

Univerzita Karlova Lékařská fakulta v Plzni

Obor: dermatovenerologie



Metody a mechanismy fototerapie v dermatovenerologii

Autoreferát disertační práce

MUDr. Nina Benáková

Plzeň 2011

Disertace byla vypracována v rámci doktorandského studia ve studijním oboru dermatovenerologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, katedra dermatovenerologie

Uchazeč: as. MUDr. Nina Benáková
dermatovenerologická klinika 1. LF UK Praha
a Medicínské centrum Praha

Školitel: prim. doc. MUDr. P. Cetkovská, PhD.
dermatovenerologická klinika FN a LF UK Plzeň

Oponenti:

prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSC
dermatovenerologická klinika MU Brno

doc. MUDr. Dagmar Dittrichová, CSC.
dermatovenerologická klinika FN Olomouc

doc. MUDr Stanislav Pavel, CSc.
fotodermatologické oddělení Leids Universitair
Medisch Centrum, Nizozemí

Stanovisko k disertaci vypracovala organizace:

Autoreferát byl rozeslán dne.....

Obhajoba disertace se koná dne....., v hod.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě LF UK, Husova 3, Plzeň

Prof. MUDr. Karel Pizinger, CSc.
předseda komise pro obhajoby v oboru dermatovenerologie

I. Přehled současného stavu problematiky

Fototerapie je léčebné využití světla, především ultrafialového záření. Mechanismy účinku ultrafialového záření na kůži lze označit jako fotobiologické. Na obecné úrovni představuje fototerapie aplikaci energie do kůže, což zahrnuje dodání fotonů do chromoforů, absorpci fotonů v chromoforech a biologickou reakci absorbované energie fotonů. Ta vede v kůži ke vzniku tepla a k biochemickým účinkům. Dříve se hlavní role v léčebném účinku přisuzovala antimitotickému/antiproliferativnímu působení UV záření. V současnosti je zřejmé, že se uplatňují spíše mechanismy imunomodulační až imunosupresivní/protizánětlivé. S přibývajícím poznatkami o patogenezi dermatóz, resp. imunitním systému kůže se odhalují další možné mechanismy působení ultrafialového světla a naopak.

Mezi časté indikace patří především psoriáza, v menší míře pak atopická dermatitida, vitiligo a mycosis fungoides, resp. kožní lymfomy z T buněk. K méně častým indikacím patří další ekzémy a dermatitidy, chronické urtikarie, akné, pityriasis rosea, pityriasis lichenoides chronica, pityriasis rubra pilaris, prurigo a pruritus, zejména při chronickém selhání ledvin, lichen planus, reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), granuloma anulare a necrobiosis lipoidica; k desensibilizaci („hardening“) se používá fototerapie i u některých fotodermatóz.

I když je fototerapie relativně časově náročná, má oproti lokální léčbě řadu výhod – kromě vyšší účinnosti je to větší komfort související s rychlým ošetřením celého integumenta. A oproti systémové léčbě má též řadu výhod – velmi dobrou účinnost, dobrý bezpečnostní profil i nákladnost. Vzhledem k faktu, že pro léčbu středně těžké až těžké psoriázy psoriázy jsou jedinou další léčebnou alternativou imunosupresiva a biologika, má fototerapie významné místo. A protože je těžká psoriáza spojena s významnými komorbiditami (psoriatická artropatie, Crohnova choroba a především metabolický syndrom se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou), které často výše uvedenou systémovou

léčbu kontraindikují, je fototerapie nezastupitelná. Ve formě úzkospektré UVB je vhodná i pro děti a gravidní ženy. Snášitelnost při správně prováděné léčbě je velmi dobrá, tedy UV dermatitida nastává řídce. Pacienty je léčba vnímaná jako příjemná a účinná, takže adherence k léčbě bývá dobrá. Základním předpokladem je ale místní, resp. časová dostupnost. Nezbytností je pravidelné docházení pacienta na fototerapii do zdravotnického zařízení, což v běžném životě není vždy zcela splnitelné.

Ještě v 90. letech byla většina pracovišť v České republice vybavena pouze jednoduchými zářiči typu horského slunce a jen málo pracovišť mělo celotělové zářiče pro fototerapii širokospektrým UVB (BBUVB) či fotochemoterapii PUVA (lokální či celkové psoraleny + UVA). Výzkum ve fotobiologii a technický pokrok přinesly zářiče s užším pásmem UVB - selektivní fototerapii na pomezí UVA a UVB (SUP), později úzkospektrou UVB fototerapii (NBUVB, 311 nm UVB) a nakonec monochromatické excimerové světlo (MEL), v současnosti doplněné o diodovou NBUVB. Ve spektru UVA nebyl vývoj tak výrazný - objevila se PUVA koupelová, k lokální fotochemoterapii pak PUVA krémová či potírací. Náročnou, ale pro těžké případy velmi účinnou, mimotělní variantou fotochemoterapie PUVA je extrakorporální fototofeřeza. Nejnovější metodou UVA spektra je vysokodávková UVA1 fototerapie, která ale dosud nepatří ke standardu pro zatím málo prověřený dlouhodobý bezpečnostní profil. Mimo ultrafialové spektrum se slibně rozvíjí fotodynamická terapie (PDT), využívající viditelné světlo zejména v oblasti dermatoonkologie. Fototerapie se rozvíjí také v oblasti estetické medicíny, kde se používají lasery, intenzivní pulzní světlo i fotodynamická terapie.

Fototerapie se kombinuje s dalšími typy dermatologické léčby – s léčbou zevní a léčbou celkovou; v některých zemích se používá též kombinace s léčbou koupelovou – balneofototerapie. Smyslem kombinované léčby je zvýšení účinnosti, tedy i zkrácení doby léčby, a pokud možno i zlepšení bezpečnosti.

Lékař provádějící fototerapii musí vědět, jak fototerapie působí, aby mohl léčbu individualizovat k dané chorobě a

konkrétnímu pacientovi, a také aby mohl pomocí fototerapie řešit i méně obvyklé či nezvyklé případy. Avšak odborné literatury zabývající se implikací teoretických poznatků o etiopatogenezi kožních chorob do praxe fototerapie - jako jsou mechanismy účinku různých metod a dávkovací režimy fototerapie pro konkrétní choroby, tedy volba vhodné metody fototerapie a optimálních protokolů pro jednotlivé dermatózy - je relativně málo. Výrobci zářičů nemají takový výzkumný potenciál jako farmaceutické firmy a také metodologie a realizovatelnost takovýchto studií je značně náročná.

Ač se jedná o terapii s fyzikálně exaktními parametry, biologické účinky světla na kůži a organismus nejsou zdaleka tak přesně zjištěné. Neplatí zde přímý vztah mezi dávkou a účinkem, známý u klasických lokálních a celkových léků. Spíše by se způsob působení fototerapie dal přirovnat k účinkům celkových biologických léčiv nebo lokálních imunomodulátorů. I zde je totiž klinická odpověď značně individuální díky genetické heterogenitě (imunologické, metabolické a farmakogenomické). A tak pro úspěch léčby lékař potřebuje nejen aktualizovat znalosti z odborné literatury, ale učit se i z vlastní zkušenosti s fototerapií konkrétních chorob.

