subjective scores of the 19 nails between different subpopulations. Boxplot of average scoring between the general population and psoriasis patients (PSO), displaying insignificant difference (a). A trend of higher scores are seen among psoriasis patients with more severe disease as com-

pared to the general population (b) and mild psoriasis patients (c); however, the differences are not significant. Psoriatic patients with nail symptoms also show somewhat higher but not significantly different scores as compared to psoriasis patients without nail symptoms (d).

verity correlates with skin psoriasis severity [13], functional disability [6], and higher nail psoriasis severity scores (e.g., NAPS1) are associated with more significant life quality impairment (e.g., NPQ10) [14]. Indeed, 8 of the 10 questions of the NPQ10 assess the impact of nail

changes on the daily activity of the patient (the remaining two questions assess the location of nail psoriasis and the mood of the patient) [11]. Nail however is not only a functionally important part of the human integument but serves as significant esthetic constituent. Although nail

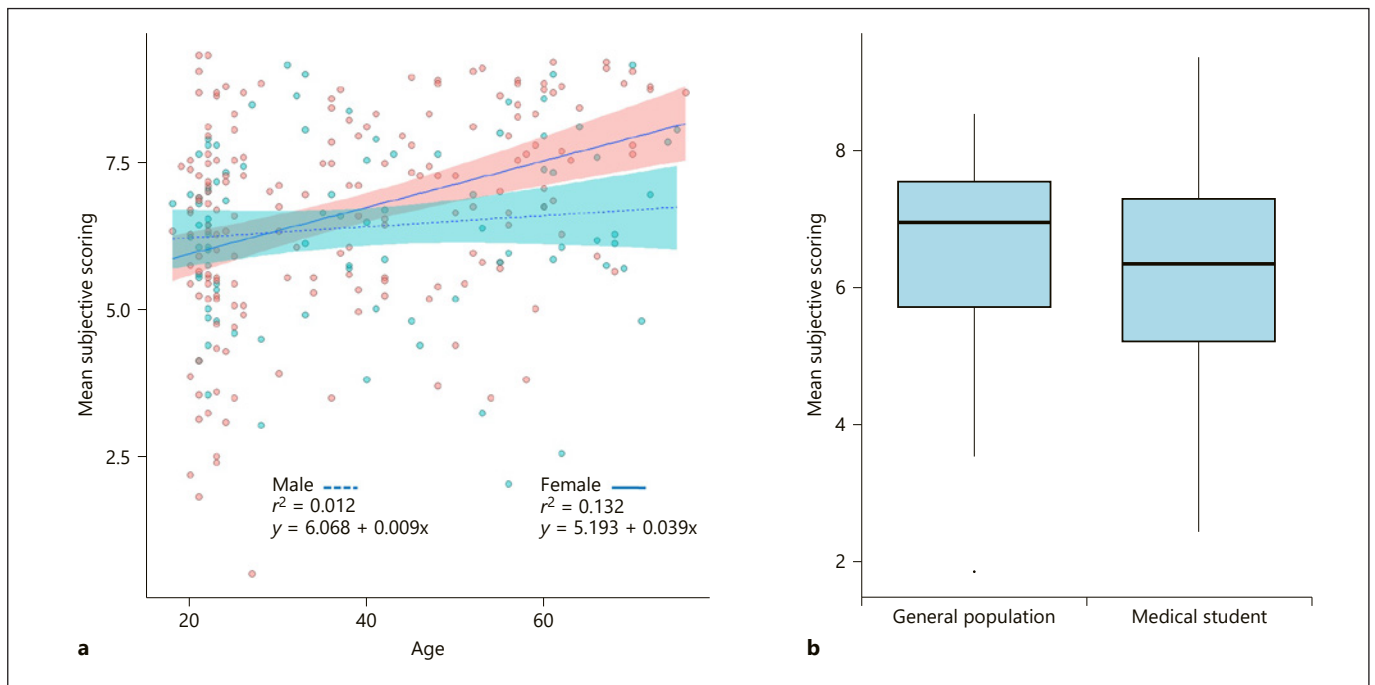


Fig. 4. a Linear regression analysis of subjective nail scoring versus respondent age between sexes in the complete study cohort. As a general trend, females (red dots and red confidence interval shading, solid best fit line) show higher scoring as a function of increasing age than males (blue dots and blue confidence interval shading,

dotted best fit line). **b** Boxplot of differences between medical students and participants from the general population aged <30 years. Despite controlling for age bias, medical students show a trend of lower severity scoring.

changes may have important esthetic consequences, to our knowledge, our study is the first to systematically investigate esthetic perception of nail disease in psoriasis.

Based on our findings, nail symptom severity (assessed by the NAPSI score) in general correlated well with the subjective scores. Especially, nails with low (0) and high (6–8) NAPSI values received relatively consistent low and high subjective scores, respectively. This is not surprising since these nails display either very limited or very extensive clinical symptoms, generating uniform emotions in the observers. On the other hand, the esthetic perception of nails with moderate NAPSI scores was rather heterogeneous. It is likely that these differences are stemming from the inherent nature of NAPSI calculation. NAPSI is an objective and validated scoring system in nail psoriasis, although it has several limitations. Aktan et al. [15], e.g., suggested that scoring for nail bed features are more reliable than scoring for nail matrix features. Augustin and Ogilvie [16] recommended possible reconsideration of the nail psoriasis assessing system, including psoriatic patients' HRQoL parameters. Furthermore, in NAPSI, scores are given for the presence of a specific nail symptom, and the extent of the symptom is less directly proportional

with the score. Pitting or splinter hemorrhage in one quadrant, e.g., leads to an equal score as complete dystrophy of the quadrant. Obviously, the esthetic perception of a few pitting symptoms or extensive dystrophy of the nail is not equal. We are fully aware that esthetical judgment is a multidimensional process, composed of respondent's own perceptual analysis and esthetic emotions toward the nail symptoms associated with psoriasis. It may include disgust, ugliness, distress, social disturbance, or other aspects as well. However, we did not define "aesthetic disturbance" further to the respondents as we wanted to determine it in a single scale. In summary, our results show that medium severity NAPSI scores do not reliably reflect the esthetic consequences of nail psoriasis.

