

*Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)*

A köröm psoriasis kezelése infliximabbal*

Use of infliximab for the treatment of nail psoriasis

WIKONKÁL NORBERT DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A biológiai terápiás szerek elterjedésével olyan korábban igen nehezen kezelhető psoriasisos eltérések, mint a köröm psoriasis is sikeresen tünetmentesíthetők. Ezen áttekintéssel a köröm psoriasis új szemléletének ismertetése mellett az infliximab kezelés során a köröm psoriasisban elért eredményeket tárgyaljuk.

Kulcsszavak:

köröm - psoriasis - infliximab, áttekintés

SUMMARY

The use of biologics opened an era of success in the therapy of those hard-to-treat cases such as nail psoriasis. Here we provide an overview on the novel view of nail psoriasis and the therapeutic effect of infliximab on psoriatic involvement of the nails.

Key words:

nail - psoriasis - infliximab, review

A köröm felépítése miatt speciális kapcsolatban van a bőrrel és az ujjvégeken lévő csonttal és ízülettel. Korábban a körmöt csupán a bőr függelék szervének tekintették, ami érthető, hiszen fejlődésánál a bőrből származik (1). Újabb vizsgálati adatok szerint azonban mind a szövettani, mind mikroanatómiai viszonyok elemzése azt igazolja, hogy a köröm a vázizomrendszer funkcionális része. Kimutatható, hogy funkcionális kapcsolat áll fenn a disztális ujjperc és a disztális és a középső ujjperc közötti ízület (DIP) valamint a köröm között (2).

A körömpsoriasis előfordulása

Ha elfogadjuk az adatokat, hogy a régi 15 tagú Európai Unióban mintegy 5,1 millió psoriasisos beteg (3), míg az USA-ban közel 7 millió beteg található (4), és a psoriasisos betegek 15%–50%-ánál van jelen körömérintettség(5), akkor látható, hogy a probléma kiemelt jelentőségű igen sok páciens számára. A fenti 15-50%-os adat mellett egyes szerzők korábban akár 80%-os érintettséget (6), illetve a betegség egész élet során való viselkedését nézve 90%-os érintettséget vélelmeztek (5). Ezen igen magas számokhoz képest azon psoriasisos betegek aránya, akiknek csak körömtüneteik – vannak bőrtünetek nélkül – 1-5%-ra tehető (7).

Kiemelendő, hogy a psoriasisos arthropathiában szenvedők kb. 80%-ánál észlelhető egyidejű körömérintettség(8).

Hasonlóan természetesen a bőr érintettséghez, a körömtünetek súlyossága is széles skálán mozoghat, így ennek objektivizálása, egy jól követhető mérőszám megalkotása

vált időszerűvé. Számos kezdeményezés közül végül a NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) (9) érték terjedt el a gyakorlatban.

A NAPSI érték

A körömtünetek értékelése a PASI kiszámításához képest sem bonyolult, bár a gyakorlatban lényegesen kevésbé elterjedt. Előnyös, hogy megfelelő minőségű fotodokumentáció esetén könnyen elvégezhető a számítás utólag, a páciens távozása után is. A NAPSI értéket olyan módon határozzuk meg, hogy a mátrix és a körömágy, a köröm kialakulása szempontjából meghatározó két anatómiai régió érintettségére jellegzetes elváltozásokat keressük. A lehetséges elváltozások jellegzetes morfológiával bírnak, az 1. táblázatban tüntettük fel a vizsgálat során felismerhető morfológiai eltéréseket.

Köröm matrix psoriasis

- Felszíni lyuggatottság – pitting
- Leukonychia
- Körömlemez morzsalékonyság
- Lunula vörös foltjai

Körömágy psoriasis

- Onycholysis
- Olajcsepp tünet
- Körömágy hyperkeratosis
- Szálka bevezése

1. táblázat

A köröm psoriasisos tüneteinek formái

* Szponzorált közlemény

A vizsgálat a köröm lemezének négy részre osztását követően egy-egy kvadráns elemzésével történik. Minden kvadránsban keressük az eltéréseket, ha csak matrix, vagy csak körömágyi eredetű elváltozást észlelünk, akkor 1, ha mindkettőt, akkor 2 pontot adunk, tehát mind a négy kvadráns vizsgálata esetén egy köröm esetében a maximális pontszám 8 lehet. A vizsgálat szorítkozhat a 10 kézkörömre, de emellett a 10 láb köröm értékelését is végezhetjük.

Aluldiagnosztizált arthropathia psoriatica

Reich 2009-es közleménye hívta fel a figyelmet a pikkelysömörhöz társuló arthropathia aluldiagnosztizált jellegére. Ezen multicentrikus vizsgálat során 48 centrumban összesen 1511 plakk psoriasis miatt kezelt páciens vizsgáltak Németországban (10). A páciensek mind gondosan dokumentált PASI és DLQI értékekkel álltak plakk psoriasis diagnózisával kezelés alatt. A vizsgálatot ezen betegeknek az ízületekre kiterjesztve kiderült, hogy az esetek 20,6%-ánál volt arthropathia is észlelhető, és meglepő módon az esetek 85%-ában ez újonnan került felismerésre. Az ezt követő reumatológiai vizsgálat során az így észlelt betegek 95%-ában a szakorvos is gyulladt, fájdalmas, duzzadt ízületeket észlelt. 41%-ban DIP ízületet érintett a folyamat, 23,7%-ban dactylitis volt észlelhető. A cikk tehát igen magas arányban találta egyidejű psoriasisos arthropathia fennállását a bőrgyógyászok által kezelt psoriasisos betegek között, ami ilyen irányú fokozottabb odafigyelés szükségességét veti fel.