II. Cíle a metody práce

Téma disertační práce jsem zvolila pro dlouholetý zájem o problematiku fototerapie.

- a) po teoretické stránce bylo cílem podat přehled recentních poznatků jak z hlediska mechanismů účinku fototerapie a ultrafialového záření obecně, tak používaných metod. Prostudovala jsem jak učebnicové, tak především časopisecké prameny k tomuto tématu. Využila jsem též abstrakta z mezinárodních databází a z Národní lékařské knihovny, kde mám zadány kontinuální rešerše se zaměřením na fototerapii, fotoimunologii a fotobiologii, psoriázu, atopický ekzém, vitiligo a akné. V práci bylo použito údajů z více jak 60 ti literárních zdrojů, z nichž převahu tvoří citace recentní. Použila jsem také informace z přednášek z dermatologických kongresů, především Americké akademie dermatovenerologie a Evropské akademie dermatovenerologie, kterých jsem se měla v posledních letech možnost každoročně účastnit. Získané poznatky jsem použila jak pro disertační práci, tak pro přednáškovou činnost v pre- i postgraduálním vzdělávání.

- b) mým záměrem od počátku bylo pojmout práci tak, aby výsledky měly přímé využití v klinické praxi. Jednak jsem navrhla studii Balneofototerapie u psoriázy, jednak zpracovala epidemiologickou studii Fototerapie v České republice. Smyslem první studie bylo srovnání účinku nízkých koncentrací solné balneofototerapie oproti prosté hydrofototerapii. Jedná se o časově, prostorově personálně i nákladově náročnou léčbu, kterou některá pracoviště v ČR provádí. Záměrem bylo i farmako-ekonomické hodnocení této léčby. Příprava studie byla vypracována se všemi formálními náležitostmi, takže dosáhla schválení příslušnou Etickou komisí. Cílem druhé studie bylo zjistit jednak situaci dostupnosti fototerapie pro pacienty v České republice a především zjistit odborné aspekty týkající se pravidel a zvyklostí provádění fototerapie na jednotlivých

pracovištích s cílem hledání rezerv pro zvýšení úspěšnosti léčby a současně i její bezpečnosti. Studie získala podporu Fotobiologické komise ČDS ČLS JEP, výsledky byly prezentovány na mezinárodním dermatologickém kongresu ICD v Praze v květnu 2009 a publikovány v Česko-slovenské dermatologii. Z tohoto průzkumu vyplynula též potřeba a zájem o protokoly, formuláře a písemné poučení pacientům včetně informovaného souhlasu. Proto jsem se během studia věnovala i jejich přípravě a zpracování.

- c) po praktické stránce jsme shrnula a okomentovala své publikované zkušenosti s fototerapií nejčastějších dermatóz a v souladu se současnými odbornými poznatky formulovala ve formě doporučení pro protokoly léčby.

III. Výsledky a závěry

Mechanismy účinku fototerapie

Při fototerapii se uplatňují antimitotické a antiproliferativní účinky, jejichž podkladem je nejen přímé poškození DNA, ale i indukce apoptózy. Rostoucí poznatky při používání současných protokolů dávkování fototerapie však ozřejmují, že se jedná více o mechanismy imunomodulační až imunosupresivní a protizánětlivé – indukce apoptózy, ovlivnění tvorby solubilních mediátorů, exprese povrchových molekul a obecně transdukcí signálu. Nejvíce poznatků je z fototerapie psoriázy úzkospektrým UVB. Fototerapie má imunosupresivní účinky jak lokální - zprostředkované buněčnými imunitními mechanismy, tak částečně i systémové - zprostředkované humorálními mechanismy. Vlastní působení UVA a UVB se liší, což souvisí s fyzikálními vlastnostmi a jejich biologickými účinky. UVA proniká až do dermis a působí na dermální T lymfocyty a dendritické buňky, fibroblasty, mastocyty, zatímco UVB do epidermis, resp. jen částečně i do papilární dermis a působí na epidermální T lymfocyty, keratinocyty, melanocyty, Langerhansovy buňky a mastocyty. Přímý a silnější imunosupresivní vliv má UVB - přes tvorbu fotoproduktů a poškození DNA se zpomalením buněčného cyklu a apoptózou a dále snížení funkce imunologických buněk, tvorba imunosupresivních mediátorů; nepřímý a přechodný vliv pak UVA, a to přes tvorbu volných kyslíkových radikálů s následnou apoptózou.

Spektra UVB i UVA snižují expresi adhezivních molekul (ICAM-1) na zánětlivých buňkách. Vedou k fotoizomeraci kyseliny urokanové z trans na cis formu, která vazbou na receptory pro 5-OH-tryptamin na dendritických a Langerhansových buňkách a také na mastocytech vede k jejich funkční imunosupresi, dochází též k migraci mastocytů z kůže do uzlin. Tato imunosuprese nastává i bez poškození DNA, má vliv jak na imunitu protiinfekční, tak protinádorovou.

Spektrum 311 nm UVB vede v oblasti buněčné imunity k apoptóze keratinocytů, dendritických buněk, makrofágů a T buněk, téměř selektivně především Th1 a Tc1 (včetně jejich cytokinů IL-2, INF gamma a TNF alfa), proto je léčebný efekt výrazný právě u chorob s převahou T1 imunitní reakce. Současně se stimuluje populace regulačních T lymfocytů (T reg), především cestou signální dráhy RANK/RANKL. UVB totiž stimuluje tvorbu ligandu pro RANK (receptor activator of NFκB ligand) na keratinocytech, což vede v Langerhansových buňkách k tvorbě cytokinů indukujících subpopulace T reg buněk, k jejich proliferaci, atrahování do kůže a i k delšímu přežívání. RANKL na keratinocytech patrně též reguluje aktivaci a přežívání Langerhansových buněk v kůži, které mají pod kontrolou počty T reg buněk. Ostatně tvorba ligandu RANKL je dle novějších poznatků stimulována také vitamínem D či kortikosteroidy - u obou byl již dříve pozorován vliv právě na indukci T reg buněk, jen nebyl znám mechanismus tohoto působení. RANKL je též v pozadí inhibice kontaktní alergické reakce prostřednictvím UVB, kde tato fotoimunosuprese, resp. vzniklá tolerance je haptenu specifická, tedy zprostředkována pro daný alergen specifickými T reg buňkami.

V humorální imunitě dochází k interferenci řady cytokinů přes blokování fosfatáz v cytoplasmě, a tak i signálních drah transkripčních faktorů (NFκB, AP-1). Snižuje se INF gamma, IL-12, TNF alfa. Zvyšuje se tvorba protizánětlivých, imunosupresivních mediátorů jako je IL-10, TGF beta(transforming growth factor), IL-4, CGRP (calcitonin gene related peptide), PGE2 (prostaglandin E) a proopiomelanokortinů, zejména alfa MSH, které se z kůže dostávají do krve, a tak má imunosuprese i systémový charakter.

Z recentních prací vyplývá, že efekt NBUVB u psoriázy je zprostředkován též zásahem do patogenetické dráhy IL-17 – v hojících se ložiskách dochází ke snížení dendritických buněk, především zánětlivých (IDEC) a jejich cytokinů: snížení IL-12, 20 a 23 (p40). Posledně jmenovaný interleukin je známým stimulačním faktorem pro diferenciaci T lymfocytů v Th17 fenotyp.