The age of the respondent showed robust positive correlation with the subjective assessment of nail symptoms both within the psoriatic and the general population. Based on our findings, it is not clear whether this reflects the generally more optimistic view of the younger populations or a nail-specific finding. In addition to age, women scored higher than males, although the difference was not significant. Based on the findings of Ortonne et al. [11] and Klaassen et al. [17], the life quality scores are sig-

nificantly influenced by gender in nail psoriasis: women have higher NPQ10 scores than men.

Interestingly, the respondents' psoriasis, severe psoriasis, or even nail psoriasis had no significant impact on the esthetic assessment of nails. Also, medical education (e.g., in the case of medical students) had no significant influence on the esthetic perception of nail psoriasis either.

In conclusion, esthetic perception of nail psoriasis does not necessarily reflect objective severity of the nails, especially in moderately severe forms of nail psoriasis. Older people consider psoriatic nail symptoms esthetically more disturbing, while gender and medical education has no significant influence on the esthetic assessment of psoriatic nail changes.

Acknowledgments

The authors are grateful to all participants, psoriasis patients, and healthy volunteers for completing the online survey. Also, the authors are grateful to and would like to thank Dr. Fanni Rencz for critical reading of the manuscript and for her valuable suggestions.

Statement of Ethics

The authors have no ethical conflicts to disclose. All patients have given written consent to participate in this research project and to publish details of the study. This investigation was approved and controlled by the Regional Research Ethics Committee of the

Medical Center, University of Pécs (Approval No. 3280/a) in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and with Good Clinical Practice as defined by the International Conference on Harmonization.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

This work was performed with the financial support of the Human Resources Development Operative Programme Grant (EFOP 3.6.2-16-2017-00006) of the National Research, Development and Innovation Office, Hungary, EFOP 3.6.2-16-2017-00009, EFOP 3.6.3-VEKOP-16-2017-00009, OTKA K_18_128210, and TKP-23-1/PALY-2020.

Author Contributions

Conceptualization: Rolland Gyulai; investigation: Júlia Szabéni; methodology: Júlia Szabéni, Péter Oláh, and Rolland Gyulai; supervision: Rolland Gyulai; visualization: Péter Oláh; Writing – original draft: Júlia Szabéni and Péter Oláh; Writing – review and editing: Rolland Gyulai.

Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

References

- 1 Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 [cited 2021 Apr 21];15:16–7.
- 2 Farber EM, Nall L. Nail psoriasis. *Cutis*. 1992 [cited 2021 Apr 21];50:174–8.
- 3 Van Laborde S, Scher RK. Developments in the treatment of nail psoriasis, melanonychia striata, and onychomycosis: a review of the literature. *Dermatol Clin*. 2000 [cited 2021 Apr 21];18:37–46.
- 4 Leung YY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Psoriatic arthritis as a distinct disease entity. *J Postgrad Med*. 2007 [cited 2021 Apr 21];53:63–71.
- 5 Szabéni J, Gede N, Hegyi P, Szakács Z, Solymár M, Eröss B, et al. Efficacy of biologics targeting tumour necrosis factor- α , interleukin-17-12/23,-23 and small molecules targeting jak and pde4 in the treatment of nail psoriasis: a network meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2020 [cited 2021 Jan 24];100:1–7.
- 6 De Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology*. 1996 [cited 2021 Apr 21];193:300.
- 7 Herédi E, Rencz F, Balogh O, Gulácsi L, Herszényi K, Holló P, et al. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Heal Econ*. 2014 [cited 2021 Apr 21];15 Suppl 1:15.
- 8 Baran R. The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatology*. 2010 [cited 2021 Apr 21];221 Suppl 1:1–5.
- 9 Augustin M, Reich K, Blome C, Schäfer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol*. 2010 [cited 2021 Apr 21];163:580–5.
- 10 Radtke MA, Langenbruch AK, Schäfer I, Herberger K, Reich K, Augustin M. Nail psoriasis as a severity indicator: results from the Pso-Real study. *Patient Relat Outcome Meas*. 2010 [cited 2021 Apr 21];2:1.
- 11 Ortonne JP, Baran R, Corvest M, Schmitt C, Voisard JJ, Taieb C. Development and validation of nail psoriasis quality of life scale (NPQ10). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 [cited 2021 Apr 21];24:22–7.
- 12 Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 [cited 2021 Apr 21];49:206–12.
- 13 Long F, Zhang Z, He F, Tu J, Yin Z, Xia J, et al. Dermoscopic features of nail psoriasis: positive correlation with the severity of psoriasis. *J Dermatol*. 2021 [cited 2021 Oct 20];48(6):894–901.
- 14 Stewart CR, Algu L, Kamran R, Leveille CF, Abid K, Rae C, et al. The impact of nail psoriasis and treatment on quality of life: a systematic review. *Skin Appendage Disord*. 2021 [cited 2021 Oct 20];7:1–7.
- 15 Aktan S, Ilknur T, Akin C, Ozkan S. Interobserver reliability of the nail psoriasis severity index. *Clin Exp Dermatol*. 2007 [cited 2021 Apr 21];32:141–4.
- 16 Augustin M, Ogilvie A. Methods of outcomes measurement in nail psoriasis. *Dermatology*. 2010 [cited 2021 Apr 21];221 Suppl 1:23–8.
- 17 Klaassen KM, Van De Kerkhof PC, Pasch MC. Nail psoriasis, the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 [cited 2021 Apr 21];28:1690–5.

