

Fototerapie u atopického ekzému

Benáková N.¹, Ettler K.², Vašků V.³

¹Léčebné centrum pro psoriaticky a ekzematiky, Praha, odborný zástupce prof. MUDr. F. Novotný, DrSc.

²Dermatovenerologická klinika LF UK v Hradci Králové, přednostka doc. MUDr. M. Nožičková, CSc.

³Dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u Sv. Anny, Brno, přednostka prof. MUDr. V. Semrádová, CSc.

Souhrn

Fototerapie u atopického ekzému

Autoři shrnují vlastní i zahraniční zkušenosti s fototerapií u atopického ekzému. Smyslem sdělení jsou praktická doporučení, tedy volba správné indikace a vhodného zářiče, ale i přehled kontraindikací a nežádoucích účinků. Poukazují na možnosti, ale i limitace fototerapie u této choroby.

Klíčová slova: atopický ekzém - fototerapie

Summary

Phototherapy in Atopic Eczema

The authors summarize their own experience as well as experience assembled abroad with phototherapy in atopic eczema. The objective of the paper are practical recommendations, i.e. selection of correct indication and source of radiation as well as a list of contraindications and undesirable effects. They draw attention to possibilities as well as limitations of phototherapy in this disease.

Key words: atopic eczema - phototherapy

O.

ÚVOD

Atopická dermatitida (AD), atopický ekzém, je chronicky recidivující zánětlivé kožní onemocnění s prevalencí okolo 10 % v ČR. Trend ve vývoji nemoci je nepříznivý - za posledních 30 let incidence vzrostla 2 - 3krát (21).

Etiopatogeneze AD je multifaktoriální, odchylky jsou v zásadě imunologické, neurohumorální a lokálně kožní. Podle současných poznatků dominuje imunologická dysbalance, resp. převaha T_{H2} reakce (tab. 1). A tak na základě působení endogenních a exogenních provokačních faktorů dochází v terénu atopické diatézy ke klinické manifestaci AD.

Tab. 1. Dvoufázový model patogeneze AD

1. Iniciální, časná fáze (alergen, antigen) * T_{H2} i T_{C2} odpověď: IL - 4, 5, 6, 10 * přesmyk via IL-12 (z Langerhansových buněk, eozinofilů i makrofágů po bakteriální stimulaci).
2. Manifestační, pozdní fáze * T_{H1} i T_{C1} odpověď: IFN γ , TNF α * přechod do chronického stavu.
3. Vznik autoimunity - protilátky proti IgE, epidermálním proteinům.

Zánět u AD však může být nejen „atopický“, ale i kontaktně alergický či nespecifický. Detailní rozbor etiopatogenetických aspektů není předmětem tohoto

Práce byla přednesena na Fotobiologickém semináři ČDS Kouty 12. - 13. května 2000

Tab. 2. Současné možnosti léčby AD

Lokální léčba	Fototerapie	Systémová léčba
* kortikosteroidy * ichtamol, pix	* akutní: spíše ne, event. UVA, UVA/UVB * chronické: 311 nm UVB, UVA/UVB, (P)UVA, SUP	* kortikosteroidy * antihistaminika
Podpůrné léky zevní	Podpůrné léky celkové	
* emoliencia, hydratacia * keratolytika * epitelizacia „regenerancia“ * antiseptika * balneoterapeutika	* sedativa, antipruriginóza * imunomodulancia * nenasycené mastné kyseliny * antibiotika, antivirotika (při sekundárních infekcích kůže)	

Tab. 3. Léčba AD - méně obvyklé + výzkum

Lokální léčba	Fototerapie	Celková léčba
Takrolimus Askomycin (imunomodulátory) Nesteroidní antiflogistika	„Kaltlicht“ UVA 1 vysokodávková UVA 1 extrakorporální fototeréza	cyklosporin A, INF γ a α thymické hormony, inhibitory fosfodiesterázy, azathioprin, IgG

sdělení a odkazujeme na imunologické učebnice a citace 16, 21.

Teoretické podklady jsou předpokladem cílené a fundované farmakoterapie i fototerapie (tab. 2 a 3).

Cílem léčby je obecně: zklidnění zánětu, odstranění infekce, redukce pruritu, obnovení bariérové funkce kůže, obnovení imunologické rovnováhy.

FOTOTERAPIE U AD

Přesné **mechanismy účinku** fototerapie u AD nejsou známy, liší se i účinky UVA a UVB. Současné poznatky lze rozčlenit do čtyř okruhů (2):

1. **Imunomodulační:** snížení počtu a funkce Langerhansových buněk (zejména indukci jejich apoptózy), snížení počtu i zpomalení degranulace mastocytů. Z humorálních složek se uplatňuje sekrece protizánětlivých cytokinů a mediátorů (IL-10, α MSH) a snížení exprese adhezivních molekul (zejména ICAM-1).
2. **Periferně neurologický:** snížení exprese receptorů pro nervové růstové faktory v periferních nervových zakončeních v dermis (antipruriginózní efekt?).
3. **Metabolismus kožních lipidů:** zvýšení podílu ceramidů - hydrolipoidní film.
4. **Další:** UV indukovaná hyperkeratóza - zlepšení bariérové funkce, deskvamace, redukce bakteriální kolonizace (9).

Fototerapie nepatří u atopické dermatitidy k běžné standardní terapii jako např. u psoriázy, a to pro určité **překážky**:

- Kontinuita léčby je narušována častými exacerbacemi a též interkurentními infekcemi.
- (Exacerbace někdy pacienti i lékaři přičítají negativnímu vlivu fototerapie a nepátrají po jiných provo-

kačních faktorech. Chybou bývá předčasné ukončení fototerapie a její definitivní vyloučení z léčebných možností konkrétního pacienta.)