Širokospektré UVB nevede tak účinně k výše uvedeným jevům, což se odráží i v poněkud nižší účinnosti oproti NBUVB u

ložiskové psoriázy, zato ale stimuluje syntézu vitamínu D v kůži - nejvíce vlnové délky 290-300 nm. Vitamín D je nejen vitamín, ale i hormon, resp. funguje i jako signální molekula. Zasahuje díky receptorům pro vitamín D (VDR) v buněčném jádře do exprese či downregulace mnoha genů u řady buněk - keratinocyty, fibroblasty, enterocyty, osteoblasty, chondrocyty, T a B lymfocyty, NK buňky a monocyty/ makrofágy. Ovlivňuje tak proliferaci, diferenciaci, apoptózu, zánět, metabolismus a další biologické procesy. VDR patří k velké skupině nukleárních receptorů - pro kortikoidy, hormony štítné žlázy, vitamín A a retinoidy a také pro ligandy receptorů PPAR a LXR. Tyto mají pleiotropní účinky a navzájem se mohou ve svých funkcích překrývat či ovlivňovat. Kromě těchto genomických efektů se vitamín D podílí i na přenosu signálu v buňce díky nengenomickému ovlivnění transdukčních procesů jako jsou aktivace kalciové pumpy, modulace adenylcyklázy, fosfolipáz a proteinkináz. Léčebný efekt fototerapie širokospektrým UVB může být tedy zprostředkován přes imunomodulační a protizánětlivé účinky vitamínu D3. To podporuje i fakt, že syntézu vitamínu D3 v kůži vyvolávají suberytemogenní dávky, a tedy jeho syntézu v kůži lze považovat za součást tzv. obranné reakce (injury reaction). Podobně totiž syntézu vitamínu D stimuluje v keratinocytech klasické trauma či infekce. Po lokální konverzi, aktivaci na 1,25 D3 vitamin, dochází v kůži k výraznému zvýšení nespecifické imunity – jednak se zvyšuje antimikrobiální odpověď (zejména tvorba katherlicidinu LL-37) a jednak se zvyšuje exprese receptorů jako jsou TLR 2 a CD14. Takže buňka je pak lépe připravena k zachycení signálů nebezpečí pronikajících mikrobů. Katherlicidin LL-37 a obecně antimikrobiální peptidy však nemají v kůži jen mikrobicidní funkci, ale významně se podílí na stimulaci a modulaci kožního imunitního systému – chemoatrakce a aktivace imunitních a zánětlivých buněk, stimulace tvorby cytokinů a chemokinů, urychlení angiogeneze, podpora hojení ran. Recentně se zjistilo, že katherlicidin blokuje protein, vedoucí k aktivaci inflamasonu a tvorbě prozánětlivého IL-1beta. Na úrovni inflamasonu reguluje UVB kožní zánět (resp. nadměrnou zánětlivou reakci keratinocytů po stimulaci IL-1) také

prostřednictvím receptorů pro IL- 1, a to dichotomicky- jednak zvýšením exprese „regulačního“ IL-1 RII a jednak snížením exprese (downregulace) signálního IL-1 RI. Antimikrobiální peptidy se výrazně účastní zánětlivých reakcí v kůži a předpokládá se jejich centrální role v patogenezi řady dermatóz (atopická dermatitida, psoriáza, lichen planus aj.) a pravděpodobně i dalších chorob mimo dermatologii s autoinflamatorní etiologií či koetiologií.

Spektrum UVA působí přes apoptózu řady buněčných populací. Dochází k ní jednak přímo aktivací receptoru Fas, jednak nepřímo přes tvorbu volných kyslíkových radikálů, které vedou k poškození mitochondrií s následnou apoptózou Langerhansových buněk, lymfocytů a keratinocytů. Jedná se o tzv. časnou apoptózu, nezávislou na proteosyntéze, „předprogramovanou“, kterou působí zejm. UVA1 [38]. Pro rozdíl v mechanismech spuštění apoptózy je UVA1 účinnější než UVB a PUVA u dermatóz, kde je pro úspěch léčby zásadní indukce apoptózy, jako je např. urticaria pigmentosa, kožní T lymfomy a atopická dermatitida. UVA působí též na vazivo, kde svým účinky přímo na fibroblasty vede ke snížení tvorby kolagenu a současně zvyšuje syntézu kolagenázy v kůži.

Fotochemoterapie PUVA vede ke vzniku fotoaduktů s DNA, což vede k poruše replikace DNA a snížení epidermální proliferace. Psoraleny tedy přenášejí energii fotonů na vznik volných kyslíkových radikálů a ty poškozují buňky přímou interakcí nejen s buněčnou DNA (zlomy), ale i s lipidovými membránami, včetně plasmatických a mitochondriálních s následnou pozdní apoptózou zánětlivých buněk, především T lymfocytů. Apoptóza se zdá být klíčovým mechanismem účinku fotochemoterapie PUVA. I bez expozice UV záření zvyšují psoraleny tvorbu volných kyslíkových radikálů, mají prooxidativní účinky. Nekompetitivní vazbou na receptory pro epidermální růstový faktor (EGFR) psoraleny snižují epidermální proliferaci. Imunomodulační účinky fotochemoterapie PUVA na rozdíl od UVA a UVB jsou zatím prozkoumány méně

Pro rozsáhlé imunomodulační účinky označují v současnosti někteří autoři fototerapii v konfrontaci s biologickou léčbou

(monoklonálními protilátkami, fúzními proteiny, malými molekulami aj. cílenými léčivy), jako „přirozenou“ biologickou terapii.

S fototerapií úzce souvisí i výzkum v oblasti poruch pigmentace a kožních nádorů, jejich prevence a léčby. UV záření může způsobovat mutace protoonkogenů a tumory suprimujících genů, zejména *p53*, který řídí spuštění reparace a apoptózy. Důsledkem jeho mutace je dysregulace apoptózy, nekontrolovaná proliferace a expanze mutovaných keratinocytů a buněčná transformace jako počátek preanceróz. Na kancerogenezi se podílí ale nejen poškození DNA a genové mutace, ale i imunosuprese, oxidativní stres a zánětlivá odpověď. Zvýšení melanogeneze je fylogeneticky stará reakce ochrany genomu před genotoxickým stresem - „danger reaction“, je součástí procesu reparace a přenašečem signálu pro pigmentaci se zdá být právě protein *p53*. Ve světle současných poznatků se *p53* jeví jako ústřední regulátor v cytokinovém přenosu signálu. Je třeba dále zkoumat signální molekuly, které se díky *p53* tvoří v keratinocytech a fibroblastech a které mohou být významné pro vznik a progresi melanomu.

Výzkum v této oblasti přináší poznatky nejen pro léčbu dermatóz, ale i na obecné úrovni pro imunologii a imunopatologii.

Fototerapie v praxi

Podmínky - fototerapii provozují dermatologická zařízení s odpovídajícím odborným, prostorovým, personálním zázemím a technickým vybavením. Pro zajištění kvality a bezpečnosti je nezbytná pravidelná technická údržba zářičů, dosimetrie a kontinuální vzdělávání lékařů, sester a dalšího personálu, což je v současných podmínkách mnohdy náročné. Dozimetrie, sledování provozních hodin UV lamp a dle toho aktualizovaná kalibrace zářičů jsou základním předpokladem pro správné dávkování léčby.

