

Aktuální pohled na léčbu nehtové psoriázy

MUDr. Gabriela Janoušková

Dermatovenerologické oddělení FN Motol, Praha

Psoriáza je chronické zánětlivé imunitně zprostředkované onemocnění, které postihuje 2–3 % populace. Prevalence postižení nehtů u pacientů s psoriázou se pohybuje mezi 10 až 82 %. Nehtová psoriáza je považována za rizikový faktor vývoje psoriatické artritidy. Odhaduje se, že u pacientů s psoriatickou artritidou jsou nehty postiženy v 80 až 90 % případů. Přestože projevy na nehtech mají závažný negativní dopad na kvalitu života pacienta, bývá nehtová psoriáza často přehlížena nebo neefektivně léčena.

Klíčová slova: nehtová psoriáza, NAPSÍ, lokální a celková léčba, biologika.

Current view on the treatment of nail psoriasis

Psoriasis is a chronic inflammatory immune-mediated disease that affects 2–3% of the population. The prevalence of nail involvement in psoriasis patients ranges from 10 to 82%. Nail psoriasis is considered a risk factor for the development of psoriatic arthritis. It is estimated that 80 to 90% of psoriatic arthritis patients have nail involvement. Although nail manifestations have a serious negative impact on the patient's quality of life, nail psoriasis is often overlooked or ineffectively treated.

Key words: nail psoriasis, NAPSÍ, topical and systemic therapy, biologics.

Úvod

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění kůže postihující 2–3 % populace. Postižení nehtů je popisováno u 10 až 82 % pacientů s psoriázou a předznamenává vážnější průběh onemocnění (1).

Izolovaná nehtová psoriáza je přítomná u 5 až 10 % pacientů (2). Postižení nehtů u pacientů s psoriatickou artritidou (PsA) dosahuje až 90 %, přičemž změny na nehtech jsou důležitým prediktorem entezitidy spojené s časnými stadii PsA (3, 4). Možným vysvětlením této vysoké incidence je blízká anatomická lokalizace mezi nehtem a distálním interfalangeálním skloubením, místem manifestace PsA. Některé studie naznačují, že PsA je častěji spojena s nehtovou psoriázou než s izolovanou kožní psoriázou (3). Ne všechny studie však toto zjištění potvrdily. Publikovaná data poukazují na významné ovlivnění kvality života pacientů s projevy nehtové psoriázy,

kteřá představuje významné psychologické zatížení a omezení profesních i každodenních aktivit nemocného. Přestože projevy na nehtech považuje 86 % pacientů za obtěžující, 87 % za esteticky rušivé a 59 % za bolestivé, bývá nehtová psoriáza často přehlížena nebo neefektivně léčena (5).

Klinický obraz

Klinická manifestace nehtové psoriázy souvisí s anatomickou lokalizací postižené části nehtu.

Následkem fokální abnormální keratinizace proximální nehtové matrix dochází k dolíčkování nehtů, prohloubení důlků, červené skvrny v oblasti lunuly, leukonychie (bělavé zbarvení nehtových plotének) a ztráta transparentnosti nehtu souvisí s postižením střední části matrix. Zasažením celé nehtové matrix dochází k drolení nehtů. Při postižení nehtového lůžka mohou být na nehtech patrné

olejové skvrny, třískovité hemoragie, subunguální hyperkeratózy a onycholýza, která je u psoriatických nehtů typicky ohraničena erytematózním lemem (6). Podobně jako u kožní psoriázy může být nástup psoriatických změn na nehtech úzce spojen s Koebnerovou izomorfni odpovědí vyvolanou mechanickým traumatem, například při manikúře včetně zastříhování kutikuly, odstraňováním subunguálních nánosů nebo nošením nevhodné obuvi. Od roku 2003 je k objektivnímu hodnocení nehtového postižení používán skórovací systém NAPSÍ (The Nail Psoriasis Severity Index), který hodnotí míru postižení nehtu (7). Celkové NAPSÍ skóre získáme součtem skóre jednotlivých nehtů, které jsou rozděleny na kvadranty a v těchto kvadrantech hodnotíme zvlášť přítomnost změn vycházejících z postižení nehtové matrix (leukonychie, červené skvrny v oblasti lunuly, dolíčkování nebo drolení nehtů, skóre 0–4) a nehtového lůžka (ole-



MUDr. Gabriela Janoušková
Dermatovenerologické oddělení FN Motol, Praha
gabina.janouskova@gmail.com

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(2):78-83

Článek přijat redakcí: 10. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2023

jové skvrny, třískovité hemoragie, subunguální hyperkeratózy a onycholýza, skóre 0–4). Obě skóre se pro každý nehet sčítají. V roce 2007 byla navržena modifikace NAPSÍ (mNAPSÍ) s cílem zvýšit senzitivitu NAPSÍ odstupňováním závažnosti každého parametru od 0 do 3 v jednotlivých kvadrantech (8). Ačkoli je mNAPSÍ časově náročný, prokazuje vynikající spolehlivost a přesnost hodnocení postižení psoriatického nehtu. Skórovací index NAPPA (Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis) používaný převážně v klinických studiích odráží nejen závažnost nehtové psoriázy, ale i kvalitu života pacientů (1).