- Převahu pacientů tvoří děti a vyvstávají tedy otázky bezpečnosti (nízký věk jako relativní kontraindikace), ale i zcela praktické aspekty (viz dále stať o fototerapii v dětském věku).
- Při fototerapii vznikají doprovodné tepelné účinky vedoucí k pocení, což je známý zhoršující faktor pro AD.
- Otázky bezpečnosti jsou multiplikovány faktem, že efektivní léčbu je nutno provádět dlouhodobě a opakovaně.

Vždy je potřeba zvážit poměr prospěchu k rizikům (risk/benefit ratio). Při posuzování je třeba konkrétní rizika porovnávat s riziky jiných dostupných léčebných alternativ (protože např. lokální kortikosteroidy mohou vést u malých dětí též k závažným důsledkům).

Od 70. let se datuje zavádění nových typů zářičů pro fototerapii, a tedy i pro fototerapii u AD. Umožňuje cílené provedení, resp. neprovedení tohoto druhu léčby podle konkrétního případu a v souladu se současnou koncepcí patogeneze AD (viz tab. 1 a 2).

Při zvažování odeslání pacienta s AD k fototerapii, je třeba posoudit, zda jsou na příslušném pracovišti splněny **obecné předpoklady pro fototerapii** (6, 16):

- Erudovaný(i) a zkušený(i) lékař(i): indikace, kontraindikace, protokoly léčby a jejich dokumentace, postgraduální vzdělávání a stálá aktualizace poznatků.
- Vyškolený středně zdravotnický a technický personál.
- Informovaný, motivovaný a spolupracující pacient.
- Standardní schválené zářiče, celkové a lokální. Pravidelný monitoring a údržba, zejména elektroinstalace, dozimetrie.

- Adekvátní prostory, umožňující správné fungování zářičů. Možnost regulace teploty ve všech ročních obdobích, včetně odvětrávání, klimatizace.

- Podle možností i fotodiagnostika, zejména fototesty.

U celotělových zářičů obecně upřednostňujeme zařízení kabinového typu s chlazením či větráním, event. s klimatizací, oproti uzavřeným či lehátkovým typům. Preferujeme zářiče oboustranné, vzhledem k úspoře času pro pacienta i zařízení.

Při rozvaze o indikování fototerapie a volbě zářiče u AD je třeba vzít v úvahu:

- Fázi, typ AD.

- Reaktivitu na UV záření obecně (opatrně u fototypů I a II), efektivitu případně předchozí fototerapie, helioterapie či talasoterapie.

- Věk.

- Časové možnosti, spolehlivost, spolupráci pacienta (kompliance), motivace!

- Posouzení, zda je klinická odpověď na lokální léčbu skutečně nedostatečná.

- Obecné kontraindikace: fotosenzitivita, epilepsie, nekompenzovaná hypertenze a ICHS, abúzus, laktace. Gravidita není sice kontraindikovaná, ale z praxe raději v prvním trimestru neozářujeme. Kontraindikací jsou samozřejmě též kožní nádory a prekancerózy. Pigmentové névy kryjeme.

- U modifikací s balneoterapií přistupují kontraindikace typu kožních infekcí (impetigo, moluska, atd.) a urologických infekcí.

Obecné zásady:

- Pro efekt léčby je nutnou obecnou podmínkou pravidelnost, která s sebou nese časovou náročnost.

- Chránit zrak brýlemi s UV filtrem. Chránit obličej a genitál, pokud nejsou postiženy či je není třeba léčit. Na rty používat vždy sunscreens (riziko herpes simplex). Během kúry fototerapie se již neslunit, ne navštěvovat solária.

- Nezapomínat na stálé monitorování, zda se pacient vyhýbá provokačním faktorům, jaké má mycí zvyklosti, zda se ošetřuje lokálně a promazává! Těž vyšetřování fokusů.

- V lokální léčbě při fototerapii AD: nevynechávat zcela lokální kortikosteroidy (KS), resp. používat slabé KS s antiseptickými přísadami. Frekvence aplikace má být redukována, resp. intermitentní. Ichtamol se používá formou minutové terapie nebo jako přísada ke KS. Obecně doporučujeme předradit krátkou koupel či sprchu a aplikaci prostředku zlepšujícího optické vlastnosti kůže. Následně je nutné promazání emolencií (exsikace při fototerapii).

Charakteristika fototerapie u AD - na rozdíl od psoriázy (2, 3, 14):

- Není vhodná, resp. nestačí jako monoterapie (s výjimkou UVA1).

- Kolísavý průběh během fototerapie, riziko UV iritace.

- Efektivita je nižší (u AD cca 60 %, u psoriázy cca 90 %).

- Ke zhojení je zapotřebí delší doba léčby - průměrně 45 sezení (psoriáza 35), resp. 6 - 12 týdnů.

- Protokoly s nižšími počátečními, maximálními jednotlivými i kumulativními dávkami, režim pomalého vzestupu dávek.

Obecně dávky cca o 1/3 nižší.

Počáteční dávku určujeme buď podle fototypu nebo podle minimální erytérové dávky (MED). Zahajujeme dávkou cca 50 % - 70 % MED a zvyšujeme cca o 10 %.

- Frekvence je nižší, spíše 3krát týdně.

- Markantnější efekt je patrný nejdříve za 3 - 4 týdny (u psoriázy již za 2 týdny).