Protokoly - léčba se provádí dle protokolů, jež se liší dle spektra záření, resp. metody léčby, diagnózy, fototypu a dále jsou individualizované dle věku, fáze choroby, lokalizace projevů, resp. v průběhu léčby dle snášenlivosti a účinnosti. Protokol představuje léčebné schéma, určující dávky záření, jejich stoupání, frekvence ozařování týdně, celkového počtu sezení i celkové doby trvání celé kúry, případně kombinací s léčbou lokální či celkovou.

Obecně řečeno je k dosažení léčebného účinku fototerapie třeba 2-3 měsíců léčby. Pro úspěch léčby je totiž zásadní dostatečná dávka, která musí být současně dobře tolerovaná. A to jak dávka maximální jednotlivá, tak kumulativní. Pacient však nemůže léčbu zahajovat hned účinnou dávkou, neboť by došlo k těžké UV dermatitidě. Takže se zahajuje počáteční dávkou a postupně dle tolerance se dávka zvyšuje. Stanovení počáteční dávky vychází z fototypu pacienta nebo na základě stanovení tzv. minimální erytérové dávky (MED). Posledně jmenovaná je podstatně pracnější a pro pacienta zdoluhavější. Ze zkušeností i recentní odborné literatury vyplývá, že u fototerapie NBUVB není významného rozdílu v účinnosti i snášenlivosti mezi protokolem se stanovením počáteční dávky dle MED a dle fototypu, tj. lze zahajovat léčbu dávkou dle fototypu, což je pro pacienta i obsluhující personál jednodušší. U fotochemoterapie PUVA takovéto klinické srovnání není v odborné literatuře zdokumentováno. A také účinná dávka, resp. maximální jednotlivá

dávka je individuální dle klinické odpovědi konkrétního pacienta. Samozřejmě jsou známe průměrné hodnoty. Zde je metodologicky významný způsob stoupaní dávek: jednak procentuální přírůstky, vycházející z MED, a jednak fixní, pracující s pevnými absolutními přírůstky dávek. Oba způsoby upravují v průběhu léčby dávkování dle tolerance. Tato problematika se týká především NVBUVB, která je nejčastěji používanou metodou, u fotochemoterapie PUVA, která představuje v současnosti maximálně 25% objemu fototerapie, nejsou srovnání k zatím k dispozici. Fixní způsob se dle dosavadních poznatků jeví jako praktičtější a stejně dobře tolerovaný jako procentuální. Což opět přináší výhody pro pacienta i pro personál, včetně minimalizace chybovosti a nežádoucích účinků, především UV dermatitidy. Kromě způsobu stoupaní dávek, tedy kvalitativního aspektu, hraje roli též aspekt kvantitativní. Tedy rychlost stoupaní dávek - existují režimy nízkodávkové, s pomalým stoupaním dávek a vysokodávkové - s rychlým stoupaním dávek. Výhodou vysokodávkového režimu je rychlejší nástup účinku a často i kratší doba léčby. Velmi zde však záleží na toleranci, resp. na typu populace z hlediska fototypů. A tak britské a americké protokoly pracují spíše s nízkodávkovými režimy, zatímco střeoevropské spíše s vysokodávkovými. Analogicky dle výše uvedených skutečností a i dle svých zkušeností by vzhledem k rozložení fototypů naší populace byly v České republice použitelné pro fototerapii NBUVB vysokodávkové protokoly - s příslušnými výhodami pro pacienta, personál i celý zdravotnický systém. Podrobnosti jsou rozvedeny v disertační práci, mohou být námětem pro klinickou praxi a i další klinický výzkum z hlediska dostatečného zdůvodnění a zdokumentování.

V případě malého efektu je nutné pátrat po příčině jako je nízká dávka, včetně nezáměrné jako je nízká intenzita zářiče, nedostatečná frekvence léčby, nepravdělná domácí lokální léčba pacienta, působení provokačních faktorů, komorbidit atp. Z přílišné opatrnosti či nezalosti nejsou zvolené nízké počáteční dávky či pomalé stoupaní optimální. Jsou spojeny s malou účinností nebo jejím poklesem v průběhu léčby. Také opačná situace - vysoké

počáteční dávky anebo rychlé stoupání dávek jsou nežádoucí pro riziko UV dermatitidy spojené s nutným přerušením, a tudíž celkovým prodloužením trvání léčby, a často i vznikem nedůvěry pacienta k této metodě.

V optimalizaci protokolů je velký potenciál ke zlepšení účinnosti, ale i bezpečnosti fototerapie.

K dvěma nejčastěji používaným metodám v současnosti patří fotochemoterapie PUVA a úzkopásmová UVB fototerapie. Tu dle průzkumu v ČR preferuje 81 % dotázaných lékařů, PUVA je upřednostňována 37 % a SUP či BB UVB 19 % dotázaných. PUVA má jednak léty prověřený protokol, jednak její použití v posledních letech poněkud ustupuje ve prospěch úzkopásmové UVB fototerapie. Takže pozornost klinického i základního výzkumu se soustředí na poslední jmenovanou metodu, případně metody s podobným spektrem – monochromatické excimerové světlo (308 nm), emitované laserovými či diodovými zářiči.

Dle průzkumu v ČR i studia odborné literatury panuje v protokolech značná variabilita mezi pracovišti, řada publikací uvádí příslušné parametry naprosto obecně, takže výsledky často nejsou komparabilní a nelze je použít, přenést do vlastní praxe. Na druhé straně je třeba poznamenat, že právě pro dávkování dle tolerance, resp. díky individualizaci je proces vytipování optimálních protokolů komplikovaný. Z hlediska standardizace se nejvíce pokročilo v protokolech pro psoriázu, neboť zavedení biologické terapie s sebou přineslo oživení a potřebu doporučených postupů i pro stávající celkovou terapii, kam se řadí k celkové léčbě i fototerapie. Pokud se sledování provádí na velkých počtech pacientů, např. v registrech, a s kvalitní metodikou, mají výsledky vypovídací schopnost. Jak vyplývá z některých takto provedených sledování (Skotsko, Holandsko), nelze však tyto postupy mechanicky implementovat do jiných zemí, protože se populace geneticky, resp. rozložením fototypů a farmakogenomicky, od sebe navzájem liší. Takže pro populaci té které konkrétní země je optimální provést si vlastní sledování a výzkum.

Pro optimální využití fototerapie z hlediska účinnosti, nákladnosti a bezpečnosti je tedy důležité používat a zlepšovat standardní protokoly fototerapie, používat strukturované formuláře pro její záznam a také neopomíjet poučení pacienta, včetně písemné formy. Smyslem je zvýšení úrovně léčby, protože nadále existují značné regionální rozdíly v schématech fototerapie.