Léčba

Nehtová psoriáza je refrakterní onemocnění a účinnost léčby je stále omezená. Vzhledem k specifické anatomii nehtů je obtížné dosáhnout účinných koncentrací lokálních léčiv v nehtové ploténce, nehtovém lůžku nebo nehtové matrix. Léčba psoriázy nehtů by měla být individualizována podle počtu postižených nehtů, postiženého místa nehtu a přítomnosti postižení kůže a/nebo kloubů.

Ačkoli existuje několik doporučených léčebných postupů, zatím není k dispozici konzistentní léčebný algoritmus. Pomalý růst nehtů a s tím související nutnost dlouhodobé terapie s možnými vedlejšími účinky a případným zklamáním z výsledku léčby může mít negativní vliv na pacientovu spolupráci a motivaci (9). Vzhledem k vysoké prevalenci souběžně se vyskytující onychomykózy je důležitá správná diagnostika a cílená léčba i tohoto onemocnění k dosažení lepšího výsledku všech ostatních léčebných postupů (10).

Lokální léčba

Ačkoli topická léčba je základem terapie kožních projevů psoriázy, její využití v léčbě projevů na nehtech je jen minimálně dokumentováno (6). Jestliže změny na nehtech jsou mírného rozsahu nebo postižení nehtů je jediným klinickým projevem onemocnění se zasažením ≤ 3 nehtů, pak v první linii jsou lékem volby topické preparáty (11). Nejčastěji jsou používány lokální kortikosteroidy, analoga vitaminu D₃, méně často ditranol, 5-fluorouracil, takrolimus a tazaroten a cyklosporin. Úspěch lokální léčby do značné míry závisí na anatomické lokalizaci psoriatických projevů.

Při postižení nehtové matrix se doporučuje aplikace lokálních preparátů na proximální nehtový val, při postižení nehtového lůžka je před zahájením léčby vhodné odstranit nehet k hyponychiu.

Lokální monoterapie kortikosteroidy

Často používané silně účinné a velmi silně účinné kortikosteroidy se zdají být efektivnější při postižení nehtové matrix než nehtového lůžka. Aplikují se jednou až dvakrát denně, případně je preferována pulzní léčba omezující výskyt nežádoucích účinků vyplývajících z dlouhodobé aplikace topických kortikosteroidů. Klinický efekt lze pozorovat za 4–6 měsíců léčby. Nejčastěji doporučovaný je 0,05% klobetazol-propionát v krému nebo masti aplikovaný v okluzi. V roce 1999 Baran a Tosti popsali úspěšnou aplikaci 8% klobetazol-propionátu v laku na postižené nehty s téměř 80% léčebnou odpovědí (12). Léčba lakem je efektivní jak při postižení nehtové matrix, tak i nehtového lůžka (13).

Kombinovaná terapie

Z dostupných publikací je zřejmé, že nejčastější topickou léčbou jsou lokálně aplikované kortikosteroidy v kombinaci s deriváty vitaminu D₃, tazarotenem či topickými inhibitory kalcineurinu.

Synergický účinek těchto léčiv může vést k snížení dávkování kortikosteroidů a tím i redukci jejich nežádoucích účinků. Výsledky studií hodnotící efekt kombinované léčby lokálními kortikosteroidy a kalcipotriolu jsou sporné, nicméně představují nejčastěji používanou lokální léčbu současnosti (14, 15).

Analoga vitaminu D₃

Účinnost kalcipotriolu v masti na projevy nehtové psoriázy při aplikaci 2× denně po dobu 5 měsíců byla hodnocena ve studii s 24 pacienty. Kalcipotriol byl hodnocen jako zvláště účinný v redukci subunguální hyperkeratózy, onycholýzy a dyskolorace nehtu (16). Dvojitě zaslepená, randomizovaná studie zahrnující 58 pacientů s psoriatickým postižením nehtového lůžka porovnávala efekt lokální léčby kalcipotriolu v masti při aplikaci 2× denně a betametazon-dipropionátu se salicylovou vazelinou.

Použití obou postupů vykazovalo podobné léčebné výsledky v redukci subunguálních hyperkerátóz u poloviny pacientů (17). Na vzorku 15 pacientů byl hodnocen efekt léčby takalcitolem, který je in vitro účinnější než kalcipotriol. Při aplikaci takalcitolu v masti 1× denně po dobu 6 měsíců došlo k podstatnému zlepšení zejména onycholýzy a subunguální hyperkeratózy (18).

