

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

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Szabényi Júlia Liza

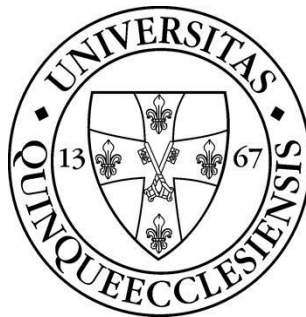
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

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.

BEVEZETÉS

A köröm mint az epidermisz speciális függeléke, gyakran érintett psoriasisban. A psoriasishoz társuló körömtünetek prevalenciája 50 % körüli, azonban psoriasisoz társuló ízületi érintettség esetén elérheti akár a 70-80%-ot is [1]. A pikkelysömörös körömtünetek a köröm mátx és/vagy a körömágy psoriasisos gyulladásának következtében alakulnak ki. A proximális körömrédő alatt elhelyezkedő mátx felelős a körömlemez kialakításáért. A mátx proximális része termeli a körömlemez szuperficiális részét, míg a disztális rész alakítja ki a körömlemez alsó felét. A körömágy közvetlenül a körömlemez alatt fekszik, epithel sejtjei a körömlemez alsó sejtjei soraként biztosítják a körömlemez tapadását a körömágyhoz. A köröm mátx elváltozásai közé sorolható a pontozottság (pitting), a leukonychia, a lunula vörös foltja és a körömlemez hullámossága (crumbling), míg a körömágy rendellenességei közé tartozik az olajfolt tünet, az onycholysis, a hyperkeratosis és a hajszálér vérzés (splinter hemorrhagia) [2][3][4].

A psoriasisoz társuló körömelváltozások különböző súlyossággal manifesztálódnak (enyhe – mérsékelt – súlyos). A psoriasisos körömtünetek súlyosságának meghatározására különböző pontrendszereket fejlesztettek ki, azonban a tünetek objektív értékelése a mai napig kihívást jelent. A leggyakrabban alkalmazott számszerű, validált, objektív pontrendszer a NAPI (NAil Psoriasis Severity Index) [5], melynek segítségével 8, köröm psoriasisra jellemző tünet azonosítható: a körömet 4 egyenlő kvadránsra osztva, kvadránsenként 1-1 pont adható a köröm mátx és a körömágyi tünet jelenléte esetén. Egy körömré maximum 8 pont adható, ami összesen kézzel esetén maximum 80, kéz és lábujjak esetén 160 pontot eredményez.

Felmérések szerint a psoriasisoz társuló körömtünetek jelenléte a betegek életminőségét kedvezőtlenül befolyásolja [6]. Nemcsak kozmetikai rendellenességként jelenik meg, hanem nehezíti a háztartási munkák elvégzését, illetve hátráltatja a napi rutint és a szociális kapcsolatok kialakítását is [7][8]. A kéz- és lábujjak körömtünetek fájdalmat okozhatnak a betegek számára, gátolhatják a kézfunkció használatát. Esetenként depresszió és szuicid gondolatok is társulhatnak a betegséghez. Sok esetben a körömtünetekkel együtt élő betegek a társadalom periferiájára szorulnak, a külvilág megítélése szerint a bőr felszínén és a körömen látható psoriasisos elváltozások a stigmatizáció alapját jelentik [9].

Az elmúlt évek vizsgálatai alapján a körömtünetek jelenléte az arthritis psoriatica (PsA) prediktív markerének mondható [10]. Ennek háttérében feltehetően az áll, hogy a köröm apparátus a vázizomzat- és csontrendszer funkcionális részének tekinthető. A köröm szoros mikro anatómiai kapcsolatban áll az ízületi apparátussal, funkcionálisan a disztális phalanx-hoz

és számos interphalangealis ízületi struktúrához kötődik, beleértve az extensor ínrostokat és a kollaterális szalagokat [11]. Mcgonagle hipotézise szerint a psoriasisos körömtünetek egy részének háttérében enthesitis azonosítható [12].