I volba spektra hraje v účinnosti roli, takže u psoriázy platí následující sestupné pořadí: PUVA - NBUVB - SUP – BBUVB. Nicméně z hlediska pořadí volby jako první je úzkospektrá UVB fototerapie, a to z důvodu lepší bezpečnosti; optimální účinky dosahuje u ložiskové psoriázy s tenkými šupinami (thin scale psoriasis). NBUVB je vhodná i pro děti a u gravidních - v recentních amerických a německých S-3 guidelines pro léčbu psoriázy je pro tyto skupiny deklarována jako léčba první linie. Fotochemoterapie PUVA je lékem první volby u ložiskové psoriázy se silnými šupinami (thick scale psoriasis), palmoplantární psoriázy či tam, kde je NBUVB málo účinná. PUVA má oproti NB UVB i delší remise. U seboreické a eruptivní psoriázy je optimální SUP nebo BBUVB. U HIV pozitivních s psoriázou je upřednostňována fototerapie UVA 1; teoreticky i fotochemoterapie PUVA by měla být bez rizik, ale chybějí dostatečné klinické údaje.

Kromě optimalizace protokolů je další cestou ke zvýšení účinnosti **kombinovaná léčba**. Jedná se o obecný princip v celé medicíně, zejména u chorob s komplexní (multifaktoriální) etiopatogenezí. Kombinovanou léčbou se zde nemyslí domácí lokální léčba, ale lokální léčba poskytovaná bezprostředně před či po fototerapii, příp. celková léčba retinoidy. Má výhody ve zvýšení účinnosti, nevýhodou je navýšení času pro zdravotnické zařízení i pacienta a celkových nákladů na léčbu. Tyto náklady jsou nicméně řádově nižší než celková imunosupresivní léčba a její monitoring a samozřejmě bezpečnější, především z dlouhodobého hlediska. V České republice se kombinovaná léčba provádí relativně často. Kromě prostorové, technické a personální limitace je volba opět často závislá na zvyklostech a tradici pracoviště než na nových poznatcích založených na důkazech. Relativně často je používána

Goeckermanova metoda (lokálně pix lithantracis + UVB), méně již Ingramova metoda (cignolin +UVB). Při tom posledně jmenovaná má prokázanou vyšší účinnost. Jen ojediněle se používá kombinace UVB s lokálním ichtamolem, která má velký potenciál, není však dosud literárně dostatečně podpořena.

Na pomezí mezi fototerapií a celkovou imunosupresivní léčbou u psoriázy je v pomyslné stupnici léčby **balneofototerapie**. Jedná se o léčebnou koupel, obvykle v solném roztoku (termální koupele v lázních anebo přísadové koupele s přírodními či arteficiálně připravenými směsmi solí), které předcházejí nebo probíhají současně s UVB fototerapií. V recentních studiích se prokázala vyšší účinnost balneofototerapie oproti samotné fototerapii (o 35% u solné balneoterapie a o 20% u prosté hydrobalneoterapie). Zdá se, že přídatný účinek solné koupele před fototerapií nezávisí na koncentraci soli a že část efektu je díky samotné hydroterapii, a tak se nízké koncentrace solného roztoku jeví jako optimální pro příznivý poměr nákladů k účinku balneofototerapie a také pro dobrou toleranci. Jako každá méně obvyklá metoda má balneofototerapie své příznivce i odpůrce.

Na základě vlastních zkušeností a v souladu s odbornou literaturou mohu konstatovat, že většina efektů balneofototerapie nastává díky fototerapii. K dosažení optimální účinnosti je třeba dalších studií, které by zjistily, která sůl, resp. složení solí jsou nejúčinnější (NaCl, mořské, arteficiální směsi), vytipovaly vhodnou koncentraci solí a event. i způsob provedení, tedy umožnily určitou standardizaci. Vzhledem k vyšší nákladnosti je metodou volby u pacientů, kde samotná fototerapie má malý efekt nebo kde jsou kontraindikace, resp. nelze použít léky celkové. Účinná a smysluplná se tedy jeví za podmínek vhodné volby pacienta, jako součást komplexu kombinované léčby, pokud je prováděna správně a pravidelně a když závažnost choroby a očekávaná prověřená účinnost odůvodňuje její náklady.

Kombinace s celkovou léčbou, resp. retinoidy je mezi odbornou veřejností známá, v odborné literatuře dobře zdokumentována. Umožňuje jak zvýšení účinnosti, tak jako jediný

celkový lék i zlepšení bezpečnosti - snížení dávky acitretinu i UV záření (reUVB, rePUVA). Retinoidy též mohou snižovat kancerogenní potenciál UV záření. Další výhodou je, že nejsou imunosupresivní a že kromě cyklinových antibiotik nemají lékové interakce (těžká psoriáza je spojena s řadou komorbidit s četnou farmakoterapií). V kombinované léčbě fototerapie s retinoidy se neobjevilo nic zásadně nového, resp. zavedení této léčby závisí především na odborných schopnostech lékaře a jeho ochotě se takovéto léčbě a pacientovi věnovat (větší náročnost na čas, edukaci, klinický a laboratorní monitoring, etc.).

Bezpečnost - i když v dlouhodobém sledování pacientů s UVB fototerapií nebyl zjištěn zvýšený výskyt kožních malignit, potenciální riziko zde existuje. U fotochemoterapie PUVA riziko zvýšené je, zejména u vysokodávkové PUVA (americký protokol). A tak je třeba snahu o zvýšení účinnosti koordinovat, resp. korelovat s bezpečností. Prospěšnost fototerapie nad jejími riziky však nadále jednoznačně převažuje. Univerzální bezpečná dávka sice neexistuje, nicméně s fototerapií jsou zkušenosti prakticky 50 let, a tak při dodržování určitých zásad lékařem a pacientem může být bezpečnost fototerapie dobrá.

Dle průzkumu v ČR je limitování počtu léčebných kúr ze strany lékaře většinou empirické - cca 60 % lékařů omezuje léčebnou kúru na maximálně 2x ročně bez ohledu na zvolenou metodu. Většina respondentů sice správně udávala limitaci celoživotní kumulativní dávky pro UVA při fotochemoterapii PUVA, v praxi ji ale počítají jen některá pracoviště. Podobně sečítání kumulativní dávky či počtu sezení UVB se provádí naprosto sporadicky.

Bezpečnostní zásady lze shrnout do následujících bodů:

- 1.ve fototerapii zkušený a vzdělávající se dermatolog
- 2.vzdělávání a praktická výuka sester
- 3.vhodná indikace a opatření před zahájením léčby
- 4.volba pacienta: adherence k léčbě
- 5.vyloučení kontraindikací, před p.o. PUVA oční vyšetření
- 6.ústní a písemné poučení

7.volba spektra a metody: v pomyslném pořadí bezpečnosti je na prvním místě 311 nm UVB, která je bezpečnější než BBUVB (SUP), a ty jsou bezpečnější než p.o. PUVA.

8.protokoly: využívat standardní doporučené postupy; snaha o dávky nízké - individualizace dle tolerance a účinnosti; až na výjimky se nedoporučuje udržovací léčba po zhojení či téměř zhojení - fototerapie je vnímána jako indukční léčba; vhodná dokumentace; počítat kumulativní dávku či počet sezení.