Ostatní lokální léčba

Několik studií dokládá pozitivní efekt aplikace 0,1% tazarotenu v gelu u nehtové psoriázy, a to zejména zlepšení onycholýzy a dolíčkování, případně hyperkeratózy a olejových skvrn. K dispozici jsou i data poukazující na zlepšení projevů po aplikaci 0,1% a 0,03% takrolimu masti a 70% cyklosporinu v olejovém roztoku (19). Aplikace 2× denně 1% 5-fluorouracilu v souboru 20 pacientů vedla ke zlepšení subunguální hyperkeratózy a dolíčkování v 75%, aplikace 1× denně rovněž vykazuje statisticky významné zlepšení. Antralin aplikovaný ve stoupající koncentraci 0,4–2% denně na nehtové lůžko na dobu 30 minut byl středně účinný u 60% pacientů. Účinnost a bezpečnost aplikace indigo naturalis v oleji prokazuje studie, do které bylo zahrnuto 31 pacientů. Aktivní komponentu indigo naturalis, indirubin, využívá čínská medicína již desetiletí v léčbě psoriázy. V této studii došlo po 12týdenní léčbě k redukci mNAPSÍ o 49,8%, po 24 týdnech o 76,6% při aplikaci 2× denně (20).

Intralezionální léčba

Konvenční léčbou nehtové psoriázy je intralezionální aplikace kortikosteroidů. Aplikace triamcinolon-acetonidu do proximálního nehtového valu při postižení nehtové matrix může zlepšit zejména dolíčkování a rýhování (19). Dalším intralezionálně používaným lékem u psoriázy nehtů je metotrexát (MTX). Kazuistické sdělení uvádí signifikantní zlepšení subunguální hyperkeratózy a dolíčkování při použití intralezionálně aplikovaného MTX v dávce 2,5 mg jednou týdně po dobu 6 týdnů, které přetrvávalo i 2 roky po léčbě (21). V roce 2018 Üstüner et al. dospěli k závěru, že injekce intralezionálního MTX se jeví účinnější při léčbě psoriázy nehtů se známky postižení nehtové matrix, zatímco injekce triamcinolon-acetonidu je efektivnější

při postižení nehtového lůžka (22). Otevřená studie porovnávající účinnost intramatrikálně podaného triamcinolon-acetonidu, MTX a cyklosporinu u psoriatického nehtu prokázala, že cyklosporin byl nejméně účinným lékem s nejvíce vedlejšími účinky (23). Významným omezením intralezionální léčby je výrazná bolestivost zákroku.

Fototerapie

Fototerapie používaná při léčbě psoriázy nehtů zahrnuje ultrafialové záření B (UVB), kombinaci psoralenu a ultrafialového záření A (PUVA) a pulzní barvivový laser (PDL). PUVA terapie vykazuje různé výsledky, lepší léčebná odpověď je patrná při postižení nehtového lůžka, zatímco při postižení nehtové matrix je efekt minimální. Randomizovaná, dvojité zaslepená studie prokázala, že použití PDL může být účinnou a dobře tolerovanou alternativou v léčbě psoriázy nehtů (24).

Systémová léčba

Systémová terapie se obvykle doporučuje pacientům s postiženými > 3 nehty, u pacientů rezistentních na topickou či intralezionální léčbu nebo u nemocných s významně sníženou kvalitou života, zejména u pacientů se souběžnými kožními projevy a/nebo PsA (1).

Acitretin

Acitretin, syntetický derivát vitamínu A, se v léčbě kožních projevů psoriázy používá již řadu let a rovněž byl prokázán jeho pozitivní přínos i v léčbě lupénky nehtů. Data uvádějí, že nízké dávky acitretinu (0,2–0,3 mg/kg/den) vedly k průměrnému zlepšení Napsi o 41 % po 6 měsících léčby (25). Některé studie naznačují, že může dojít ke zlepšení Napsi o 40–50 % za 6–12 měsíců. Souhrnně je acitretin však podstatně méně účinný v krátkodobém horizontu a léčba by tedy měla trvat alespoň 6 měsíců (26, 27). Terapie acitretinem je vhodná zejména pro pacienty se ztlustělými nehty a výraznou subunguální hyperkeratózou.

Cyklosporin

Léčba cyklosporinem v nízké dávce vede u většiny pacientů alespoň k mírnému zlepšení projevů nehtové psoriázy jak při postižení nehtové matrix, tak i nehtového lůžka.

Systémovou léčbu cyklosporinem je možné podpořit lokální aplikací kalcipotriolu v krému, po 3měsíční léčbě bylo zaznamenáno výrazné zlepšení u 79 % pacientů v porovnání se 48 % pacientů léčených cyklosporinem v monoterapii (28).

Metotrexát

Ačkoli je MTX jedním z nejčastěji používaných systémových léků v léčbě psoriázy nehtů, jeho terapeutická účinnost je mnohem nižší než u většiny biologických látek (26, 27, 29). Optimální dávka MTX by měla být 15 mg/týden, maximální dávka by neměla překročit 30 mg/týden. Léčbu MTX je vhodné ponechat do dosažení alespoň mírného zlepšení s následným zvážením redukce dávky (1, 30).

Biologická léčba

Cílená biologická léčba je v posledních letech trendem v léčbě psoriázy nehtů u pacientů se současnými závažnými kožními a artritickými projevy, u nichž konvenční systémová terapie nebyla dostatečně účinná. Přestože je obtížné porovnávat výsledky léčby jednotlivými biologiky, inhibitory interleukinu IL-17 vykazují lepší účinnost v krátkodobém horizontu v porovnání s inhibitory IL-23 a inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-α), ačkoli dlouhodobá účinnost je u inhibitorů IL-17 a inhibitorů TNF-α obdobná. Inhibitory IL-23 a inhibitory TNF-α vykazují podobný efekt v léčbě psoriázy nehtů (31).