A köröm psoriasis terápiája a mai napig kihívást jelent mind a betegek mind az orvosok számára [13]. 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 [14][15][16]. A köröm psoriasis kezelését alapvetően meghatározza, hogy önállóan esetleg minimális bőr és/vagy ízületi tünettől társulva jelentkezik, vagy közép-súlyos bőrtünetekhez/arthritis psoriaticához társul. Közép-súlyos bőr és/vagy ízületi tünetek esetén általában szisztémás DMARD vagy biológiai terápia jön szóba, míg enyhe bőr/ízületi tünetek mellett jelentkező körömtérések esetén a terápia választásban elsődleges szempont az érintett körmök száma és a körömtünetek típusa. Legfrissebb ajánlások szerint 1-3 köröm érintettség esetén lokális szteroid és D-vitamin analóg vagy intralézionális szteroid választandó első körben. Szisztémás kezelésként metotrexát (MTX, 15-25 mg/hét) acitretin (0,2-0,4 mg/kg/nap), cyclosporin (3-5 mg/kg/nap) alkalmazható – a terápia kiválasztása a társbetegségektől, az esetleges kontraindikációktól és a körömtünetek jellegétől (mátrix vs. körömágy) függ [17]. A közép-súlyos, súlyos psoriasisos körömtünetek kezelésében jó hatékonyságot mutatnak a biológiai terápiák (TNF α -gátlók, IL-12/23 gátlók, IL-23 gátlók, IL-17 gátlók) valamint a PDE4- és a JAK 1/3 útvonalat megcélzó kis molekulák.

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 körömváltozásokat. Emellett a NAPSI pontrendszer és a körömváltozások szubjektív megítélése közötti korreláció vizsgálata, valamint a vizsgált alanyok körében a kor, nem, vagy az egészségügyi tudás mennyire van befolyással az értékelés eredményére.

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.

MÓDSZEREK

A psoriasisos körömtünetek objektív és szubjektív súlyossági felmérése

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 psoriasishez társuló körömtüneteket. Ezt követően a kérdőívben szereplő körmök objektív (NAPSI által megadott pontszám) súlyosságát összehasonlítottuk a körmökre adott szubjektív súlyossági pontszámmal (értékelők általi szubjektív súlyossági megítélés). 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 kérdőív második része 19 fotót tartalmazott, melyek különböző súlyosságú psoriasisos és egészséges körmőkről készültek. A fotók kiválasztása során figyelmet fordítottunk arra, hogy azok különböző súlyosságú körmőket reprezentáljanak. A körömtünetek objektív súlyosságának meghatározása céljából a NAPSI pontrendszert alkalmaztuk (eredeti 0-8 pontos NAPSI értékelő rendszer). A köröm fotók bemutatási sorrendje random módon került meghatározásra. 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).

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.

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 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 tételjei szerint készült (PRISMA Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [18].

A publikációk kiválasztása, a keresés folyamata, adatgyűjtés

A publikációk keresése MEDLINE (PubMed), CENTRAL és Embase adatbázisokban történt 2019 áprilisáig az alábbi keresési kulcsszóval: „nail” OR „psoriasis” AND random*. A beválasztási kritériumoknak megfelelően a psoriasisához társuló körömtünetek kezelésében alkalmazott biológiai terápiák (TNF α -gátló (infliximab [19], etanercept [20], adalimumab [21], golimumab [22]), IL-17- gátló (ixekizumab [23][24], secukinumab [25]), IL-12/23-gátló (ustekinumab) [26][27], IL-23 gátló (guselkumab) [28][29][30], risankizumab [31]) valamint a JAK 1/3 (tofacitinib) [32][33][34] és PDE4 (apremilast) [35] [36][37] útvonalakat megcélzó kis molekulájú szerek hatékonyságát összemérő randomizált kontrollált vizsgálatokat kerestük. A köröm psoriasis súlyosságának felmérésére a NAPSI pontrendszert választottuk. A terápiák hatékonyságának összehasonlítása a következő értékelési szempontok szerint történt – 1. NAPSI százalékos változása a kiindulási ponttól az elsődleges végpontokig (NAPSI %), 2. a legalább 50 – 75 – 100 % NAPSI csökkenést elérő köröm psoriasisos betegek száma a kiindulási ponttól az elsődleges végpontokig (NAPSI50, NAPSI75, NAPSI100). Az értékelési szempontoknak és a fellelhető adatoknak megfelelően két metaanalízis hálózat készült (NAPSI%, NAPSI 50). A szisztémás összefoglaló tartalmazza a NAPSI75, NAPSI100-ra vonatkozó adatokat, melyekből azonban – statisztikai adatok hiányában – nem sikerült hálózatot alkotni. A vizsgálatok jelentős részénél az elsődleges végpontok a kiindulási ponttól számított 10. 12. vagy a 16. hétre volt tehető.