Efficacy of Biologics Targeting Tumour Necrosis Factor-alpha, Interleukin-17 -12/23, -23 and Small Molecules Targeting JAK and PDE4 in the Treatment of Nail Psoriasis: A Network Meta-analysis

Júlia SZEBÉNYI^{1,2}, Noémi GEDE³, Péter HEGYI³, Zsolt SZAKÁCS^{2,3}, Margit SOLYMÁR³, Bálint ERŐSS³, András GARAMI³, Kornélia FARKAS⁴, Dezső CSUPOR⁵ and Rolland GYULAI¹

¹Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, ²Szentágotthai Research Centre, ³Institute for Translational Medicine, Medical School, ⁴Institute of Bioanalysis, Medical School, University of Pécs, Pécs, and ⁵Department of Pharmacognosy, University of Szeged, Szeged, Hungary

The comparative efficacy of registered anti-psoriatic biologics and small molecules in treating nail symptoms has not been systematically evaluated. The aim of this study was to perform a network meta-analysis to determine the efficacy of biologics and small molecules in nail psoriasis. A Bayesian network meta-analysis of 17 randomized clinical trials (a total of 6,053 nail psoriatic patients) was performed, comparing the short-term (week 10–16) efficacy of biologics and small molecules in the treatment of nail psoriasis. All active treatments were found to be superior to placebo. Ixekizumab 80 mg every 4 weeks (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) % improvement, Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA)=0.92) and etanercept 50 mg twice weekly (probability of achieving NAPSI 50, SUCRA=0.82) proved the best short-term treatment options. However, efficacy end-points in psoriasis trials were not optimized for nail assessment, and outcome parameters were highly heterogeneous, limiting comparability. In conclusion, outcome parameters and efficacy endpoints of nail psoriasis trials should be standardized.

Key words: nail psoriasis; efficacy; biologics; network meta-analysis; Nail Psoriasis Severity Index.

Accepted Sep 18, 2020; Epub ahead of print Sep 23, 2020

Acta Derm Venereol 2020; 100: adv00318.

Corr: Rolland Gyulai, Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs Medical School, Akác street 1, HU-7632-Pécs, Hungary. E-mail: gyulai.rolland@pte.hu

Nail psoriasis is an embarrassing condition with a high unmet medical need (1). Its negative impact regarding health-related quality of life and impaired ability to perform daily activities are known (2). Prevalence of nail psoriasis is as high as 50% among psoriatic patients, and patients are often stigmatized (3). In addition, nail psoriasis can be an indicator for psoriatic arthritis (PsA) (4). Although a variety of therapies is available for both skin and nail psoriasis, treatment of nail psoriasis remains a challenge (5). Recent recommendations, based on a dermatologist and nail expert group consensus (6), specify which treatments should be used as first-line in nail psoriasis. Usually medications used for treating skin psoriasis or PsA are also recommended for treating nail

SIGNIFICANCE

Psoriasis, a chronic inflammatory skin disease, often affects the nails. Nail psoriasis is an embarrassing condition that presents a therapeutic challenge. New treatments, such as the so-called biological therapies, are highly effective in treating psoriatic skin symptoms. Although many of these treatments have proved useful in treating nail symptoms, to date, their efficacy for treating nail psoriasis has not been determined. This study systematically analysed and compared the short-term efficacy of the new medications used for treating nail psoriasis, and determined their therapeutic ranking based on the probability of the treatment improving psoriatic nail symptoms.

psoriasis. The comparative efficacy of these medications for treating both skin and joint symptoms has been analysed in several network meta-analyses (NMAs) (7–10). Although several randomized controlled trials (RCTs) have confirmed that biologics (TNF inhibitors, interleukin inhibitors) and novel small molecules (PDE4 inhibitors, JAK inhibitors) are effective in treating not only skin and joint, but nail also psoriasis symptoms, the comparative efficacy of registered anti-psoriatic biologics in treating nail symptoms has not been evaluated systematically. Similar to RCTs, NMAs are the mainstays of evidence-based medicine, because they allow comparison of the effects of multiple interventions with each other by using advanced statistical techniques. In addition, indirect comparison of interventions is possible through a common comparator, as well as ranking by efficacy, thereby guiding guideline developers and clinicians. This study performed an NMA of RCTs of biological therapies in skin psoriasis and/or PsA with a secondary endpoint of nail psoriasis, to determine the efficacy of these therapies to treat nail psoriasis.

MATERIALS AND METHODS

Study protocol

The NMA was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (code CRD420191143317; <http://dx.doi.org/10.17632/mw2b9fchr.1>). The systematic review (SR) is reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (11).

Search and eligibility

MEDLINE (via PubMed), CENTRAL and Embase were searched up to April 2019 for RCTs with the following search key: “nail” OR “psoriasis” AND random*. No filter was used. The included RCTs compared the efficacy of TNF α , IL-17, IL12/23, IL-23 and JAK and PDE4 inhibitors with placebo or active comparator in psoriatic patients with nail involvement. Interventions included biologics (ixekizumab (12, 13), etanercept (14), infliximab (15), ustekinumab (16, 17), tofacitinib (18–20), apremilast (21–25), secukinumab (26), adalimumab (27), guselkumab (28–30), golimumab (31), and risankizumab (32)). The severity of nail psoriasis was assessed by the objective scale of the Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (33). Trial objectives were to assess target fingernail (usually the most severe nail, NAPSI 1–8) or overall fingernail (all fingernail, NAPSI 1–80).