- AD pacienti mají více dotazů, jsou anxiózní až morózní, je třeba opakovaně informování, edukace (counselling) a i psychoterapie - větší konzumpce času lékaře i sester.

- Obecně je UVA jednoznačně účinnější než širokospektré UVB (13).

FOTOTERAPIE U CHRONICKÝCH FOREM AD

U chronických forem se osvědčilo jako neúčinnější UVB 311 nm, následuje UVA/UVB a širokospektré UVA. Méně vhodná je SUP. Od PUVA se z dlouhodobě bezpečnostních důvodů v této indikaci upouští. Širokospektré UVB se pro nízkou účinnost již nedoporučuje. Veškeré uvedené typy fototerapie prakticky nelze provádět jen jako monoterapii, ale vždy v kombinaci s další diferentní léčbou (15).

Širokospektré UVA (320 - 400 nm)

K dosažení zhojení, resp. zlepšení se používá protokol 3krát týdně po dobu 6 týdnů. Maximální jednotlivá dávka bývá 5 J/cm^2 a průměrná kumulativní dávka 45 J/cm^2 (19).

UVA/UVB (285 - 400 nm)

Zpravidla jde o zářič se dvěma světelnými zdroji. V definování, resp. v praxi ale panuje značná nejednotnost: může jít o dva zářiče - jeden UVA, pak následuje ozáření UVB v druhém zářiči, nebo také zářič s oběma typy lamp současně nebo s jedním typem výbojek „UVA/UVB“. Často je UVA/UVB zaměňováno se SUP zářiči, ty ale mají poněkud odlišnou spektrální charakteristiku. Nová a praktická je kombinace UVA s UVB 311 nm v jednom zářiči.

Obecně se používají spíše protokoly jen 3krát týdně po dobu 5 týdnů. Mají nižší procento erytérových reakcí a pauzy na zklidnění případné iritace. Pro pacienti jsou tak praktičtější, resp. časově úspornější a z hlediska provozu celého zařízení umožňují většímu počtu pacientů se v daném čase léčit.

V Německu se úspěšně kombinuje UVA/UVB s balneoterapií, tzv. SFT (Solefototherapie). Tj. nejdří-

Tab. 4. Fototerapie UVA, UVA/UVB a modifikace (15, 19, 20)

Spektrum	Počet sezení v týdnu	Počet sezení celkem	Počáteční dávka J/cm ²	Max. jednot. dávka J/cm ²	Kumulativní dávka J/cm ²
UVA (19) 315 - 400 nm	3krát	15	0,5 - 2,0	5	45
UVA/UVB (15, 20) 290 - 400 nm	3krát	15	UVA: 2 - 3 UVB: 70 % MED	UVA: 8 UVB 0,3	UVA: 45 UVB 1,4
SFT (15) s UVA/UVB	3krát	15	UVA: 1 UVB: 80% MED	UVA: 3 UVB: 0,18	UVA: 52 UVB: 0,9

Tab. 5. Fototerapie UVB 311 nm a modifikace (10, 11, 18 + vlastní zkušenosti)

Spektrum	Počet sezení v týdnu	Počet sezení celkem	Počáteční dávka J/cm ²	Max. jednot. dávka J/cm ²	Kumulativní dávka J/cm ²
311 nm (10) UVB air conditioned	3krát	22 - 24 3 měsíce	70% MED	1 - 2	22
311 nm UVB (11)	5krát	22	0,1	1,7	9
SBFT (18)	5krát základní + 3krát udržovací	24 + 20	0,03	0,5	5 - 8 celkem 21

ve se indikuje 3 - 5% solná koupel na 15 minut (sůl „Psoralis“ s vysokým obsahem hořčičku) a pak ozáření UVA/UVB. Srovnávací studie s hodnocením pomocí SCORAD skóre potvrdila (5) signifikantně vyšší efekt SFT oproti samotné UVA/UVB fototerapii. UVA dávky jsou obdobné jako u klasické UVA/UVB fototerapie, ale u UVB je podstatně nižší, tedy bezpečnější profil (tab. 4).

V projektu „Ambulante Balneophototherapie“ (20) v SRN bylo v letech 1994 - 1999 v indikaci atopické dermatitidy léčeno okolo 3000 pacientů s AD, používána 1 - 5% solná koupel na 15 minut (povolený pouze přístroje s uzavřenou cirkulací, filtrací a ohřevem). V protokolu 5krát týdně bylo zapotřebí k zlepšení - zhojení (60 % pacientů) průměrně 35 procedur. Dávky jsou uvedeny v tab. 4.

311 nm UVB (narrow band UVB = NBUBV)

Tato fototerapie je v současnosti považována za nejúčinnější v léčbě chronické AD (1, 10, 11, 12, 16).

První reference o jejím použití u AD se objevily v roce 1993 (Dundee, Skotsko). Protokol uvádí ozařování 3krát týdně po 4 týdny, zahájení 70% MED, zvyšování o 20 % (10). Tamní specialitou je modifikace s posílenou klimatizací („air conditioned unit“ - 4, 10). Později autoři (4) prezentují studii u dětí s protokolem 3krát týdně, celkem 24krát, tedy po dobu 8 týdnů. Dávky jsou uvedeny v tab. 5.

Hudson-Peacock referuje o protokolu s ozařovací frekvencí nižší - 2krát týdně, celkem ale 22 procedur, což odpovídá protokolům z jiných pracovišť (12).

Grundmannová-Kolmannová prezentuje protokol s frekvencí 5krát týdně po 4 1/2 týdne (dávky viz tab. 5). Dávky jsou v porovnání s ostatními studii vzhle-

dem k počtu sezení velmi nízké. Je ale třeba uvážit, že šlo o malou studii, resp. pouze 5 pacientů (11).