Statisztikai analízis

A Bayesian-féle hálózatos modell a deviancia információs kritériumok (DIC) felhasználásával történt, mivel a konzisztencia modell (DIC: 63.91) és az inkonzisztencia modell (DIC: 64.09) közel azonos értékű volt. A NAPSI 50 hálózathoz kockázati arányokat (RR „Risk Ratio”), a NAPSI %-os javulásának értékeléséhez átlag különbséget (MD „Mean Difference”) használtunk 95%-os hiteles intervallumokkal (95%CrI). A terápiás ágenseket a SUCRA „Surface Under Cumulative Ranking” felhasználásával rangsoroltuk valószínűség szerint.

EREDMÉNYEK

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

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. 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. 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. A tünetmentes (0) és a súlyos (6-8) NAPSI pontszámú körömök esetén a válaszadók által adott szubjektív pontszámok jó korrelációt mutattak az objektív (NAPSI) pontszámmal. A középsúlyos elváltozást mutató körömök (NAPSI 2-5) szubjektív értékelése esetén azonban jelentős heterogenitás volt megfigyelhető, azaz ebben a csoportban voltak kevésbé és esztétikailag kifejezettebben zavarónak minősített körömök is.

3. A körömelváltozásokra adott szubjektív megítélés az életkor megoszlása alapján

Elemeztük a válaszadók által a 19 körömről 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 psoriasisos társuló körömtüneteket, mint a fiatalabb résztvevők. A 60 év feletti résztvevők értékelték a legmagasabb pontszámmal a köröm fotókat, ezt a csoportot követte a 30-60 év közötti résztvevők és <30 év alattiak.

4. Körömtünetek szubjektív értékelése az egyes alcsoportokon belül

Összehasonlítottuk a körömök 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. 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. 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.

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 fotókhoz, mint a férfiak. Az életkor előrehaladtával a körömtünetek szubjektív súlyosságának megítélése nő, mely különösen a női populációban figyelhető meg.

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.

II. Hálózati metaanalízis eredményei

1. Az analízisben szereplő randomizált kontrollált vizsgálatok jellemzése

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 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.

2. Az intervenciók relatív hatékonysága NAPSI szerint

A NAPSI százalékos javulását illetően (10-16. hétre) 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 összevetése alapján.

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, a rangsorban ezt követően a 2 hetente adott 80 mg ixekizumab és a 75 mg ixekizumab szerepelt. Nem meglepő módon a placebo szerepelt az utolsó helyen. A NAPSI50 hálózatot illetően a valószínűségi táblázat alapján a legjobban teljesítő biológiai terápiának a hetente kétszer adagolt 50 mg etanercept bizonyult rövidtávon, ezt követte a hetente egyszer adagolt 50 mg etanercept és a 2 hetente adott 40 mg adalimumab. Szintén nem meglepő módon itt is a placebo szerepelt az utolsó helyen.

MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK

PhD kutatásom során célkitűzéseim között szerepelt összehasonlítani a psoriasisoz társuló körömtünetek objektív és szubjektív súlyossági értékelését, valamint a középsúlyos, súlyos psoriasisoz társuló körömtünetek esetében alkalmazott biológiai terápiák hatékonyságát hálózati metaanalízis modell segítségével.