Selection, data collection and risk of bias assessment

Trials were selected and assessed independently by 2 investigators (SJ, SZ) in 3 phases by title, abstract and full-texts. Interventions were evaluated based on NAPSI percentage improvement compared with baseline, with measure of dispersion at week 10–16, and the number of patients achieving at least 50%, 75% or 100% reduction in NAPSI, with measure of dispersion at week 10–16. Missing values were requested from the authors of the papers via e-mail. RCTs were assessed with the Cochrane Risk of Bias Tool (34).

Statistical analysis

A Bayesian model was used to perform pairwise meta-analyses and NMA with the random effect model. The network model was performed under consistency assumption based on deviance information criterion (DIC, a measure to test model fit) since that proved to be equivalent to the consistency model (DIC: 63.91) and the inconsistency model (DIC: 64.09). It was not possible to use node-splitting analysis (the comparison of direct and indirect evidence from a loop) to test consistency assumption, because there was insufficient amount of information from the comparisons in the network. Risk ratios (RR) and, for NAPSI 50 and mean difference (MD) for NAPSI percentage improvement (continuous) with 95% credible intervals (CrI), were used. The model was optimized and posterior samples were generated using the Monte-Carlo methods running in 4 chains. At least 20,000 adaptation iterations were set to obtain convergence and 10,000 stimulation iterations. Network estimates (pooled direct and indirect data) of each intervention compared with placebo and with other interventions are presented in forest plots, summarized in a league table (as shown in the Results section). Interventions were also ranked by Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA), a numerical presentation of the overall ranking, which presents a single number (between 0 and 1) associated with each treatment. The higher the SUCRA value, the more likely the intervention is within the top interventions. Following Puhan's recommendations (35), funnel plots were created for both outcomes and Egger's tests were performed to assess small-study effect. All calculations were performed with R (V. 3.5.2) package gemtc (V. 0.8–2) along with the Markov Chain Monte Carlo engine JAGS (V. 3.4.0) and STATA 17.0 (StataCorp LLC, Texas, USA).

RESULTS

Study selection and characteristics of the included studies

The flowchart of the selection process is shown in **Fig. 1**. Altogether 34 studies were included in the SR, 17 of which (with a total of 6,053 patients) fit the network

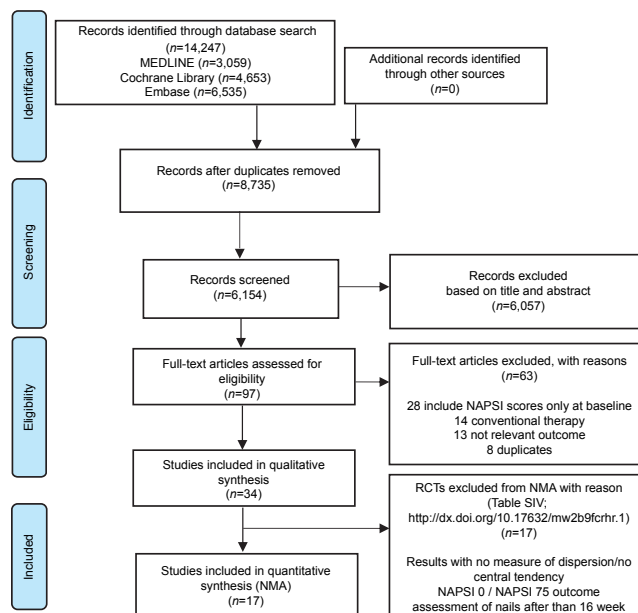


Fig. 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) flow diagram.

(**Table I**). At baseline, the mean age of patients ranged from 41 to 54 years, males 34.4–100%, patients with PsA 0–100%, target fingernail NAPSI 3.3–6.0 and overall NAPSI ranged from 18.7–47.9. Fifteen interventions, including placebo treatment, enrolled in the network regarding NAPSI percentage improvement at week 10–16 and 9 interventions (including placebo treatment) were analysed regarding NAPSI 50 at week 12–16 (**Fig. 2**). The majority of the studies assessed the primary endpoints at week 10, 12 or 16.

Relative efficacy

Regarding NAPSI percentage improvement (week 10–16), **Table II** summarizes the results in a league table. Ixekizumab 80 mg every 4 weeks and ixekizumab 80 mg every 2 weeks were more effective than infliximab 5 mg/kg, ustekinumab 90 mg, ustekinumab 45 mg, adalimumab 40 mg, guselkumab 50 mg, guselkumab 100 mg and apremilast 30 mg. Placebo was significantly worse than all the biologics included in the analysis.

Ranking of treatment options by efficacy

Regarding NAPSI percentage improvement (week 10–16) given in SUCRA, ixekizumab 80 mg every 4 weeks had the highest probability of being the best treatment (0.92), followed by ixekizumab 80 mg every 2 weeks (0.90) and ixekizumab 75 mg (0.78). The other interventions yielded lower SUCRAs (0.11–0.74); not surprisingly, placebo proved to be the worst option, with a SUCRA of 0.00.