A köröm érintettség jelentősége psoriasisban

A páciensek számára nem közbűs hogy az arthropathia mikor kerül felismerésre, hiszen – szemben a bőrtünetekkel – az ízületi gyulladás szanálódása után nem alakul ki tökéletes restitúció. Ismert, hogy a psoriasisos bőrtünetek az esetek háromnegyedében előbb jelennek meg, mint az arthropathia (11), így a bőrgyógyászok felelőssége kiemelt a páciens ízületi tüneteinek felismerése és kezelése szempontjából is. A fentiek ismeretében tehát érhető, hogy amikor pikkelysömörös beteg kezeléséről döntünk, a bőrtünetek mellett vizsgálnunk kell az ízületi érintettség meglétét vagy hiányát, illetve különös gondossággal kell a köröm érintettséget vizsgálnunk. Mivel a bőrtünetek után az ízületi érintettség megjelenése akár 10 évet is késhet, így a köröm vizsgálata felértékelődik. A kifejezett köröm érintettséget olyan jelzőrendszerként értékeljük, amely azt mutatja, hogy a gyulladásos folyamatokat az alkalmazott kezelés nem tartja teljes fék alatt, így az ízületi gyulladás progressziója várható (12). Az észlelhető ízületi eltérések mellett további kiemelt jelentőséggel bír az ín tapadási pontjának gyulladása, az enthesitis megléte, amely szubjektív panaszokat okoz leginkább. Közlemények szerint entesitishez gyakrabban társul köröm érintettség, illetve ezen két tényező fennállása esetén sokkal korábban indul kéz kisízületeire lokalizálódó arthritis (2).

A bőrgyógyászati vizsgálat során tehát a körömtünetek vizsgálatával a manifeszt ízületi panaszok előtt van lehetőségünk kezdődő arthritis felismerésére, így bár bőrgyógyászként nyilvánvalóan elsődleges a bőr tünetmentesítése, a terápiás választást nagyban kell a köröm érintettségének befolyásolnia.

Fentiek alapján érthető, hogy a köröm psoriasis mint döntési tényező került be a páciens ellátási algoritmusába.

A körömtünetek kezelés psoriasisban

A psoriasisos beteg kezelésénél egy másik aspektusból is speciális jelentőséggel bír a köröm tünetek megléte. A fentiekben vázolt ízületi gyulladást jelző jellege mellett nagyon jelentős az életminőségre gyakorolt hatása is. A DLQI felvételénél a kérdések jelentős részében rosszabb válaszokat kapunk kifejezett köröm érintettség mellett, ami szintén a kezelés ilyen irányú kiterjesztésére kell sarkallja a szakorvost. A köröm psoriasis kezelési lehetőségei a biológiai terápiás éra előtt nagyon korlátozottak voltak. A 2. táblázatban ábrázoltuk az elméleti lehetséges terápiás megközelítéseket, amelyek eredményessége és a fájdalom kezelésének pácienssel való elfogadtatásának lehetősége esetenként igen korlátozott volt. Fontos felismerni, hogy a köröm érintettség javulásának dinamikája bőrtünetektől jelentősen lassabban jelentkezik, ami a kényelmetlenség mellett szintén a rosszabb együttműködési készség irányába hat. A lokális kezelés nehézségét pusztán a megfelelő penetráció hiánya, a hatóanyag bejuttatásának korlátozott jellege önmagában fokozza. A körömtünetek javítására a lokális alkalmazott kortikoszteroid, D-vitamin analóg készítmények emiatt szerény hatásfokkal bírnak. A fototerápiával és radioterápiával elérhető javulás sem jelent az esetek jelentős részében megfelelő szintet. Egyéb lehetőségekként leírják tazarotene, 5-fluorouracil, calcipotriol és dithranol hatékonyságát is (8), de kevés adat származik jól dokumentált klinikai vizsgálatokból, inkább anekdotikus eredményekre támaszkodhatunk (5). A köröm intrafokális szteroid injekciós kezelése a fentiekkel szemben sokkal hatékonyabb, de igen fájdalmas, amellyel technikailag is nehezen kivitelezhető módja.