Inhibitory TNF-α

Adalimumab (ADM)

Bezpečnost a účinnost ADM byla hodnocena v randomizované placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou a souběžnou středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali 40 mg ADM každý druhý týden (počínaje týdnem 1 po dávce 80 mg v týdnu 0) nebo placebo, přičemž primárním cílem bylo skóre Napsi-75 (75% snížení oproti výchozí hodnotě ve skóre Napsi) v týdnu 26. Primární cílový parametr byl dosažen u 47,4 % pacientů s ADM oproti 3,4 % pacientů dostávajících placebo, v 52. týdnu dosáhlo Napsi-75

54,5 % pacientů ve skupině kontinuálně dostávající ADM (32).

Etanercept (ETN)

24týdenní randomizovanou otevřenou studii provedl Ortonne a kol. v roce 2013 (33). Účinnost dvou dávkovacích režimů ETN byla porovnávána u pacientů, u kterých dříve selhala alespoň jedna systémová terapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny s ETN, která dostávala 50 mg 2× týdně po dobu 12 týdnů a následně 1× týdně dalších 12 týdnů nebo do skupiny aplikující ETN 50 mg 1× týdně 24 týdnů. Primárním cílem bylo průměrné zlepšení Napsi během 24 týdnů terapie u nehtu s nejzávažnějšími abnormalitami. Na začátku léčby bylo průměrné Napsi cílového nehtu 6,0 ve skupině ETN 2× týdně/1× týdně, resp. 5,8 ve skupině ETN 1× týdně/1× týdně. V 24. týdnu se průměrné cílové skóre Napsi snížilo o 4,3 ve skupině 2× týdně/1× týdně a o 4,4 ve skupině 1× týdně/1× týdně.

Infliximab (IFX)

Účinek léčby IFX byl hodnocen v 50týdenní multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii, primárně navržené k hodnocení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti IFX u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou. Zároveň bylo hodnoceno procentuální zlepšení Napsi v 10., 24. a 50. týdnu. K úplnému zhojení nehtové psoriázy došlo u 6,9 % pacientů v týdnu 10, u 26,4 % pacientů ve 24. týdnu a u 44,7 % pacientů po 50 týdnech léčby. Ve skupině s placebem bylo zhojení nehtů zaznamenáno u 1,7 % a 5,1 % pacientů v týdnech 10 a 24 (34).

Golimumab (GOM)

Studie GO-VIBRANT fáze 3 zahrnovala biologicky naivní pacienty s aktivními projevy psoriatické artritidy, u kterých byla mimo jiné hodnocena účinnost léčby projevů nehtové psoriázy. Pacienti byli randomizováni k intravenózní aplikaci GOM v dávce 2 mg/kg v týdnech 0, 4 a poté každých 8 týdnů až do týdne 52 nebo k placebo v týdnech 0, 4, 12 a 20. Pacienti, kteří dostávali placebo, byli převedeni na GOM v 24. týdnu studie. Pacienti dostávající GOM dosáhli většího snížení skóre Napsi oproti placebo v 14. týdnu (-9,6 vs. -1,9) a v týdnu 24 (-11,4 vs. -3,7) (35).

Cetrolizumab pegol (CZP)

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie hodnotila účinnost CZP u pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem nebo 400 mg CZP v týdnu 0, 2 a 4 následované dávkou buď 200 mg CZP každé 2 týdny nebo 400 mg CZP každé 4 týdny podávaným subkutánně. Jedním ze sekundárních cílových parametrů bylo hodnocení účinku CZP na nehtovou psoriázu. Změna mNAPSI oproti výchozímu stavu v týdnu 24 byla –1,6 ve skupině CZP 200 mg à 2 týdny, –2,0 ve skupině CZP 400 mg à 4 týdny a –1,1 u placeba (36).

Inhibitory IL-23

Guselkumab (GUS)

V roce 2018 Foley a kol. analyzovali data o účinnosti GUS ve srovnání s ADM a placebem při léčbě psoriázy křtice, dlaní a/nebo chodidel a nehtů ze studií VOYAGE 1 a VOYAGE 2. Pacienti byli randomizováni k GUS v dávce 100 mg v týdnu 0, 4 a poté každých 8 týdnů; nebo ADM v dávce 80 mg v týdnu 0, 40 mg v týdnu 1 a poté každé 2 týdny; nebo placebo následované GUS 100 mg počínaje 16. týdnem. Postižení nehtů psoriázou bylo hodnoceno pomocí skóre f-PGA (Physician Global Assessment of Fingernail Psoriasis) a NAPSI nejvíce postiženého nehtu. Procento pacientů, kteří dosáhli úplného nebo téměř úplného zhojení projevů nehtové psoriázy (f-PGA skóre 0 nebo 1) bylo statisticky významně vyšší ve skupině s GUS oproti skupině s placebem v týdnu 16 (46,7 % vs. 15,2 %), ale srovnatelné se skupinou pacientů léčených ADM v týdnu 24 (60,0 % vs. 64,3 %). Procento pacientů, kteří dosáhli cílového skóre NAPSI 0 byl statisticky významně vyšší ve skupině s GUS ve srovnání se skupinou s placebem v týdnu 16 (16,0 % vs. 5,4 %) a srovnatelné mezi skupinami s GUS a ADM v týdnu 24 (30,6 % vs. 32,6 %) (37).