9.kombinovaná léčba: málo je známo, že kombinace s cignolinem, kamenouhelným dehtem, koupelemi sice vedou ke zvýšení účinnosti, obvykle však ne ke snížení kumulativní dávky. V tomto ohledu jsou z lokálních léků vhodná analoga D3 vitamínu a z celkových léků jedině retinoidy. Posledně jmenované mají synergický účinek, vedou ke snížení kumulativní dávky a mají účinky zmírňující následky poškození kůže UV zářením - chemoprolaxe. Z hlediska spektra je to kombinace s NB UVB reNBUBV, protože mává stejnou účinnost jako rePUVA při lepší bezpečnosti.

10.sledování pacienta: pravidelně alespoň jedenkrát ročně preventivní dermatoonkologický screening; pacienti s vysokými kumulativními dávkami, resp. kumulativním počtem sezení nad 200-250 by měli být celoživotně dispensarizováni; nepřekračovat konsensuální maximální celoživotní kumulativní dávku či počet sezení, nicméně není absolutní strop, posouzení rizika je individuální; pro migrující pacienty určitý průkaz „UV pas“ se záznamy kumulativních dávek jednotlivých kúr fototerapie
11.prevence při fototerapii: poučení pacienta, brýle s UV filtrem, clonění genitálu a dále, nejsou-li postiženy i ostatní partie - zejména obličej, krk, hřbety rukou; kontroly sestrou před každým sezením, lékařem v intervalu 1-2 týdnů; v průběhu kúry fototerapie se již neslunit; obecná prevence expozice slunečnímu záření: fotoprotekce - chování, oblečení, sunscreeny.

Pro zdárný průběh fototerapie z hlediska účinnosti i bezpečnosti je důležitá i vhodná **dokumentace**. Ta sice nemá jednotné formuláře či šablony, ale musí obsahovat nezbytné náležitosti. Dobře strukturované a pravidelně zaznamenávané údaje se dají použít pro odborné zpracovávání, publikace, pro porovnávání s jinými pracovišti, farmakoekonomická hodnocení atp.

Také poučení pro pacienta o fototerapii je vhodné mít k dispozici i v písemné formě nebo fakultativně dle požadavků konkrétního pracoviště ve formě informovaného souhlasu. Smyslem jsou nejen forenzní hlediska, ale především edukace pacienta směřující k jeho lepší **compliance**. Dle průzkumu v ČR provádí poučení pacientů o fototerapii v různé míře všechna pracoviště, ale v písemné podobě obvykle jen ta, kde je toto vyžadováno v rámci ústavních předpisů kvality a bezpečnosti. Používání speciálního záznamového formuláře pro fototerapii udalo 75 % pracovišť, 15 % záznamy provádí do běžné karty pacienta. O strukturované formuláře pro dokumentaci fototerapie, jakož i o písemnou podobu poučení pacienta a informovaného souhlasu projevíli zájem všichni dotázaní dermatologové.

Proto jsem jako pomůcku pro praxi zpracovala na základě vlastních zkušeností a odborné literatury shrnutí současných zásad a doporučení pro provádění fototerapie, návrhy poučení pro pacienty o fototerapii a informovaného souhlasu se světloléčbou ultrafialovým světlem a základní formulář pro protokol fototerapie. Dalším výstupem je tvorba databáze dermatologů a pracovišť poskytujících fototerapii pro internetové stránky České dermatologické společnosti ČLS JEP, která umožní ostatním kolegům přehled, kam mohou své pacienty na fototerapii posílat.

Dostupnost - v České republice je dle uvedené průzkumové studie celkově dobrá místní dostupnost fototerapie, horší je mimo velká města a v příhraničních oblastech, zejm. Západočeského a Jihočeského kraje. V současnosti je pacientům k dispozici více jak 54 pracovišť. Více jak polovina zařízení je ambulantních, pacient nemusí být kvůli fototerapii hospitalisován, jak to bývalo dříve. Ambulantní zařízení poskytují fototerapii i v odpoledních, případně večerních hodinách. Také většina nemocničních zařízení umožňuje fototerapii i pro ambulantní pacienty, minimálně dva dny v týdnu i v odpoledních hodinách.

Pro pacienty se špatnou dostupností fototerapie nebo z časových důvodů by určitou možností byla **fototerapie domácí**.

Z našeho průzkumu vyplynulo, že pouze 24 % dotázaných dermatologů domácí fototerapii povoluje či dokonce kontroluje. Hlavním udávaným důvodem zamítání domácí fototerapie lékařem byly v dotazníku bezpečnostní obavy. Předpokladem je ve všech případech správný výběr pacienta - motivovaný a spolupracující pacient. Lékař musí pacientovi doporučit vhodný typ zářiče, instruovat ho o praktickém provedení ozáření, poučit o protokolu ozařování a jeho záznamu, o nežádoucích účincích, jejich prevenci a zvládnutí. Bezpečnost tohoto provedení je velmi závislá na inteligenci a adherenci pacienta; nejen v našich podmínkách je pak otázkou, zda by pojišťovny nesly či přispívaly na náklady na pořizování nebo zapůjčování zářičů pacientům domů. Domácí fototerapie je tedy v současnosti pro své nároky na pacienta i jeho ošetřujícího lékaře zatím reálná pouze pro malé procento pacientů.

Pro dermatology zabývající se fototerapií má tato i své nevýhody, resp. náročnost na personál, prostory, technické vybavení a jeho údržbu a též problémy s úhradami, resp. regulacemi ze strany zdravotních pojišťoven. Z hlediska farmakoeconomiky při tom vhodně indikovaná a správně dávkovaná fototerapie představuje léčbu s velmi dobrým poměrem nákladnosti k účinnosti. V tomto ohledu je třeba příslušné autority a instituce informovat a vzdělávat.

Fototerapie ultrafialovým světlem je v 21. století nadále významnou léčebnou možností u řady dermatóz pro dobrý profil účinnosti, bezpečnosti a i compliance pacienta. Není nahraditelná jinou léčbou a v jejím využívání jsou ještě rezervy. Výzkum ve fototerapii sice není tak dynamický jako v oblasti biologik, nadále však pokračuje.

IV. Seznam publikovaných prací k problematice

1. BENÁKOVÁ, N, ETTLER, K, VAŠKŮ, V. Fototerapie u atopického ekzému. *Čs dermat*, 2001, 5, s. 264-269.
2. BENÁKOVÁ, N, VAŠKŮ, V. Fototerapie vitiliga. *Čs Derm*, 2001, 2, s. 71-75.
3. BENÁKOVÁ, N. Short contact ichthyol and narrow band UVB: an old-new combination therapy. *JEADV*, 2007, 21, Suppl. 1, s. 46-47.
4. BENÁKOVÁ, N. Fototerapie akné. *Referátový výběr*, 2010, 52, s. 63-64.
5. BENÁKOVÁ, N, ETTLER, K. Fototerapie v České republice. *Čs dermat*, 2010, 3, s. 139-147.
6. BENÁKOVÁ, N. Phototherapy of psoriasis in the era of biologics: still in. *Acta dermatovenereologica croatica*, 2011, s. 195-205.
7. CETKOVSKÁ, P, BENÁKOVÁ, N. Acute generalized exanthematous pustulosis in a patient after stem cell transplantation. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 2010, 14, 4, s. 181-184.
8. ETTLER, K, BENÁKOVÁ, N, ZÍMOVÁ, V. Léčba palmoplantární pustulózy acitretinem a 8-MOP místně+UVA. *Čs Derm*, 4, 1999, s. 150-152.
9. NOVOTNÝ, F, BENÁKOVÁ, N. Synchronní balneofototerapie přístrojem TOMESA – dvouleté zkušenosti v ambulantním provozu. *Čs Derm*, 1998, 1, s. 18-24.