V pražském Léčebném centru pro psoriaticky a ekzematiky jsou k dispozici od roku 1995 modifikace 311 nm UVB. Jde o tzv. synchronní balneofototerapii, a to přístrojem TOMESA (SBFT). Tomesa je akronym z Totes Meer Salz. Představuje integrované zařízení, složené ze stropního zářiče s 5 trubicemi TL 01 a anatomické vany s 0,5 - 1% roztokem solí Mrtvého moře (vysoká koncentrace zejména Mg). Je to vlastně jednostranný zářič, proto se pacient během procedur otáčí o 90°.

Balneoterapie má řadu pro AD příznivých momentů: kromě lokálních léčebných účinků solné koupele a nižších potřebných dávek UVB též redukuje teplo vznikající při provozu zářiče, a tak snižuje nežádoucí pocení. Při generalizovaném či diseminovaném postižení je koupel obecně, jako galenická forma, optimálním ošetřením celého integumenta. V péči je tč. evidovaných 2200 atopiků, z toho tuto kúru SBFT absolvuje ročně v průměru 527 pacientů. O zkušenostech jsme referovali již v roce 1998. Dobré efekty obdobné zahraničním referencím jsme pozorovali spíše u středně těžkých než vysloveně těžkých forem (18). Protokol je v základní kúře 5krát týdně, v udržovací 3krát týdně. Frekvence ozařování je otázkou fáze choroby a pacientovy tolerance, u chroniků s převahou lichenifikace může být i 4 - 5krát týdně, u ostatních 3krát týdně. Podstatnější než frekvence se spíše jeví celková doba fototerapie a její kontinuita, přičemž celková kumulativní dávka bývá obdobná (viz tab. 5).

Průměrná efektivita se při srovnání se zahraničními studii posuzuje obtížně - vzhledem k přísné limitaci zdravotních pojišťoven se SBFT poskytuje jen

nejtěžším pacientům. Ti bývají refrakterní prakticky na veškerou konvenční terapii. Nejlepší efekty jsme registrovali u AD s převahou lichenifikace, asteatózou. Výsledky korelují s Fergusonovou studií u pacientů s těžkou AD, tj. výborný efekt cca u 20 %, dobrý u 60 %, malý u 20 % (10).

Od klasické PUVA terapie i **modifikací koupelových** se nyní u AD spíše upouští (7, 14, 15). Je sice účinná, zejména na chronické intermitentní formy, ale má četné nevýhody: na rozdíl od psoriázy je třeba dvojnásobný počet ozáření (průměrně 60 sezení), delší doba trvání a i udržovací léčba. Po ukončení se velmi často objevuje rebound fenomén. Vystávají i aspekty bezpečnosti - u mladých pacientů je třeba zohlednit i riziko kancerogeneze. Dále přistupují systémové nežádoucí účinky, zejména gastrointestinální. Po PUVA (i jen po 1 kúře) nelze podávat imunosupresiva, např. cyklosporin A či azathioprin (15, 16).

Predikce klinické odpovědi na fototerapii u AD není jednoznačně možná, z našich zkušeností však pro orientaci obecně vyplývá, že na fototerapii *poměrně dobře reagují*:

- atopici s dobrou snášenlivostí a efektem přirozeného slunění;
- spíše mladiství a dospělí s chronickým průběhem;
- spíše mírné a středně těžké formy - intenzita;
- s predilekčním, negeneralizovaným postižením - lokalizace a rozsah;
- s převahou lichenifikace, asteatózy či s folikulární hyperkeratózou;
- s projevy pityriasis simplex alba, s projevy ve křtici typu pruriga nebo pityriasis sicca.

Špatně reagují nebo jsou vůbec refrakterní:

- malé děti (obtížná eliminace provokačních faktorů, obtížnost vlastní realizace);
- akutní a subakutní fáze;
- lokalizace: víčka, krk, rty a palmoplantární (specifika tohoto terénu + špatná dostupnost UV záření);
- dyshidrotická forma, generalizované postižení;
- psychické faktory: pacienti, kteří nejsou se svou chorobou identifikováni, nereagují na fototerapii dobře a mívají též časté exacerbace po ukončení;
- anamnéza dlouhodobě torpidního či refrakterního stavu bez remisí („v minulých letech nikdy nezhojen kompletně“).

FOTOTERAPIE U AKUTNÍCH FOREM AD

Akutní AD byla až donedávna pro fototerapii kontraindikována. V posledních letech se pro tuto fázi v Německu zkouší tzv. **UVA1 340 - 400 (500) nm fototerapie**, a to ve dvou modifikacích - vysokodávkové a střednědávkové. Záříče tohoto typu zatím nejsou v ČR dostupné. Uvádíme však tento literární souhrn (16) pro orientaci a určitou připravenost. Jako

středoevropská země máme určitou výhodu, protože Evropa (Německo, Holandsko) je ve vývoji a zejména klinické aplikaci záříčů vždy o dost velký krok napřed před USA. Od 1992 se na akutní formy v Německu používá tzv. vysokodávková UVA 1 (130 J/cm²), nověji tzv. střednědávková **Kaltlicht UVA1** (50 J/cm²) v režimu 5krát týdně po 3 - 4 týdny jako monoterapie! Poměrně rozsáhlé studie jednoznačně potvrdily superioritu UVA1 léčby nad SUP a širokospektrou UVA fototerapií (14, 15, 16).