Regarding NAPSI 50 (week 12–16) given in SUCRA, etanercept 50 mg twice and once weekly had the highest efficacy indicated by the ranking table probability (0.82

Table I. Characteristics of the studies included in the network meta-analysis (NMA)

Author (ref; year)	Setting: country; recruitment period; centre	All patients (nail psoriatic patients, % of total)	Age Mean \pm SD	Sex (male %)	PsA patients (%)	Nail psoriatic patients n	Interventions – therapeutic regimen	NAPSI assessment (timing in weeks)
Blauvelt et al. (28; 2017)	USA; 2014–2016; multicentre	837 (58)	43.9 \pm 12.7	72.9	19.5	194	Guselkumab 100 mg Q8W ¹ sc.	Target nail (16)
			42.9 \pm 12.6	74.6	18.6	191	Adalimumab 40 mg ² sc.	
			44.9 \pm 12.9	68.4	17.2	99	Placebo	
Foley et al. (29; 2018)	Melbourne; 2014–2016; multicentre	1,829 (51)	43.8 \pm 12.4	71.4	18.5	420	Guselkumab 100 mg Q8W ¹ sc.	Target nail (16)
			43.0 \pm 12.4	72.0	18.2	297	Adalimumab 40 mg ² sc.	
			43.9 \pm 12.6	69.2	18.0	211	Placebo	
Goonerham, et al. (15; 2016)	Canada; NR; NR	250 (59)	NR	NR	NR	52	Apremilast 30 mg BID ³ p.o.	Target nail (16)
						50	Etanercept 50 mg QW ⁴ sc.	
						46	Placebo	
Igarashi et al. (16; 2012)	Japan; 2008–2010; Japan (35 sites)	158 (65)	45	82.8	9.4	44	Ustekinumab 45 mg ⁵ sc.	Target nail (12)
			44	75.8	11.3	40	Ustekinumab 90 mg ⁵ sc.	
			49	83.9	3.1	18	Placebo	
Jackson, et al. (24; 2018)	USA; NR; NR	221 (38)	NR	NR	NR	83	Apremilast 30 mg BID ³ p.o.	Target nail (NAPSI \geq 1) (16)
							Placebo	
Leonardi, et al. (12; 2012)	USA; 2010–2011; multicentre	60 (100)	48.0 \pm 11	57.0	NR	13	Ixekizumab 10 mg sc.	Overall fingernail (NAPSI > 0) (12)
			46.0 \pm 15	60.0		10	Ixekizumab 25 mg sc.	
			46.0 \pm 13	66.0		10	Ixekizumab 75 mg ⁶ sc.	
			46.0 \pm 13	50.0		10	Ixekizumab 150 mg ⁶ sc.	
			45.0 \pm 13	52.0		17	Placebo	
Merola, et al. (18; 2017)	USA; 1 year; multicentre	1,196 (100)	46	78.2	24.8	487	Tofacitinib 5 mg BID ³ p.o.	Overall nail (16)
			45	77.1	23.5	476	Tofacitinib 10 mg BID ³ p.o.	
			45	75.1	21.0	233	Placebo	
Ohtsuki, et al. (30; 2018)	Japan; 2015–2016; Japan (35 sites)	192 (66)	47.8 \pm 11.1	74.6	15.9	40	Guselkumab 100 mg Q8W ¹ sc.	Target nail (16)
			50.1 \pm 12.7	67.7	16.9	44	Guselkumab 50 mg Q8W ¹ sc.	
			48.3 \pm 10.6	84.4	15.6	42	Placebo	
Ortonne, et al. (14; 2013)	France; 2007–2009; multicentre	72 (100)	46.3 \pm 13.5	72.2	NR	36	Etanercept 50 mg BIW ⁷ sc.	Overall nail (12)
			45.4 \pm 9.2	72.7		33	Etanercept 50 mg QW ⁴ sc.	
Papp, et al. (21; 2012)	Canada; NR; NR	352 (63)	44	63.0	NR	57	Apremilast 30 mg BID ³ p.o.	NR (16)
						55	Apremilast 20 mg BID ³ p.o.	
						55	Apremilast 10 mg BID ³ p.o.	
Papp, et al. (22; 2015)	Canada; 2010–2012; multicentre (72 sites)	844 (66)	45.8 \pm 13.1	67.4	24.2	363	Apremilast 30 mg BID ³ p.o.	Target nail (NAPSI \geq 1) (16)
			46.5 \pm 12.7	68.8	19.5	195	Placebo	
Paul, et al. (23; 2015)	France; 2010–2012; multicentre (40 sites)	411 (65)	45.3 \pm 13.1	64.2	15.4	175	Apremilast 30 mg BID ³ p.o.	Target nail (NAPSI \geq 1) (16)
			45.7 \pm 13.4	73.0	7.7	91	Placebo	
Poulin, et al. (27; 2013)	Canada; NR; NR	72 (50)	49.0 \pm 11.4	42.9	14.3	28	Adalimumab 40 mg ² sc.	Target nail (NAPSI 0–8) (16)
			54.0 \pm 11.4	34.8	4.3	8	Placebo	
Reich, et al. (15; 2005)	Germany; NR; NR	378 (81)	42.6 \pm 11.7	69.0	31.0	240	Infliximab 5 mg/kg ⁸ iv.	Target nail (10)
			43.8 \pm 12.6	79.0	29.0	65	Placebo	
Rich, et al. (17; 2014)	USA; 5 year; multicentre	766 (71)	45.9 \pm 12.3	75.8	31.3	182	Ustekinumab 45 mg ⁹ sc.	Target nail (12)
			46.0 \pm 10.9	77.0	38.0	187	Ustekinumab 90 mg ⁹ sc.	
			45.1 \pm 11.1	77.8	36.9	176	Placebo	
Van de Kerkhof, et al. (13; 2017)	The Netherlands; 1.5 year; multicentre	1,346 (60)	45.5 \pm 12.5	71.0	22.3	229	Ixekizumab 80 mg Q2W ¹⁰ sc.	Total fingernail (NAPSI > 0) (12)
			45.9 \pm 11.6	78.0	23.2	228	Ixekizumab 80 mg Q4W ¹¹ sc.	
			46.3 \pm 13.5	78.0	22.5	236	Etanercept 50 mg BIW ⁷ sc.	
			47.5 \pm 11.3	79.0	22.4	116	Placebo	
Zhang, et al. (20; 2017)	China; 2013–2015; asian	266 (44)	40.7 \pm 11.3	73.9	6.8	38	Tofacitinib 5 mg BID ³ p.o.	NR (16)
			41.0 \pm 12.0	74.4	4.4	40	Tofacitinib 10 mg BID ³ p.o.	
			41.7 \pm 13.7	70.5	9.1	38	Placebo	