Ustekinumab (UST)

Účinnost a bezpečnost UST u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (PHOENIX 1). Pacienti byli randomizováni k léčbě UST 45 mg nebo 90 mg v týdnech 0, 4 a poté každých 12 týdnů; nebo k placebu v týd-

nech 0 a 4 s následným přechodem na UST v týdnu 12. Pacienti, kteří byli původně randomizováni k léčbě UST v týdnu 0, a kteří dosáhli dlouhodobé odpovědi (alespoň 75% zlepšení v Psoriasis Area Severity Index [PASI 75]) v 28. a 40. týdnu byli v 40. týdnu znovu randomizováni buď k pokračování v udržovacím dávkování nebo k ukončení léčby. Nehtová psoriáza se hodnotila pomocí skóre NAPSI na nejvíce postiženém nehtu, f-PGA a průměrného počtu postižených nehtů. V 24. týdnu došlo k zlepšení skóre NAPSI o 46,5 % (UST 45 mg) a 48,7 % (UST 90 mg). Podstatné zlepšení f-PGA bylo pozorováno v 24. týdnu. Většina pacientů léčených UST s výchozím skóre f-PGA ≥ 3 dosáhla zlepšení alespoň o 1 bod. Mezi pacienty s výchozím skóre f-PGA 2 se zlepšilo na skóre 1 21 % pacientů ve skupině s dávkou UST 45 mg a 12 % pacientů s dávkou 90 mg. Mezi pacienty s f-PGA 4 a 5 došlo ke zlepšení u 72,0 % pacientů (UST 45 mg) a 95 % pacientů (UST 90 mg) (38).

Risankizumab (RZB)

V randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii KEEPSAKE 1 fáze 3 byla hodnocena účinnost RZB u pacientů s aktivní psoriatickou artritidou a sekundární cílové parametry zahrnovaly kromě jiných mNAPSI a f-PGA. Pacienti byli v poměru 1:1 randomizováni k podávání RZB 150 mg nebo placeba v týdnech 0, 4 a 16. Pacienti dostávající RZB dosáhli většího snížení skóre mNAPSI oproti placebu v 24. týdnu (–9,8 vs. –5,6) a f-PGA (–0,8 vs. –0,4) (39). Elewski a kol. analyzovali výsledky studie LIMMitless, probíhající fáze 3, multicentrické, otevřené prodloužené studie k vyhodnocení dlouhodobé účinnosti RZB na projevy psoriázy nehtů, pokožky křtice, dlaní a plosek (40). Pacienti studie LIMMitless se rekrutovali z pacientů dříve zařazených do studie UltIMMa-1 a UltIMMa-2 fáze 3, ve které byli dospělí se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou randomizováni k léčbě RZB 150 mg po dobu 52 týdnů a poté pokračovali v otevřené studii v léčbě RZB každých 12 týdnů. Po 256 týdnech nepřetržitě léčby dosáhly 2/3 pacientů skóre NAPSI 0 a průměrné zlepšení NAPSI oproti výchozímu stavu bylo 81,4 %. Ve dvojitě zaslepených, randomizovaných studiích fáze 3 (UltIMMa-1 a UltIMMa-2) byli pacienti randomizováni k léčbě RZB 150 mg; UST 45 mg

nebo 90 mg v závislosti na hmotnosti; nebo dostávali placebo. Po 16 týdnech léčby byli pacienti v rameni s placebem převedeni na léčbu RZB. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 52 týdnů. Po 52 týdnech došlo v rameni s RZB k významnému zlepšení NAPSI v porovnání s UST (–16,1 vs. –12,2) (41).

Tildrakizumab (TIL)

Rychlé zlepšení psoriázy nehtů při léčbě TIL bylo zjištěno v retrospektivní studii zahrnující 8 pacientů. Průměrná výchozí hodnota mNAPSI byla 51,9, ve 4. týdnu bylo průměrné mNAPSI skóre 30,8 (40,6% zlepšení) a v 20. týdnu mNAPSI 5,1 (90% zlepšení) (42).