Helyi kezelés

- ⇨ Kortikoszteroidok (önmagukban v. szalicilsavval)
- ⇨ D-vitamin analógok
- ⇨ Tazarotene
- ⇨ 5-fluorouracil
- ⇨ Calcipotriol
- ⇨ Dithranol

Intrafokális injekciók

- ⇨ kortikoszteroidok

Fototerápia

- ⇨ PUVA terápia

Radioterápia

Szisztémás kezelés

- ⇨ cyclosporin A
- ⇨ acitretin
- ⇨ nimesulid
- Szisztémás biológiai terápia
- ⇨ infliximab

2. táblázat

Bizonyítékokon alapuló kezelési lehetőségek köröm psoriasisban



1. ábra

(A) Kezelés előtt NAPSI: 72 (B) Kezelés során elért javulás: NAPSI: 20

A hagyományos szisztémás terápiák esetenként hatékonyak a körömtünetekre is, azonban a toxicitásuk és potenciális mellékhatásaik jelentős volta miatt nem alkalmazzuk őket olyan esetekben, amikor a körömérintettség dominálja a klinikai képet (13).

A biológia terápia hatása a köröm psoriasisra

A biológiai terápia elterjedésével nyilvánvalóvá váltak annak előnyei a körömtünetekre is. Itt is megfigyelhető, hogy amíg általában a biológiai terápia bőr tünetekre gyakorolt haszna már a kezelés 12-14. hetére nyilvánvalóvá válik, addig a köröm érintettség javulásához legalább 24 hét szükséges. Ezzel együtt, ahogy a bőrtüneteknél a PASI 90 könnyebben elérhető, ma már a körömök esetén is a teljes feltisztulást, a NAPSI 0 elérését tűzhetjük ki célként. Az EXPRESS vizsgálat tűzte ki célként a Remicade körömérintettségére gyakorolt hatásának részletes vizsgálatát(14). A vizsgálat kiterjesztett volt, az 50 hetes, fázis III, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatba összesen 373 páciens került bevonásra. A study során az igazolódott, hogy az infliximab igen hatékonyan javította a bőrtünetek mellett a körömtüneteket is. A NAPSI érték átlagos javulása 24 hét alatt 56,3%-os volt, és az egyéb más vizsgálatban használt biológiai terápiás szerekhez képest itt esetenként teljes feltisztulást lehetett észlelni a vizsgált körömöknek a páciensek közel felénél.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a Remicade nagy hatékonysággal alkalmazható nem csak a bőrtünetek, hanem a köröm érintettség kezelése esetén is. A többi biológiai terápiás szerrel összehasonlítva az figyelhető meg, hogy az infliximab gyors és jelentős javulást eredményez a köröm psoriasis különböző típusainál ezzel felülmúlja az egyéb anti-TNF szerek által elérhető terápiás effektust. Saját tapasztalatunkban is azt észleljük, hogy a pácienseinknél igen jelentős javulást, esetenként teljes feltisztulást tudunk elérni infliximab használatával (1. ábra). Összefoglalva elmondhatjuk, hogy amennyiben a páciens bőrtünetei kellően súlyosak és az előzetes kezelések sikertelenségei ezt szükségessé teszik, a biológiai

terápia rendkívül hatékony választás a páciensek tünetmentesítésére nem csak a bőrtünetek, de a köröm esetén is. A bőrgyógyász felelőssége a psoriasisához társuló arthropathiás panaszok felismerésére igen nagy, hiszen sokáig a páciens a panaszával nem fordul reumatológushoz, nekünk kell a vizitek során erre figyelniünk és szükség esetén reumatológiai konzultációt kezdeményezni. A köröm súlyos psoriasisos érintettsége olyan komoly figyelemfelhívó jel, amelyet észlelnünk kell a későbbi deformitások kivédésére. Jelentős köröm psoriasisos esetekben az egyes anti-TNF biológiai terápiás készítmények közötti választáskor a körömmre gyakorolt kedvező hatást döntési tényezőként is célszerű figyelembe venni.

IRODALOM

1. Baran, R., and Dawber, R. P. R.: Baran and Dawber's diseases of the nails and their management. 3rd ed. 2001, Malden, MA: Blackwell Science, viii, 644 p.
2. McGonagle D., Tan A. L. and 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.
3. Christophers, E.: Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*, (2001) 26, 314-20.
4. AAD. 2009 [cited 2009 March 17]; Available from: <http://www.skincarephysicians.com/psoriasisnet/FAQs.html>.
5. Jiaravuthisan, M.M., és mtsai.: Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*, (2007) 57, 1-27.
6. de Jong, E.M., és mtsai.: Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology*, (1996) 193, 300-3.
7. Van Laborde, S., Scher, R. K.: Developments in the treatment of nail psoriasis, melanonychia striata, and onychomycosis. A review of the literature. *Dermatol Clin*, (2000) 18, 37-46.
8. Lawry, M.: Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther*, (2007) 20, 60-7.
9. Rich, P., Scher, R. K.: Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, (2003) 49, 206-12.
10. Reich, K., és mtsai.: Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*, (2009) 160, 1040-7.

11. *Mease, P. J.:* Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*, (2002) *61*, 298-304.
12. *Gladman, D. D. et al.:* Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*, (2005) *64 Suppl 2*.
13. *Noiles, K., Vender, R.:* Nail psoriasis and biologics. *J Cutan Med Surg*, (2009) *13*, 1-5.
14. *Rich, P. et al.:* 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*, 224-31.