Demography and characteristic of the included 17 studies for NMA.

¹0, 4 then every 8 weeks, ²every 2 weeks, after 80 mg at week 0, and 40 mg at week 1, ³twice daily, ⁴once weekly, ⁵at weeks 0, 4, 12, ⁶at weeks 0, 2, 4, 8, 12, 16, ⁷twice weekly, ⁸at weeks 0, 2, 6 then every 8 weeks, ⁹at weeks 0, 4, 16, ¹⁰every 2 weeks, after a 160 mg starting dose, ¹¹every 4 weeks, after a 160 mg starting dose. SD: standard deviation; NR: not reported; PsA: psoriatic arthritis; NAPSI: Nail Psoriatic Severity Index.

and 0.77, respectively), followed by adalimumab 40 mg every 2 weeks (0.74). The other interventions yielded lower SUCRAs (0.21–0.68); not surprisingly placebo had the lowest probability of being the best option for treating nail psoriasis with a SUCRA of 0.05; Supplementary data available online).

Systematic review

Altogether, 34 studies were eligible for the SR. Five RCTs investigating the efficacy of ixekizumab 80 mg every 4 and 2 weeks (36–42) among psoriatic patients with nail

involvement were included in the SR. Two RCTs were found with ustekinumab 45/90 mg, 2 trials with adalimumab 40 mg every 2 weeks, (43) and another 2 trials with apremilast 30 mg twice daily (44). In addition, the SR included 1 RCT in both groups with the following biologics: tofacitinib 5 and 10 mg twice daily, (45) etanercept 50 mg twice weekly, guselkumab 100 mg every 8 weeks, (46) golimumab 50 and 100 mg every 4 weeks, (31) infliximab 5 mg/kg, (47) risankizumab 90 and 180 mg (32) and secukinumab 150 and 300 mg (26) (see Supplementary data available online).

50 analysis. For NAPSI percentage improvement, the IL-17 inhibitor ixekizumab 80 mg every 4 weeks and every 2 weeks ranked first and second, respectively, followed by ixekizumab 75 mg. Interestingly, the IL-12/23 inhibitor ustekinumab ranked second and third to last. Surprisingly, the IL-23 inhibitor guselkumab also ranked worse than the TNF-inhibitor adalimumab, although in head-to-head comparison RCTs guselkumab was found to be superior to adalimumab in treating skin symptoms (both regarding IGA and PASI 90 at week 16) (29). When NAPSI 50 was used as the outcome measure, etanercept 50 mg twice and once weekly ranked first and second, respectively, and adalimumab 40 mg twice weekly scored third. It must be emphasized, however, that, in this analysis, only RCTs with etanercept, adalimumab, tofacitinib and apremilast could be included; there was no trial with IL-17, IL-12/23 or IL-23 inhibitors. In the current NMA ixekizumab was associated with the highest efficacy for nail psoriasis, while both the IL-23 guselkumab and the IL-12/23 ustekinumab ranked surprisingly low. In a recent meta-analysis, Sawyer et al (51) found that brodalumab, ixekizumab, guselkumab and risankizumab had the highest benefit for skin symptoms. This suggests that the efficacy of biologics may be different in treating skin and nail psoriasis. This is probably due to the different pathogenesis of skin and nail psoriasis symptoms, as well as to the different mode of action of biologics, as shown by the opposing skin and nail results in the guselkumab vs adalimumab trial (29). As nail (especially matrix) psoriasis is known to be associated with PsA, it is tempting to assume that systemic anti-psoriatic agents may perform similarly in nail and PsA studies. In a recent meta-analysis secukinumab was found superior in terms of ACR20 and ACR50 to ustekinumab, while for PASI 75 the ranking was opposite (52). In a more recent NMA, however, ustekinumab 90 mg had almost the same efficacy as ixekizumab (Q2: 80 mg every 2 weeks, after a 160 mg starting dose Q4: 80 mg every 4 weeks, after a 160 mg starting dose) for ACR20 response and PASI 75 response during induction therapy, while ustekinumab 45 mg was less efficacious both in treating skin and joint symptoms (53). According to the recommendation of the National Psoriasis Foundation, (54) ustekinumab, adalimumab, etanercept and infliximab should be regarded as the most appropriate therapeutic option for nail psoriasis. These results provide additional information when choosing the optimal treatment for psoriatic patients who are candidates for systemic therapy. In case clearance of nail symptoms is of considerable importance, according to the current results, the best option would be the IL-17 inhibitor ixekizumab, whereas ustekinumab or guselkumab are potentially less effective.