V. Seznam použité literatury

1. ANSTEY, A. Home UVB phototherapy for psoriasis. *BMJ*, 2009, 338, b607.
2. ARENBERGER, P. Fototerapie při léčbě některých dermatóz. *Čs Derm*, 1994, 69, s.101-108.
3. ARENBERGER, P., ETTLER, K., BENÁKOVÁ, N. Návrh metodických pokynů pro opalování v soláriích. ČDS ČLS JEP, vlastním nákladem 2009, 19 s.
4. BARSCH, G., ATTARDI, LD. A healthy tan ? *NEJM*, 2007, 356, 21, s. 2208-2210.
5. BENÁKOVÁ, N., ETTLER, K., ŠTORK, J., VAŠKŮ, V. *Psoriáza nejen pro praxi*. Praha: Triton, 2007, 190 s.
6. BENÁKOVÁ, N., ETTLER, K. Fototerapie v České republice. *Čs dermat*, 2010, 85, s. 139-147.
7. BOX, NF., TERZIAN, T. The role of p53 in pigmentation, tanning and melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2008, Journal compilation, Blackwell Munksgaard, s. 1-8.
8. British Photodermatology Group: British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Brit J Derm*, 1994,130 s. 246-255.
9. BROCKOW, T. et al. A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of low concentrated saline spa baths followed by UVB vs. UVB only in psoriasis. *JEADV*, 2007, 21, s. 1027-1037.
10. CAMERON, H., DAWE, RS., YULE, S. et al. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrow-band ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2002, 147, s. 973-978.
11. CARTER, J., ZUG, KA. Phototherapy for cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60, s. 39-50.
12. CETKOVSKÁ, P., KOŠŤÁLOVÁ, D., EISELT, J. Léčba uremického pruritu UVB fototerapií. *Čs Derm*, 1992, 67, s. 154-157.
13. CETKOVSKÁ, P., SZAKOS, H., ŠEFRNA, F. et al. Kožní změny po transplantaci ledvin-první výsledky klinického sledování. *Čs Derm*, 2011, 86, s. 13-16.
14. DAWE, RS., WAINWRIGHT, NJ., CAMERON, HM. et al. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment ? *Br J Dermatol*, 1998, 138, s. 833-839.
15. DAWE, RS. Comparing NBUVB treatment regimens for psoriasis. *Br J Dermatol*, 2009, 161, s. 1215-1216.
16. DAWE, RS., CAMERON, HM., YULE, S et al. A randomized comparison of methods selecting NBUVB starting dose to treat chronic psoriasis. *Arch Dermatol*, 2011, 147, s. 1168-174.
17. DIFFEY, BL. Factors affecting the choice of a ceiling of the number of exposures with TL01 ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*, 2003,149, s.428-30.
18. DOGRA, S., De D. Narrowband UVB in the treatment of psoriasis: the journey so far. *IJDVL*, 2010, 76, s.652-61.

19. ETTLER, K. *Dermatologická fotobiologie*. Habilitační práce, Univerzita Karlova Plzeň, 2001.
20. ETTLER, K. Foto(chemo)terapie v dermatologické léčbě. *Čs Derm*, 2005, 80, 1, s. 5-10.
21. ETTLER, K. *Fotoprotekce kůže*. Praha: Triton, 2004, 133 s.
22. FERGUSSON, J., DOVER, JS. *Photodermatology*. London: Manson Publishing 2006, 160 s. 113-124.
23. FIALOVÁ, P., VAŠKŮ, V. Moderní fototerapie v dermatologii – minimalizace rizik. *Postgraduální medicína*, 2010, 12,4, s. 449-454.
24. FIKRLE, T., PIZINGER, K. Léčení psoriázy excimerovým laserem 308 nm. *Čs Derm*, 77, 2002, s. 256-260.
25. GAMBICHLER, T. Balneophototherapy for psoriasis saltwater baths and UVB irradiation revisited. *Arch Dermatol*, 2007, 143, s. 647-648.
26. GAMBICHLER, T. Management of atopic dermatitis using photo(chemo)therapy. *Arch Dermatol Res*, 2009, 301, s. 197-203.
27. HALASZ, CLG. Narrowband UVB phototherapy for psoriasis: results with fixed increments by skin type (as opposed to percentage increments). *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1999, 15, s. 81-84.
28. HEGYI, V. *Diagnostické a liečebné využitie svetelného žiarenia v dermatovenerológii*. Habilitační práce, Univerzita Komenského Bratislava, 1996.
29. HONIGSMAN, H., SCHWARZ, T. Ultraviolet Therapy. In: BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., RAPINI, RP. *Dermatology*. 2. Ed., Elsevier Ltd., 2008, s. 2053-2069.
30. HONIGSMAN, H., FERGUSSON, J. Phototherapy. In: European S3-Guidelines on systemic treatment of psoriasis. *JEADV*, 2009, 23, Suppl. 2, s. 50-57.
31. HONIGSMAN, H. Phototherapie der Psoriasis. *Z Hautkr*. 2001, 76, s. 381-387.
32. HOLZLE, E. Praktische UV-Therapie der Psoriasis. *Akt Dermatol* 2003, 29, s. 509-516.
33. HOLZLE, E., HONIGSMAN, H., ROCKEN, M. et al. Empfehlungen zur Phototherapie und Photochemotherapie. *JDDG*, 2003, 12, s. 985-1000.
34. HOLZLE, E. Physical Therapy. In: BURGDRF, WHC., PLEWIG, G., WOLFF, WW., LANDTHALER, M. *Braun-Falco's dermatology*. Heidelberg: Springer Verlag 2009, s. 1594-1601.
35. IBBOTSON, SH., BISLAND, D., CUX, NH. et al. An update and guidance on narrowband UVB phototherapy. *Br J Dermatol*, 2004, 151, s. 283-297.
36. JAIN, VK., SHOBHNA, J., AGGARWAL, K. Comparative efficacy of narrow-band UVB phototherapy alone and its combination with topical 8-methoxypsoralen in psoriasis. *IJDVL*, 2010, 76, s. 666-70.
37. JOHNSON-HUANG, LM., SUÁREZ-FARINAS, M., SULLIVAN-WHALEN, M. et al. Effective NBUVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriatic plaques. *J Invest Dermatol* 2010, 130, s. 2654-2663.