Inhibitory IL-17

Ixekizumab (IXE)

IXORA-S byla 52týdenní multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, head-to-head studie, ve které byli pacienti se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou randomizováni do skupiny léčené buď IXE (počáteční dávka 160 mg, poté 80 mg každé 2 týdny po dobu 12 týdnů následovaná dávkou 80 mg každé 4 týdny) nebo UST (45 mg/90 mg podle hmotnosti pacienta v týdnech 0, 4 a poté každých 12 týdnů). 61,8 % a 63,3 % pacientů léčených IXE nebo UST mělo příznaky nehtové psoriázy, z nich 64,3 % a 60,0 % mělo významnou výchozí psoriázu nehtů definovanou jako NAPSI ≥ 16 s počtem postižených nehtů ≥ 4 nehty. Průměrné výchozí skóre NAPSI bylo 28,3 a 24,8 ve skupinách léčených IXE a UST. Statisticky významně více pacientů s výchozí psoriázou nehtů dosáhlo NAPSI 0 ve skupině s IXE než s UST v 16. týdnu léčby (31,0 % vs. 16,2 %) i v týdnu 52 (61,9 % vs. 28,6 %). Mezi pacienty s významnou výchozí psoriázou nehtů dosáhlo NAPSI 0 v týdnu 20 ve skupině s IXE 25,9 % pacientů (vs. UST 9,5 %) a v 52. týdnu 57,4 % (vs. 17,5 %) (43). Účinnost IXE na projevy nehtové psoriázy byla rovněž hodnocena v analýze podskupin studie UNCOVER-3, ve které byli pacienti náhodně přiřazeni k léčbě IXE (80 mg každé 4 týdny po úvodní dávce 160 mg; nebo 80 mg každé 2 týdny po úvodní dávce 160 mg), ETN (50 mg dvakrát týdně), nebo placebo. Od 12. týdne dostávali pacienti s IXE nezaslepený IXE každé 4 týdny až do 60. týdne, ostatní pacienti byli rovněž převedeni

na IXE ve stejném dávkovacím schématu po úvodní nasycovací dávce, přičemž pacienti s ETN byly na IXE převedeny až po 4týdenní terapii placebem. Účinnost byla hodnocena průměrným procentuálním zlepšením NAPSÍ v 12. a 60. týdnu. V 12. týdnu bylo dosaženo většího průměrného procentuálního zlepšení NAPSÍ u IXE podávaného á 4 týdny (36,7%) a IXE á 2 týdny (35,2%) vs. ETN (20,0%) a placebo (–34,3%). V 60. týdnu bylo průměrné procentuální zlepšení NAPSÍ vyšší než 80%, a to bez ohledu na počáteční léčbu a úplného vymizení příznaků nehtové psoriázy bylo dosaženo u více než 50% pacientů (44).

Brodalumab (BRD)

V roce 2020 byly publikovány údaje dvou studií fáze III (AMAGINE-2/-3), které hodnotily účinnost léčby BRD u nehtové psoriázy. Pacienti se středně těžkou až těžkou psoriázou byli náhodně přiděleni k léčbě BRD (210 mg nebo 140 mg v týdnu 0, 1 a následně každé 2 týdny), UST (45 mg nebo 90 mg dle hmotnosti pacienta ve standardním dávkovacím režimu) nebo placebem. Ve 12. týdnu byli pacienti léčeni BRD znovu randomizováni k udržovací dávce BRD 210 mg každé 2 týdny nebo 140 mg každé 2 týdny, každé 4 týdny nebo každých 8 týdnů. Pacienti užívající UST pokračovali v léčbě UST každých 12 týdnů a pacienti užívající placebo dostávali 210 mg BRD každé 2 týdny. Cílové parametry zahrnovaly mimo jiné průměrné zlepšení NAPSÍ a dosažení skóre NAPSÍ 0. Srovnání BRD a UST prokázalo zlepšení průměrného skóre NAPSÍ 43,7% vs. 31,8% v týdnu 12, 76,9% vs. 58,9% v týdnu 24, 82,4% vs. 69% v týdnu 36 a 83,1% vs. 75% v týdnu 52. NAPSÍ 0 dosáhlo v týdnu 12 7,9% pacientů ve skupině s BRD vs. 2,2% pacientů užívajících

UST, v týdnu 24 31,6% vs. 18,8%, v týdnu 36 54,2% vs. 33,7% a v týdnu 52 dosáhlo NAPSÍ 0 63,8% pacientů ve skupině s BRD vs. 39,1% pacientů užívajících UST (45).

Secukinumab (SCK)

Cílem TRANSFIGURE, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované, multicentrické studie fáze IIIb bylo prokázat účinnost a bezpečnost SCK při léčbě psoriázy nehtů. Pacienti dostávali placebo nebo SCK 150 mg nebo 300 mg 1× týdně po dobu 5 týdnů a následně každé 4 týdny až do týdne 132. Pacienti, kteří dostávali placebo, byli v 16. týdnu převedeni na SCK 150 mg nebo 300 mg ve shodném dávkovacím schématu jako pacienti od počátku zařazení do ramen se SCK. Průměrné zlepšení NAPSÍ bylo hodnoceno v týdnech 16, 32 a 132. Obě dávky SCK prokázaly v 16. týdnu převahu nad placebem s průměrným zlepšením NAPSÍ o 37,9% a 45,3% vs. 10,8%. Účinnost zůstala zachována i v 32. týdnu (zlepšení NAPSÍ o 52,6% a 63,6%) a v 2,5 letech (zlepšení o 63,6% a 73,3%) (46).