Kutatásunk első részében a psoriasisoz társuló körömelváltozások szubjektív megítélésének felmérését végeztük. A psoriasis gyakran érinti a körmöket, ami a körömtünettel rendelkező psoriasisos betegek különböző fokú funkcionális károsodásához vezet. 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. 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 körömök kaptak viszonylag egyenletesen alacsony és magas szubjektív pontszámot. Ez nem meglepő, mivel ezek a körömök vagy nagyon csekély, vagy nagyon kiterjedt klinikai tüneteket mutatnak egységes érzelmeket kiváltva a megfigyelőkből. Másrészt a mérsékelt NAPSI pontszámú körömök esztétikai megítélése meglehetősen heterogén volt. Feltehetően ezek a különbségek a NAPSI inherens természetéből adódnak. Eredményeink azt mutatják, hogy a közepsúlyos NAPSI pontszámú körömök 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. Az életkori sajátosságok mellett a nemeket tekintve, a nők magasabb pontszámmal illették a körömöket, mint a férfiak, bár a különbség nem volt szignifikáns. 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 sem volt jelentős hatással a körömtünetek esztétikai megítélésében.

Annak ellenére, hogy jelentős előrelépés történt a psoriasisos bőrtünetek kezelésében, a körömtünetek a mai napig terápiás 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 körömöt érintenek, illetve mátrix és/vagy körömágy rendellenességei fedezhetőek-e fel.

Bár számos szisztematikus áttekintés és metaanalízis érhető el a biológiai terápiák 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-psoriatikus biológiai terápiák hatékonyságát. Az általunk készített hálózati metaanalízis célul tűzte ki a 2019-ig regisztrált biológiai terápiák (TNF gátló, IL-17 gátló, IL-12/23 gátló és IL-23 gátló) és az új psoriasis ellenes kis molekulájú

terápiás szerek (PDE4-gátló és JAK 1/3-gátló) értékelését és összehasonlítását köröm psoriasisban, illetve azt, hogy melyik terápiás ágens választása javasolt elsőként a kezelésben.

Hálózati metaanalízis vizsgálatunkba olyan randomizált kontrollált vizsgálatok publikációit vontunk be, melyekben a psoriasisos körömtünetek súlyosságának változását objektív paraméterekkel (NAPSI meghatározással) követték. A beválasztott terápiás szerek rövidtávú (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 80 mg), második helyen pedig a 75 mg ixekizumab. Meglepő módon az IL-12/23 gátló ustekinumab a placebo megelőző 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.

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.

Eredményeinket alátámasztja egy 2021-ben Reich és munkatársai által létrehozott hálózati metaanalízis. A tanulmányban középsúlyos-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 [38]. 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 [39].

Vizsgálatunk eredményei alapján elmondható, hogy középsúlyos – súlyos psoriasisához társuló körömtünetek rövidtávú 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 psoriasisoz társuló körömtünetek kezelésében jó eredményt ért el a JAK 1/3 gátló tofacitinib, azonban az intervenciós szert nem hozták forgalomba, mivel a kután tünetek kezelésében kevésbé volt hatásos.

Összegzésként elmondható, hogy a psoriasisoz 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.

ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Psoriasisoz társuló körömtünetek esetén alkalmazott objektív NAPSÍ pontrendszer és a körömelváltozások szubjektív megítélése között részleges korreláció igazolódott. Enyhe és súlyos körömtünetek esetén a körömre adott szubjektív pontszám hasonló volt a körömre adott objektív súlyossági pontszámmal. Mérsékelt súlyos körömök esetén azonban a körömök szubjektív értékelésénél heterogenitás volt megfigyelhető.