U vysokodávkové UVA1 je problémem dlouhá doba ozařování (až 1/2 - 1 hodina denně podle dávky) a otázky celoživotní bezpečnosti. Výhodou Kaltlicht UVA1 je filtrační a chladicí systém, umožňující stejný klinický efekt se středními dávkami jako při vysokodávkové UVA1 - díky chladicímu systému a odfiltrování infračerveného záření (vše nad 500 nm, tj. redukce tepla, pocení). A díky velké intenzitě i kratší ozařovací časy (do 25 minut). Tedy při středních dávkách je stejná efektivita, ale lepší bezpečnostní profil. Nevýhodou jsou vysoké náklady a zatím málo údajů z dlouhodobého bezpečnostního pohledu.

Zajímavý, fázově diferencovaný přístup, uvádí prof. Krutman z Düsseldorfu (16). Dal by se označit za „sekvenční fototerapii“. Představuje zahájení UVA1 fototerapií v akutní fázi na 14 dnů a pak přechod na 311 nm UVB. Posledně jmenovaná je vhodná i pro dlouhodobější udržovací léčbu, zkoumají se vhodné protokoly. Výzkum jde i cestou hledání profylaktické fototerapie - tyto účinky má vysokodávková UVA1 (negativizace před tím jednoznačně pozitivních i.d. alergologických testů), ale naráží na zatím neprobádaná hlediska bezpečnosti (16).

V oblasti výzkumu se pohybuje **extrakorporální fototerapie**. Výsledky jsou též slibné, ale studie jsou zatíženy malým počtem pacientů. Léčebné cykly probíhají 1 - 2krát měsíčně, a to celkem 10krát. Výhodou je možnost monoterapie a dlouhá remise. Nevýhodou je značná nákladnost (16).

K doplnění komplexního výčtu uvádíme i přirozené formy fototerapie. Především klasická **helioterapie**, zejména v rámci „vysokohorské klimatoterapie“ (např. Davos, Švýcarsko), talasoterapie či balneologické léčby. Nutná doba pobytu je 3 - 4 týdny jako při lázeňské léčbě.

FOTOTERAPIE V DĚTSKÉM VĚKU

Má řadu omezení a je třeba ji pro toto věkové období z dále uvedených důvodů modifikovat. Specifika dětského pacienta ve vztahu k fototerapii:

- Dětská kůže je tenčí než dospělá - cca 1/5 tloušťky epidermis dospělých.
- UV záření proniká hlouběji, jeho terapeutický efekt může nastat tedy při nižších dávkách - cca 1/3 dávek u dospělých.

• Akutní nežádoucí účinky ve smyslu UV dermatitidy mohou nastupovat dříve a neočekávaně.

• Dlouhodobé nežádoucí účinky z vysoké kumulativní dávky - imunosuprese, stárnutí kůže (fotoaging), kancerogeneze. Více než polovinu celoživotní UV dávky získá jedinec právě v dětství. Přitom nejsou plně vyvinuty přirozené UV protektivní mechanismy (zesílování str. corneum, stimulace melanogeneze, reparace DNA, antioxidantní/scavengerové systémy).

• Při aplikaci externí či balneoterapie, ať již v kombinaci s fototerapií či bez ní, je třeba počítat s větší resorpční schopností dětské kůže.

• Praktické obtíže typu - neklid, nekázeň během léčby, nechota používat ochranné brýle, vyšší sklon ke klaustrofobii. Při vyšších dávkách i možnost úpalu.

Obecně se nedoporučuje:

• Vystavovat děti do 2 let věku přímému slunečnímu světlu, což platí i pro fototerapii. Starší děti lze do fototerapie zařazovat při posouzení odborných i praktických aspektů.

• Ze spektra UV zářičů uvedených v tab. 2 a 4 se pro dětský věk nehodí: systémová PUVA a extrakorporální fotoféza (vazba psoralenů na DNA může mít nutagenní účinky - kancerogenní efekt fotochemoterapie je vyšší než u prosté fototerapie).

• UVA1 fototerapie se středními a vysokými dávkami (výzkum dlouhodobých rizik probíhá).

• Goeckermannova metoda pro možnou resorpci lehtu a jeho kancerogenní účinek.

ZÁVĚR

Význam fototerapie u AD spočívá v existenci další léčebné možnosti v jinak omezeném terapeutickém spektru. Je to možnost dostupná, u většiny pacientů použitelná, relativně bezpečná a účinná. Výrazně snižuje zejména pruritus a i spotřebu lokálních kortikosteroidů.

Klinický výzkum v oblasti fototerapie atopické dermatitidy je úkolem i výzvou pro všechny dermatology, resp. lékaře, kteří pro své pacienty hledají účinné a bezpečné metody léčby. Pokroky v objasňování etiogeneze AD a i imunologických mechanismů fototerapie, jakož i technický pokrok ve vlastní výrobě zářičů, jsou jim povzbuzujícím stimulem.