Inhibitory fosfodiesterázy 4

Apremilast (APR)

V roce 2016 byla publikována sekundární analýza studií ESTEEM 1 a 2 zaměřená na účinnost APR v obtížně léčitelných lokalitách psoriázy, včetně postižení nehtů. Pacienti užívali APR 30 mg 2× denně nebo placebo a v 16. týdnu byli ti, kteří užívali placebo převedeni na APR. Ve studii ESTEEM 1 vykazovali pacienti užívající APR zlepšení NAPSÍ v týdnech 16, 32 a 52 o 22,5%, 43,6% a 60,2% a NAPSÍ-50 (50% snížení skóre NAPSÍ oproti výchozí hodnotě)

dosáhlo 33,3%, 45,2% a 63% pacientů. Ve studii ESTEEM 2 vykazovali pacienti užívající APR zlepšení NAPSÍ o 29%, 60% a 59,7% v týdnech 16, 32 a 52, přičemž 44,6%, 55,4% a 68,6% pacientů dosáhlo NAPSÍ-50 (47).

Inhibitory Janusových kináz

Tofacitinib (TFB)

Post-hoc analýza dat ze studií fáze 3, OPT Pivotal 1 a OPT Pivotal 2 byla zaměřena na zhodnocení účinnosti TFB v léčbě psoriázy nehtů po dobu 52 týdnů. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených TFB 5 mg, 10 mg nebo placebem dvakrát denně. V 16. týdnu byli pacienti s placebem znovu randomizováni do skupin léčených TFB 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně. V týdnu 16 významně více pacientů užívajících TFB 5 mg a TFB 10 mg oproti placebo dosáhlo NAPSÍ-50 (32,8%, 44,2% vs. 12,0%), NAPSÍ-75 (16,9%, 28,1% vs. 6,8%) a NAPSÍ-100 (10,3%, 18,2% vs. 5,1%). Zlepšení přetrvávalo až do 52. týdne (48).

Závěr

Nehtová psoriáza negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů, je spojena se závažnějším průběhem psoriázy a je důležitým prediktorem entezitidy, která je spojena s časnými stadii psoriatické artritidy. Včasná diagnostika a adekvátní léčba vede k zabránění funkčního poškození nehtů a oddálení nástupu či progresu kloubního onemocnění. Biologická léčba prokázala vysokou účinnost nejen v léčbě ložiskové psoriázy a psoriatické artritidy, ale i v terapii nehtové psoriázy. Proto by důležitou roli v rozhodování o zahájení biologické léčby měl hrát nejen závažnost psoriatických kožních lézí ale i psoriáza nehtů.

LITERATURA

1. Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, Daniel CR, Di Chiacchio N, 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(1):228-240.
2. Klaassen KMG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):314-319.
3. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233-239.
4. Kaeley GS, Lihi Eder, Aydin SZ, Rich P, Bakewell CJ. Nail psoriasis: diagnosis, assessment, treatment options, and unmet clinical needs. *J Rheumatol*. 2021;48:1208-1220.

5. 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;24(1):22-27.
6. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murény F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:1-27.
7. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:206-212.
8. Cassel SE, Bieber JD, Rich P, et al. The modified nail psoriasis Severity index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheum*. 2007;34:123-129.

9. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol*. 2008;26:448-459.
10. Klaassen KM, Dulak MG, van de Kerkhof PC, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):533-541.
11. Gregoriou S, Kalogeromitros D, Kosionis N, Gkouvi A, Rigopoulos D. Treatment options for nail psoriasis. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3:339-344.
12. Baran R, Tosti A. Topical treatment of nail psoriasis with a new corticoid-containing nail lacquer formulation. *J Dermatol Treatment*. 1999;10(3):201-204.
13. Nakamura RC, Abreu LD, Duque-Estrada B, Tamler C, Leverone AP. Comparison of nail lacquer clobetasol efficacy at 0,05%, 1%, and 8% in nail psoriasis treatment: prospective,