2. A hálózatos metaanalízis eredményeket értékelve, meghatároztuk, hogy középsúlyos – súlyos plakkos psoriasisoz társuló körömtünetek rövidtávú 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.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Farber EM, Nall L (1992) Nail psoriasis. *Cutis* 50:174–178
2. Edwards F, De Berker D (2009) Nail psoriasis: clinical presentation and best practice recommendations. *Drugs* 69:2351–2361
3. Kaur I, Saraswat A, Kumar B (2001) Nail changes in psoriasis: a study of 167 patients. *Int J Dermatol* 40:601–603

4. Poindexter GB, Scher RK, Nendedkar-Thomas MA (2022) Psoriasis of the Nails. Mild-to-Moderate Psoriasis, Second Ed 225–248
5. Baran RL (2004) A nail psoriasis severity index. *Br J Dermatol* 150:568–569
6. Reich A, Szepietowski JC (2011) Health-related quality of life in patients with nail disorders. *Am J Clin Dermatol* 12:313–320
7. Baran R (2010) The burden of nail psoriasis: An introduction. *Dermatology* 221:1–5
8. Klaassen KMG, Van De Kerkhof PCM, Pasch MC (2014) Nail Psoriasis, the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 28:1690–1695
9. Langley RG, Daudén E (2010) Treatment and management of psoriasis with nail involvement: a focus on biologic therapy. *Dermatology* 221 Suppl 1:29–42
10. Cui R, Zhang H, Chen M, Wang Q, Tong Q, Chen Z, Yan KX, Ding YF, Dai SM (2022) Unequal relevance between different subtypes of fingernail psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. <https://doi.org/10.1007/S10067-022-06107-0>
11. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, 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
12. McGonagle D, Tan AL, 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
13. Radtke MA, Beikert FC, Augustin M (2013) Nail psoriasis - a treatment challenge. *J Dtsch Dermatol Ges* 11:203–220
14. Haderer E, Mosca M, Hong J, Brownstone N, Bhutani T, Liao W (2021) Nail Psoriasis: A Review of Effective Therapies and Recommendations for Management. *Dermatol Ther (Heidelb)* 11:799–831
15. Kassir M, Kircik L, Weinberg J, Fatima F, Yamauchi P, Lotti T, Wollina U, Grabbe S, Goldust M (2022) Treatment of Nail Psoriasis. *J Drugs Dermatol* 21:146–150
16. Ricardo JW, Lipner SR (2021) Nail Psoriasis in Older Adults: Intralesional, Systemic, and Biological Therapy. *Dermatol Clin* 39:195–210

17. Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, 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
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, 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
19. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CEM (2005) Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet (London, England)* 366:1367–1374
20. Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, Marino V, Gallo G, Brault Y, Germain JM (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
21. Poulin Y, Crowley JJ, Langley RG, Unnebrink K, Goldblum OM, Valdecantos WC (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
22. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, 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
23. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, Braun D, Banerjee S (2012) Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 366:1190–1199
24. van de Kerkhof P, Guenther L, Gottlieb AB, 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
25. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M, Parneix A, Regnault P, You R, 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
26. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, 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
 27. Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, Kerkmann U, Ghislain PD, Poulin Y (2014) Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol* 170:398–407
 28. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB (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
 29. Foley P, Gordon K, Griffiths CEM, Wasfi Y, Randazzo B, Song M, Li S, Shen YK, 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
 30. Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, 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
 31. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al (2017) Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 376:1551–1560
 32. Merola JF, Elewski B, Tatulych S, Lan S, Tallman A, 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
 33. Papp KA, Menter MA, Abe M, et al (2015) 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

34. Zhang JZ, Tsai TF, Lee MG, 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
35. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al (2015) 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
36. Papp K, Hu A, Rich P DR (2012) Apremilast is effective in the treatment of nail psoriasis: Results from a phase IIb, randomized, controlled study. *J Am Acad Dermatol* 66:AB185
37. Paul C, Cather J, Gooderham M, 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
38. Elewski BE, Blauvelt A, Gallo G, Wolf E, McKean-Matthews M, Burge R, Merola JF, Gottlieb AB, Guenther LC (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. Huang IH, Wu PC, Yang TH, Li H, Huang YT, Cheng YC, Kuo PH, Lee YH, Huang YC, Tu YK (2021) Small molecule inhibitors and biologics in treating nail psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 85:135–143

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- 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. 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)

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 szeretetet 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 finansziális 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.