LITERATURA

1. Asawanonda, P., Taylor, C. R.: Narrowband UVB phototherapy beyond psoriasis. *J. Derm. Treat.* 10, 1999, s. 53-57.

2. Bayerl, Ch.: UV-Therapie der atopischen Dermatitis - eine Aufgabe für Pioniere? *Akt. Derm.* 23, 1997, s. 30-34.
3. Benáková, N.: Errata v terapii atopické dermatitidy. *Prakt. Lék.* 1, 2000, s. 30-34.
4. Collins, P., Fergusson, J.: Narrowband UVB air conditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Brit. J. Derm.* 133, 1995, s. 653-667.
5. Dittmar, H. C.: Vergleichstudie Solebader plus UVA/UVB versus UVA/UVB Monotherapie bei Patienten mit subakuter atopischen Dermatitis. *Hautarzt* 50/9, 1999, s. 649-653.
6. Drake, L. A. et al.: Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy. *J. Amer. Acad. Derm.* 31, 1994, s. 643-648.
7. Ettlér, K.: Léčba UV-A zářením u atopického ekzému. *Čs. Derm.* 63, 1988, s. 38-41.
8. Fergusson, J.: The use of narrowband UVB in the management of skin diseases. *Arch. Derm.* 135/5, 1995, s. 589-590.
9. Fluhr, J. W., Gloor, M. et al.: The antimicrobial effect of narrow-band UVB and UVA1 radiation in vitro. *Photoderm. Photoimmunol. Photomed.* 13, 1997, s. 197-201.
10. George, S. A., Bilsland, D. J., Johnson, B. E., Fergusson, J.: Narrowband UVB air conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Brit. J. Derm.* 128, 1993, s. 49-56.
11. Grundmann-Kollmann, M. et al.: Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB. *J. Amer. Acad. Derm.* 40, 1999, 6, s. 995-997.
12. Hudson-Peacock, M. J., Diffey, B. L., Farr, P. M.: Narrowband UVB phototherapy for severe atopic dermatitis. *Brit. J. Derm.* 135, 1996, s. 330.
13. Jekler, J.: Phototherapy of atopic dermatitis with ultraviolet radiation. *Acta Derm. Venereol. Suppl.* 171, 1992, s. 1-37.
14. Jekler, J., Larke, O.: Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A (UVA), low dose UVB and combined UVA and UVB: two paired - comparison studies. *Photoderm. Photoimmunol. Photomed.* 8, 1991, s. 151-156.
15. Kobyletzki von, G. et al.: Phototherapie bei schwerer atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 1, 1999, s. 27-33.
16. Krutmann, J., Honigsmann, H.: *Handbuch der dermatologischen Phototherapie und Photodiagnostik.* Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1997.
17. Meffert, H.: *Praxis der Phototherapie.* *Z. Derm.* 185/3, 1999, s. 102-106.
18. Novotný, F., Benáková, N.: Synchronní balneofototerapie přístrojem Tomesa - dvouleté zkušenosti v ambulantním provozu. *Čs. Derm.* 73, 1998, s. 18-24.
19. Simon, J. C., Pflieger, D., Schopf, E.: Aktuelle Phototherapie - Indikationen und Grenzen in Kindesalter. *H+G* 74/5, 1999, s. 281-284.
20. Streit, V., Henseler, E., Christophers, E.: Erprobungsmodell „Ambulante Balneophototherapie“ - Zwischenbericht. *Dtsch. Derm.* 44, 1996, s. 1-3.
21. Various authors: An update on atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104/3, 1999, s. 85-130.

Došlo do redakce: 22. 8. 2000

MUDr. Nina Benáková
Léčebné centrum pro psoriaticky
a ekzematiky
Štěpánská 24
110 00 Praha 1

Fototerapie vitiliga

Benáková N.¹, Vašků V.²

¹Léčebné centrum pro psoriaticky a ekzematiky, Praha
odborný zástupce prof. MUDr. F. Novotný, DrSc.

²Dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny, Brno
přednostka doc. MUDr. V. Semrádová, CSc.

Souhrn

Fototerapie vitiliga

Autoři rekapituluji současné možnosti léčby vitiliga, a to diferencovaně podle klinického typu. Zaměřují se na fototerapii - v obecné rovině uvádějí odlišnosti od fototerapie jiných dermatóz, parametry účinnosti, bezpečnosti, snášenlivosti a compliance. Referují o vlastních zkušenostech s 311 nm UVB fototerapií, a to zejména o kombinaci s lokální fotochemoterapií oxSORALENOVÝM krémem. Na závěr formulují zásady a doporučení pro fototerapii vitiliga v praxi.

Klíčová slova: vitiligo - fototerapie

Summary

Phototherapy of Vitiligo

The authors recapitulate contemporary possibilities of treatment of vitiligo differentiated according to the clinical type. Their attention is focussed on phototherapy - in general they mention differences from phototherapy used in other types of dermatoses, parameters of effectiveness, safety, tolerance and complications. They describe their own experience with 311 nm UVB phototherapy in particular in combination with local photochemotherapy with oxSORALENE ointment. In the conclusion they formulate the principles and recommendations for phototherapy of vitiligo in practice.

Key words: vitiligo - phototherapy

O.

ÚVOD

Vitiligo je onemocnění neznámé etiologie (genetické, imunologické, biochemické, neurohumorální faktory), které způsobuje destrukci melanocytů nebo zásadní útlum jejich funkcí. V poslední době se akcentuje zejména snížená obranyschopnost melanocytů proti volným radikálům. Na tento autodestrukční stav nasedá pak sekundárně (?) autoimunitní odpověď. Prevalence představuje cca 1-2 % světové populace, s individuálním, neodhadnutelným průběhem - choroba bývá obvykle progresivní. Spontánní repigmentace se vyskytují vysloveně řídce.

Zatímco donedávna dermatologické učebnice a i sami dermatologové označovali tuto chorobu prakticky za inkurabilní a pacientům doporučovali se s ní smířit jako s kosmetickou vadou, medicínský výzkum v poslední dekádě dává těmto nemocným přece jen určitou perspektivu.

Z metod uvedených v tabulce 1 a 2 vykazují statisticky významný efekt pouze dvě modalities: lokální léčba kortikoidy 4. generace, patřících do III. skupiny (třídy) účinku (až 50% účinnost) a fototerapie (až 60%), event. jejich kombinace, a to u vitiliga vulgárního, fokálního a často též akrofaciálního. Cílem je především stabilizace depigmentačního procesu a indukce repigmentace (1-10).