Study limitations

Several points must be taken into consideration when analysing these results. First, extensive heterogeneity of

outcome measure reporting was found concerning nail psoriasis in the RCTs reviewed. At least 7 different nail scoring systems were used, making the comparison of the results rather difficult. We chose the 2 most commonly used assessment tools: (i) proportional improvement of the NAPSI score (NAPSI percentage) and (ii) the likelihood of achieving 50% reduction in the NAPSI score (NAPSI 50). RCTs, using different nail assessment methods (such as modified NAPSI, Psoriasis Nail Severity Score, Nail Area Severity), had to be excluded from the NMA in order to meet the transitivity condition. This led to considerable reduction in the number of RCTs in the NMA, and resulted in the exclusion of some therapies from the analysis. For example, a recent trial investigating the efficacy of secukinumab (55), with a total of 304 psoriatic patients, had to be excluded from the current analysis, since nail severity and improvement was assessed by a composite fingernail score. In addition, several RCTs had to be excluded from the analysis due to missing outcome values; measure of dispersion or central tendency (for a complete list of reasons for exclusion from the network meta-analysis see the Supplementary data available online). For example this was the reason why another RCT with secukinumab, although it showed excellent efficacy for nail psoriasis (26), could not be included in the current analysis. In an attempt to elaborate on the results of the 16 RCTs not included in the network analysis, missing values were requested from the corresponding authors of the original trials; however, none of them responded.

Secondly, in the current NMA we could only include short-term observations regarding the efficacy of biologics in nail psoriasis. This may limit the relevance of the study, as nail psoriasis improvement is considerably slower than that of the skin. Most analysed RCTs were designed to assess the efficacy of the medications on skin symptoms, for which almost complete response can be expected within 10–16 weeks. Thus, in most RCTs, this time period was chosen as the assessment time. In case of nail symptoms, it may take significantly longer (26–52 weeks) to reach optimal results, and between week 10 and 16 nail psoriasis severity values may change dynamically. This could lead to potential bias in favour of drugs with fast onset of action (e.g. TNF- and IL-17 inhibitors), and trials with later (week 16) assessment time-points. Based on the methodology of NMA, a common comparator arm is needed for the evaluation of the efficacy of the therapeutic agents. As most psoriasis trials are placebo-controlled cross-over studies, the comparator arm is terminated after the primary endpoint (usually at week 10–16). Therefore, unless the trial was designed to assess week 24–52 efficacy as the primary endpoint, long-term study results could not be used in the NMA.

It is noteworthy that in the case of the highest ranked therapy (ixekizumab), nail assessments were performed at week 12; this suggests that assessment time within the

10–16-week range is probably not the most significant factor determining short-term nail treatment efficacy. To date, there have been very few trials evaluating nail psoriasis as a primary end-point in a placebo-controlled, prospective manner (26, 43, 47). In these RCTs long-term (week 32–52) data were indeed significantly better than short-term (week 10–16) results, and additional improvement after week 16 was between 5 and 32% of the total therapeutic result.

Thirdly, there was some diversity among the studies; for example, in terms of the presence of PsA, potentially resulting in further bias. In previous RCTs, which included patients both with and without PsA, NPSI improvement was similar, regardless of PsA status (26, 47). This makes it rather unlikely that the presence or absence of PsA significantly influenced the results, although this cannot be ruled out entirely.

In conclusion, the results of this study have a number of implications for clinical practice and for further research.

Regarding clinical practice, the results provide additional information when choosing treatment for psoriatic patients who are candidates of systemic therapy. If clearance of nail symptoms is of considerable importance, the best option would be the IL-17 inhibitor ixekizumab, whereas ustekinumab or guselkumab are potentially less effective.

Regarding research, the results of future head-to-head comparison RCTs may be used to verify the current results. The outcome parameters and efficacy endpoints of clinical trials in the field of nail psoriasis should be standardized.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was performed with the financial support of the Economic Development and Innovation Operative Programme Grant (GINOP 2.3.2.-15-2016-00048) and a Human Resources Development Operative Programme Grant (EFOP-3.6.2-16-2017-00006) of the National Research, Development and Innovation Office, Hungary, EFOP 3.6.2-16-2017-00009, EFOP 3.6.3-VE-KOP-16-2017-00009, OTKA K_18_128210.

REFERENCES

- Blome C, Costanzo A, Dauden E, Ferrandiz C, Girolomoni G, Gniadecki R, et al. Patient-relevant needs and treatment goals in nail psoriasis. *Qual Life Res* 2016; 25: 1179–1188.
- Augustin M, Reich K, Blome C, Schäfer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol* 2010; 163: 580–585.
- Baran R. The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatology* 2010; 221: 1–5.
- McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage – implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology* 2009; 218: 97–102.
- Radtke MA, Beikert FC, Augustin M. Nail psoriasis – a treatment challenge. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 203–219; quiz 220.
- Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, Daniel CR, Di Chiacchio N, Gregoriou S, et al. Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: a dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81: 228–240.
- Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf DA, Pearson SD, Linder JA. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 135–144.e137.
- Geng W, Zhao J, Fu J, Zhang H, Qiao S. Efficacy of several biological therapies for treating moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis. *Exp Ther Med* 2018; 16: 5085–5095.
- Xu G, Xia M, Jiang C, Yu Y, Wang G, Yuan J, et al. Comparative efficacy and safety of thirteen biologic therapies for patients with moderate or severe psoriasis: a network meta-analysis. *J Pharmacol Sci* 2019; 139: 289–303.
- Wu D, Yue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 563–571.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: e1–34.
- Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1190–1199.
- van de Kerkhof P, Guenther L, Gottlieb AB, Sebastian M, Wu JJ, Foley P, et al. Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 477–482.
- Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, Marino V, Gallo G, Brault Y, et al. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1080–1087.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367–1374.
- Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* 2012; 39: 242–252.
- Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakhrazadeh S, Wasfi Y, Wang Y, et al. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol* 2014; 170: 398–407.
- Merola JF, Elewski B, Tatulych S, Lan S, Tallman A, Kaur M. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 79–87.e71.
- Papp KA, Menter MA, Abe M, Elewski B, Feldman SR, Gottlieb AB, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol* 2015; 173: 949–961.
- Zhang J, Tsai TF, Lee MG, Zheng M, Wang G, Jin H, et al. The efficacy and safety of tofacitinib in Asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci* 2017; 88: 36–45.
- Papp K, Hu A, Rich P, Day R. Apremilast is effective in the treatment of nail psoriasis: results from a phase IIb, randomized, controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: AB185.
- Papp K, Crowley J, Paul C, Gooderham M, Reich K, Hu C, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor: improvements in nail and scalp psoriasis and psoriasis area and severity index in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67.
- Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol* 2015;