- controlled and randomized pilot study. *An Bras Dermatol* Sifl I. 2012;87:203-211.
14. Tzung TY, Chen CY, Yang CY, Lo PY, Chen YH. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):279-280.
 15. Rigopoulos D, Gregoriou S, Daniel Iii CR, et al. Treatment of nail psoriasis with a two-compound formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment. *Dermatology*. 2009;218(4):338-341.
 16. Zakeri M, Valikhani M, Mortazavi H, Barzegari M. Topical calcipotriol therapy in nail psoriasis: a study of 24 cases. *Dermatol Online J*. 2005;11(3):5.
 17. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, et al. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with bethametasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol*. 1998;139:655-659.
 18. Balbás GM, Regaña MS, Millet PU. Tacalcitol ointment for the treatment of nail psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2009;20(5):308-310.
 19. Oram Y, Akkaya AD. Treatment of Nail Psoriasis: Common Concepts and New Trends. *Dermatol Res Pract*. 2013; doi: 10.1155/2013/180496.
 20. Lin Y-K, See LC, Huang YH, et al. Efficacy and safety of Indigo naturalis extract in oil (Lindiol) in treating nail psoriasis: A randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial. *Phytomedicine*. 2014;21(7):1015-1020.
 21. Saricaoglu H, Oz A, Turan H. (2011) Nail psoriasis successfully treated with intralesional methotrexate: case report. *Dermatology*. 2011;222(1):5-7.
 22. Üstüner P, Balevi A, Özdemir M. The Comparison of the Efficacy and Safety of Intralesional Triamcinolone Acetonide and Methotrexate Injections for the Treatment of Fingernail Psoriasis. *J Ankara Univ Fac Med*. 2018;71:145-151.
 23. Ravindran S, Criton S. Intramatrix injections for nail psoriasis: An open-label comparative study of triamcinolone, methotrexate, and cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;85(1):81-82.
 24. Treewittayapoom C, Singvahanont P, Chanprapaph K, Haneke E. The effect of different pulse durations in the treatment of nail psoriasis with 595-nm pulsed dye laser: a randomized, double-blind, inpatient left-to-right study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):807-812.
 25. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P, Cameli N, Piraccini BM, Evaluation of the Efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):269-271.
 26. Sánchez-Regaña M, Sola-Ortigosa J, Alsina-Gibert M, et al. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(5):579-586.
 27. Mahmood T, Zaghi D, Menter A. Emerging oral drugs for psoriasis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;20(2):209-220.
 28. Feliciani C, Zampetti A, Forleo P, Cerritelli L, Amerio P, Proietto G, Tulli A, Amerio P. Nail psoriasis: Combined therapy with systemic cyclosporine and topical calcipotriol. *J Cutan Med Surg*. 2004;8:122-125.
 29. Gümüşel M, Özdemir M, Mevlitoğlu I, Bodur S. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(9):1080-1084.
 30. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451-485.
 31. Haderel E, Mosca M, Hong J, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Nail psoriasis: Review of Effective Therapies and Recommendations for Management. *Dermatol Ther*. 2021;11(3): 799-831.
 32. Elewski BE, Baker CS, Crowley JJ, 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(11):2168-2178.
 33. Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, Marino V, Gallo G, Brault Y, Germain JM. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1080-1087.
 34. Rich P, Griffiths CEM, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, Xu S, Hsu MC, Guzzo C. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(2):224-231.
 35. Mease P, Husni EM, Chakravarty SD, Kafka S, Parenti D, Kim L, Lo KH, Hsia EC, Kavanaugh A. Evaluation of Improvement in Skin and Nail Psoriasis in Bio-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis Treated with Golimumab: Results Through week 52 of the GO-VIBRANT Study. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(11):640-647.
 36. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of ceftolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomized placebo controlled study (RAPID PsA). *An Rheum Dis*. 2014;73:48-55.
 37. Foley P, Gordon K, Griffiths CEM, et al. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions. *Jama Dermatol*. 2018;154(6):676-683.
 38. Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, Kerkmann U, Ghislain PD, Poulin Y, PHOENIX 1 investigators. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):398-407.
 39. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriasis arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:225-231.
 40. Elewski B, Crowley J, Armstrong A, Photowala H, Zhan T, Chen MM, Gooderham M. Efficacy and Safety of Long-term Risankizumab Treatment for Nail, Scalp, and Palmoplantar Psoriasis: A 4.5-Year Interim Analysis From the LImitless OpenLabel Extension Trial. Presented at: 31st EADV Congress; Milan, Italy; September 7-10, 2022.
 41. Elewski B, Rich P, Crowley J, Foley P, Wu T, Reyes-servin O, Poulin Y. Risankizumab profile in nail, scalp, and palmoplantar psoriasis: efficacy and safety at 52 weeks in an integrated analysis of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Presented at: 24th World Congress of Dermatology; Milan, Italy; June 10-15, 2019. Accessed August 11, 2021.
 42. Brunasso A. Nail Psoriasis Improvement During Tildrakizumab Therapy: A Real-Life Experience. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(8):914-916.
 43. Wasel N, Thaci D, French LE, Conrad C, Dutronc Y, Gallo G, Berggren L, Lacour JP. Ixekizumab and Ustekinumab Efficacy in Nail Psoriasis in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: 52-Week Results from Phase 3, Head-to-Head Study (IXORA-S). *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(4):663-670.
 44. Van de Kerhof P, Guenther L, Gottlieb AB, 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(3):477-482.
 45. Elewski B, Rich P, Lain E, Soung J, Lewitt GM, Jacobson A. Efficacy of brodalumab in the treatment of scalp and nail psoriasis: results from three phase 3 trials. *J Dermatol Treatment*. 2020;0(0):1-5.
 46. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Jazayeri S, Mrowietz U, Augustin M, Elewski B, You R, Regnault P, Frueh JA. Secukinumab shows high and sustained efficacy in nail psoriasis: 2.5-year results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE study. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):425-436.
 47. Nguyen CM, Leon A, Danesh M, Beroukhi K, Wu JJ, Koo J. Improvement of Nail and Scalp Psoriasis Using Apremilast in Patients with Chronic Psoriasis: Phase 2b and 3, 52-Week, Randomized Placebo-Controlled Trial Results. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(3):272-276.
 48. Merola JF, Elewski B, Tatulych S, Lan S, Tallam N, 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(1):79-87.