Práce byla přednesena na Fotobiologickém semináři ČDS, Devět skal 12. - 13. V. 2000

Tab. 1. Současné možnosti léčby vitiliga (2)

1. Světloléčba * 311 nm UVB fototerapie, širokospektré UVB, PUVA, PUVASol
2. Místní léčba: * kortikosteroidy
3. Celková léčba: * kortikoidy, imunomodulátory a cytostatika
4. Chirurgické metody: autologní transplantace, minigrafting, split-thickness skin grafting
5. Podpůrné, doprovodné metody: * celková léčba vitaminy (β -karoten, B ₁₂ , kyselina listová) * psychologická péče * fotoprotekce * kosmetika: samoopalovací a tónované krémy a make-upy * depigmentační masti

* včetně léčby event. tyreopatie a jiných přidružených chorob

FOTOTERAPIE VITILIGA

Mechanismus účinku není přesně znám. Obecně jde o jeho dvě, resp. tři roviny:

1. Imunosuprese (Langerhansovy buňky, T-lymfocyty, atd.).

2. Aktivace rezervoáru melaninu zejména z folikulárního kompartmentu (indukcí melanogeneze).

3. Kombinované: via vitamin D, α -MSH, enkefalin, cytokiny a další mediátory (2, 10, 12).

Doposud byla k dispozici pouze PUVA metoda, kterou jsme pro indikaci vitiliga popsali v předchozí práci (2). V současnosti však nabývá převahy UVB 311 nm fototerapie. Prokazuje se totiž, že je oproti PUVA metodě rychlejší, efektivnější, lépe tolerovaná, hlavně však s lepším bezpečnostním profilem (5, 6, 9, 10).

Na úvod je třeba zmínit určité odlišnosti fototerapie vitiliga, neboť vybočuje z běžných fototerapeutických zásad a protokolů:

1. Neexistují žádné markery, podle kterých lze pro jednotlivé pacienty odhadnout prognózu a i efekt fototerapie.

2. Významnější efekt vykazuje jen UVB 311 nm (63%), širokospektré UVB (57%), PUVA (51%), event. PUVASol 19%, tj. nehodí se všechny typy UV zářičů.

3. Neexistují speciální fototerapeutické protokoly. Obecně se používají: nízké frekvence ozařování, nízké dávky, ale především dlouhá celková doba léčby. (V zahraničí se provádí kontinuální ozařovací režimy, tj. po dobu 6-12 měsíců ve frekvenci 2krát týdně, se stoupáním o 10-20%. Kumulativní dávka za 12 měsíců je udávána průměrně 32 J/cm², s rozptylem 9,5-128 J/cm². Maximální kontinuální doba fototerapie je udávána 12 měsíců s následnou 3měsíční pauzou a další 12měsíční kúrou. Obecně tedy maximálně 24 měsíců v tomto režimu (6, 9).

4. Fotosenzitivita, resp. tolerance fototerapie je individuální a nemusí odpovídat fototypu. Také anamnestické údaje o toleranci slunečního záření nemusí korelovat s reaktivitou při fototerapii.

Vyvstávají tedy otázky spolupráce pacienta a continuity léčby (interkurentní onemocnění, pracovní zaneprázdnění a jiné faktory) a také otázky bezpečnosti terapie.

OBECNÁ KRITÉRIA FOTOTERAPIE UVB 311 nm U VITILIGA

Jde o monochromatické UVB záření v rozsahu 311-313 nm, s vrcholem 311 nm. Synonyma: narrow-band (NBUVB), single band UVB. Prozatím je jediným výrobcem těchto výbojek firma Philips pod označením TL 01, 100 W. Oproti širokospektrému UVB má podstatně nižší erytemogenní potenciál, a proto umožňuje vyšší dávky.

Účinnost

Účinnost tohoto typu fototerapie dokazuje řada zahraničních studií a přesvědčili jsme se o ní u našich pacientů (1-11). Obecně dochází k indukci repigmen-

Tab. 2. Volba terapie podle typu vitiliga (volně podle 6 a 10)

Typ vitiliga	Volba terapie
I. Lokalizované: fokální Stabilní fokální	lokální kortikosteroidy III. třídy (KS), + UVA (u dětí), + UVB 311 nm (dospělí) autologní transplantace melanocytů
I. Lokalizované: segmentální - stabilní	autologní transplantace melanocytů
II. Generalizované: akroficiální („lip-tip vitiligo“)	autologní transplantace melanocytů (lokální kortikosteroidy III. třídy)
II. Generalizované: vulgární	lokální KS III třídy, UVB 311 nm, lokální PUVA nebo celková PUVA
III. Univerzální (nad 80%) nebo terapeuticky rezistentní	depigmentace monobenzonem nebo Q-switched rubínový laser nebo bez léčby

tace v různém rozsahu (viz dále) až u 60 % pacientů. Další údaje se týkají těchto 60 %, tedy „fotoreaktivních“ pacientů, u kterých pigmentace ve větší či menší míře nastala. Při repigmentaci nad 75 % postižené plochy hovoříme o výborné účinnosti, 25-75 % o velmi dobré, pod 25 % o mírné účinnosti.