- 173: 1387–1399.
24. Jackson JM, Alikhan A, Lebwohl M, Stein Gold L, Levi E, Bagel J. Improvement in scalp and nails with apremilast in patients with moderate plaque psoriasis naive to systemic and biologic therapy: 52-week results of the UNVEIL study. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2018; 11: S20–S21.
 25. Gooderham M, Zhang Z, Day R, Ferris L. Sustained efficacy with apremilast in patients with nail and scalp psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: 52-week results from the liberate study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 66–67.
 26. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M, et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol* 2019; 181: 954–966.
 27. Poulin Y, Crowley JJ, Langley RG, Unnebrink K, Goldblum OM, Valdecantos WC. Efficacy of adalimumab across subgroups of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis of the hands and/or feet: post hoc analysis of REACH. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 882–890.
 28. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 405–417.
 29. Foley P, Gordon K, Griffiths CEM, Wasfi Y, Randazzo B, Song M, et al. Efficacy of guselkumab compared with adalimumab and placebo for psoriasis in specific body regions a secondary analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 676–683.
 30. Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2018; 45: 1053–1062.
 31. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 976–986.
 32. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1551–1560.
 33. Baran RL. A nail psoriasis severity index. *Br J Dermatol* 2004; 150: 568–569.
 34. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343: d5928.
 35. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ* 2014; 349: g5630.
 36. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2317–2327.
 37. Mease P, Kishimoto M, Okada M, Lee C, Moriarty S, Mou J, et al. 52-week efficacy and safety results from SPIRIT-P1: a phase 3 study of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2017; 44: 925.
 38. Van Der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a phase III study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol* 2018; 45: 367–377.
 39. Genovese MC, Combe B, Kremer JM, Tsai TF, Behrens F, Adams DH, et al. Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2. *Rheumatology (UK)* 2018; 57: 2001–2011.
 40. Dennehy EB, Zhang L, Amato D, Goldblum O, Rich P. Ixekizumab is effective in subjects with moderate to severe plaque psoriasis with significant nail involvement: results from UNCOVER 3. *J Drugs Dermatol* 2016; 15: 958–961.
 41. Imafuku S, Torisu-Itakura H, Nishikawa A, Zhao F, Cameron GS, Group JU-S. Efficacy and safety of ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Subgroup analysis of a placebo-controlled, phase 3 study (UNCOVER-1). *J Dermatol* 2017; 44: 1285–1290.
 42. Ghislain PD, Conrad C, Dutronc Y, Henneges C, Calderon DS, Vincent M, et al. Comparison of ixekizumab and ustekinumab efficacy in the treatment of nail lesions of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week data from a phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69.
 43. Elewski BE, Baker CS, Crowley JJ, Poulin Y, Okun MM, Calimlim B, et al. Adalimumab for nail psoriasis: efficacy and safety over 52 weeks from a phase-3, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 2168–2178.
 44. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Goncalves J, Day RM, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 134–142.
 45. Abe M, Nishigori C, Torii H, Thn H, Ito K, Nagaoka M, et al. Tofacitinib for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in Japanese patients: Subgroup analyses from a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *J Dermatol* 2017; 44: 1228–1237.
 46. Orbai AM, Chakravarty SD, You Y, Kafka S, Karyekar CS, Merola JF. Efficacy of guselkumab in psoriasis patients with self-reported psoriatic arthritis with involvement of the scalp, nails, hands, and feet: a pooled analysis from 2 pivotal phase 3 psoriasis studies. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 2852–2854.
 47. Rich P, Griffiths CEM, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Amer Acad Dermatol* 2008; 58: 224–231.
 48. de Vries ACQ, Bogaards NA, Hooft L, Velema M, Pasch M, Lebwohl M, et al. Interventions for nail psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD007633.
 49. Cassell S, Kavanaugh AF. Therapies for psoriatic nail disease. A systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33: 1452–1456.
 50. Armstrong AW, Tuong W, Love TJ, Carneiro S, Grynszpan R, Lee SS, et al. Treatments for nail psoriasis: a systematic review by the GRAPPA Nail Psoriasis Work Group. *J Rheumatol* 2014; 41: 2306–2314.
 51. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohr A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One* 2019; 14: e0220868.
 52. Kawalec P, Holko P, Moćko P, Pilc A. Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatol Int* 2018; 38: 189–201.
 53. Lu C, Wallace BI, Waljee AK, Fu W, Zhang Q, Liu Y. Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: a systematic review and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 381–388.
 54. Crowley JJ, Weinberg JM, Wu JJ, Robertson AD, Van Voorhees AS, Foundation NP. Treatment of nail psoriasis: best practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 87–94.
 55. Paul C, Reich K, Gottlieb AB, Mrowietz U, Philipp S, Nakayama J, et al. Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1670–1675.