38. KARRER, S., EHOLZER, C., ACKERMANN, G. et al. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology*, 2001, 202, s. 108-115.
39. KARVONEN, J. Treatment of psoriasis and other dermatoses with UVB and single band UVB 312 nm. *JEADV*, 1996, 7, Suppl. 2, S 34.
40. KLEIN, A., SCHIFFNER, R. et al. A randomized clinical trial in psoriasis synchronous balneophototherapy with bathing in Dead Sea solution plus NBUVB (Tomesa) versus NBUVB alone. *JEADV*, 2011, 25, s. 570-578.
41. KLEINPENNIG, M., SMITS, T., BOEZEMAN, J. Narrowband UVB therapy in psoriasis: randomized, double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *Br J Dermatol* 2009, 132, s. 1351-1356.
42. KOEK, MB., BUSKENS, E., BRUIJNZEEL-KOOMEN, CA. Home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: discrepancy between literature, guidelines, general opinions and actual use. *Br J Dermatol*, 2006, 154, s. 701-11.
43. KOLLNER, K., WIMMERSHOFF, MB., HINTZ, C. Comparison of the 308 nm laser and 308 nm excimer lamp with 311 nm narrowband UVB in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*, 2005, 152, s. 750-54.
44. KRUTMANN, J., HONIGSMAN, H., H, ELMETS, CA. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. 2. Ed. Berlin Heidelberg: Springer, 2009. 448 s.
45. LEE, E., KOO, J., BERGER, T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol*, 2005, 44, s. 355-60.
46. LOSER, K., MEHLING, A., LOESER, S., APELT, J. al. Epidermal RANKL controls regulatory T- cell number via activation of dendritic cells. *Nat Med* 2006, 12, s. 372-79.
47. MAVERAKIS, E., MIYAMURA, Y., BOWEN, MP. et al. Light, including ultraviolet. *J Autoim*, 2010, 34, J 247-257.
48. MATZ, H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 2010, 28, s. 73-80.
49. MENTER, A., KORMAN, NJ., ELMETS, CA. et al. Guidelines for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62, s. 114-135.
50. MOAN, J., JONSEN, J. What kind of radiation is efficient in solaria, UVA or UVB ? *J Photochem Photobiol Biol*. 1994, 22, s. 77-79.
51. NALDI, L. Malignancy concern with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin and biologics: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 2010, 28, s. 88-92.
52. NAARAYANAN, DI., SALADI RN., FOX, JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol*, 2010, 49, s. 978-86.
53. NAST, A., BOEHNCKE, WH, MROWIETZ, U. Et al. S-3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Kap. 6: Phototherapie (Schlager, M., Boehncke, WH., Weberschock, T.). Update 2011. *AWMF On line*. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. AWMF Nr. 013/001

54. NIYONSABA, F., USHIO, H., HARA, M. et al. Antimicrobial peptides human betadefensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. *J Immunol*, 2010, 184, s. 3526-3534.
55. NJOO, MD., WESTERHOF, W. Vitiligo - pathogenesis and treatment. *Am. J Clin. Dermatol.* 2001, 2,3, s. 167-181.
56. NOLAN, BV., YENTZER, BA., FELDMAN, SR. A review of home phototherapy for psoriasis. *Dermatology Online Journal*, 2010, 16/2.
57. PARSAD, D., BHATNAGAR, A. DE, D. Narrowband UVB for the treatment of vitiligo. *Expert review of Dermatology* 2011. Continual Medical Education, www.medscape.com
58. RYAN, C., RENFRO, L., COLLINS, P. et al. Clinical and genetic predictors of response to narrowband UVB for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2010, 163, s. 1056-63.
59. SAGE, RJ., LIM, HW. UV- based therapy and vitamin D. *Dermatologic Therapy*, 2010, 23, s. 72-81.
60. SCHEINFELD, N., DELEO, V. A review of studies that have utilized different combination of psoralen and UVB phototherapy and UVA phototherapy. *Dermatology On Line Journal*, 2010, 9 (5), s. 7-13.
61. SCHNEIDER, LA., HINRICHS, R., SCHAFFETER-KOCHANEK, K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol*, 2008, 26, s. 464-476.
62. SCHIENER, R., BROCKOW, T., FRANKE, A. et al. Bath PUVA and saltwater baths followed by UVB phototherapy as treatment for psoriasis. *Arch Dermatol*, 2007, 143, s. 586-596.
63. SCHWARTZ, T. Photoimmunology. In: *Rook's Textbook of dermatology*. 7 th Ed., Blackwel Science Ltd, London, 2004, s. 10.29-10.37.
64. ŠTORK, J. et al. *Dermatovenerologie*. Praha: Galen 2008, s. 466-469.
65. WAINWRIGHT, NJ., DAWE, RS., FERGUSON, J. Schmalspektrum-ultraviolett B Phototherapie bei Psoriasis: welches Steigerungsschema ? *Z Hautkr*, 1998, 73, s. 619-623.
66. WEICHTHAL, M., SCHWARZ, T. Phototherapy: How does it work ? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2005, 21, s. 260-266.
67. YONESS, SS., PALMER, RA., KUNO, Y. et al. Audit of use of psoralen photochemotherapy (PUVA) and narrowband UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Treat*, 2005, 16, s. 108-112.
68. ZAMBERK, P., VELÁSQUEZ, D., CAMPOS, M. et al. Pediatric psoriasis- narrowband UVB treatment. *JEADV*, 2010, 24, s. 415-419.
69. ZANOLLI, MD., FELDMAN, SR., CLARK, AR., FLEISCHER, AB. *Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses*. New York: Parthenon Publishing 1999, 158 s.
70. ZANOLLI, MD. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dematol Clin*, 2004, 22, s. 397-406.

Resumé

I choose the topic of phototherapy because of my longlasting interest in this field. Phototherapy is defined as the therapeutic use of light, primarily ultraviolet light. The mode of action on the skin is described as photobiological one and it has been continuously investigated. At its most basic level phototherapy represents the application of energy to skin, which means the delivery of photons to chromophores, the absorption of photons in chromophores and the biologic reaction of photon's absorbed energy. This causes the formation of heat and biochemical effects in the skin. Previously the main role of UV light in phototherapy was thought to be antimitotic and antiproliferative. Nowadays it is clear that the action is rather immunomodulatory and immunosuppressive. Further possible mechanism of the UV light are detected with increasing investigation of the immune system of skin.

The rules and usages of phototherapy in practice at individual dermatological departments and offices differ and there is a need to improve and/or coordinate the protocols in order to reach the optimal risk/benefit ratio. That was also the reason for conducting the epidemiological study Phototherapy in Czech Republic. The results show phototherapy to be an available and relative frequently used therapy that enables further utilization. The equipment with UV devices is good, with narrowband UVB and photochemotherapy PUVA been mostly used. Only a few dermatologists count the cumulative dose for UVA (PUVA) or cumulative number of sessions of UVB. For safety reasons this needs to be improved for the future. This survey also detected the

dermatologists' need and interest for protocols, phototherapy forms and written patients' educational and consent materials. Therefore I prepared the review and recommendation of practical rules and protocols for UVB and PUVA phototherapy, the draft for structured phototherapy record form, for counselling sheet and for informed consent. Another consequence is the creation of database of phototherapy departments and offices for the website of the Czech Dermatovenerologic Society.

Although relative time consuming, patients consider phototherapy to be a comfortable and effective therapeutical method that is reflected by good adherence. But there is an inconvenience for the patient associated with attendance of medical department for the treatment. For patients with poor accessibility there is a possibility of home phototherapy but due to its demands on the patient and his physician it can be realized only in a small percentage of patients till now.

Even the in 21st century phototherapy remains an important therapeutical modality for many dermatoses due to its good efficiency, safety and patients' compliance profile.