Nejvíce referencí o fototerapii vitiliga publikuje v současnosti pracoviště prof. Westerhofa v Amsterdamu: průměrně se po 3 měsících, resp. 24 sezeních objevuje pigmentace nad 25 % původní plochy až u 50 % pacientů, po 12 měsících až u 89 % pacientů. Repigmentace nad 75 % mělo po 3 měsících 8 %, po 12 měsících 63 % pacientů (9). Repigmentace se po UVB 311 nm pohybuje průměrně okolo 48 % v rozsahu 25-50 % postižené plochy a u 15 % pacientů v rozsahu nad 50 % (6).

Snahy ke zvyšování účinnosti vedou před kombinací:

- s kortikosteroidy (KS). Vzhledem k dlouhodobosti aplikace a potenciálním nežádoucím účinkům doporučujeme aplikaci jen na refrakterní ložiska, mimo obličej a genitál. Osvědčené jsou s KS III. třídy účinku: flutikazonpropionát a mometazonfuroát, slabší nemají takový efekt. Některá pracoviště používají i KS IV. třídy, ale to považujeme za riskantní. Aplikace je možná kontinuálně či raději intermitentně, tj. mimo období fototerapie. A to zejména na aktivní či „čerstvá“ ložiska;

- s psoraleny (PNUVB - psoralen narrow band UVB) - viz dále;

- výzkumně: kombinace s analogy vitamínu D₃ (tzv. DPUVB kombinace s kalciptriolem);

- výzkumně: kombinace s pseudokatalázovým krémem. Jde o manganový komplex s kalciumem - zejména antioxidační působení (prof. Schallreuterová, Bradford - 10, 11).

Bezpečnost

Dosud nebylo prokázáno, že by riziko vzniku kožních neoplazií bylo vyšší než např. u psoriatických, léčených 311 nm UVB fototerapií (1-11). Naopak toto riziko je nižší, protože u vitiliga jsou podstatně menší kumulativní dávky UV záření. Pacienti se vyhýbají slunečnímu záření, což je nejpodstatnější, neboť celoživotní solární expozice je podle mezinárodního konsenzu jednoznačně hlavním rizikovým faktorem v UV karcinogenezi. Dále používají sunscreensy a také na kůži neaplikují potenciálně karcinogenní externa (dehty atd.). Nicméně je třeba pečlivě monitorovat vznik eventuálních neoplazií vzhledem k dlouhodobosti léčby. U UVB 311 nm se navíc udává menší riziko než u PUVA či širokopásmové UVB (BB-UVB) fototerapie. Dodržování obecných zásad fototerapie, pečlivá dokumentace, spolupracující pacient, vyškolený zdravotnický personál jsou však nezbytnou podmínkou.

Tolerance, snášenlivost

Základním předpokladem je snášenlivost příslušných dávek UVB, resp. UVA záření. Obecně je snášenlivost lepší u UVB 311 nm než u PUVA metody.

Kompliance, přijatelnost - dodržování léčby

Nevýhodou je nutnost dlouhodobosti léčby, ale to je obecný jev. Pacient musí být motivován, srozuměn, odhodlán akceptovat příslušný protokol.

VLASTNÍ ZKUŠENOSTI

V pražském centru jsme pro fototerapii vitiliga zavedli a osvědčil se nám režim intermitentní, tj. 2-3 měsíce fototerapie a 2-3 měsíce pauza včetně letních 2 měsíců. Tedy kúra 2krát, resp. 3krát ročně. Jeví se nám jako režim stejně účinný jako kontinuální (což koreluje s literárními údaji, kde je 6 měsíců fototerapie, ovšem v režimu 2krát týdně, udáváno jako minimální doporučená doba fototerapie pro vitiligo - 6). Interval 3 měsíců je totiž určitým obecně biologickým fenoménem, který je znám z adaptačních dějů imunologických, neurohumorálních i endokrinních. Navíc je tento režim praktičtější a pro pacienty méně časově zatěžující, což se odráží ve velmi dobré komplianci.

Bezpečnost by teoreticky měla být obdobná jako u kontinuálního režimu. Používáme 311 nm UVB ve formě synchronní balneofototerapie přístrojem TOMESA (SBFT) nebo fotochemoterapie s lokálními psoraleny (PNUVB).

Synchronní balneofototerapie přístrojem TOMESA

Tato metoda se používá v pražském centru na 12 přístrojích již od roku 1995, a to s příznivými výsledky u 60 pacientů, jinak vyšetřeno bylo přes 200 pacientů (2, 7). Název přístroje TOMESA je akronymum z „Toties Meer Salz“. Jde o integrované zařízení, složené ze stropního zářiče s 5 trubicemi TL 01, 100 W a anatomické vany s 15% roztokem solí Mrtvého moře (vysoká koncentrace zejména Mg). Zpočátku jsme používali protokol s frekvencí v základní kúře 5krát týdně (24 procedur během 5 týdnů) jako u psoriázy a v udržovací kúře (20 procedur během 4-8 týdnů) ve frekvenci 2-3krát týdně (7). Později jsme přešli na jednotnou frekvenci 3krát týdně. Počáteční dávka se pohybuje mezi 0,03-0,1 J/cm², maximální jednotlivá dávka v rozmezí 0,5-0,75 J/cm². Průměrná kumulativní dávka za 24 procedur činí 5-10 J/cm².

Lokální fotochemoterapie - psoralen-narrow band UVB (PNUVB)

Jde o analogii tzv. krémové PUVA. Používáme podle zahraničních zkušeností a doporučení 0,0006% oxoralenový krém. O vyšší účinnosti kombinace UVB 311 nm s tímto lokálním oxoralenem versus čisté UVB 311 nm, resp. o fotosenzitivitě jsme se přesvědčili pravolevým srovnávacím pokusem na malé skupině pacientů. Krém se aplikuje 15-20 minut (analogicky jako minutová léčba, a proto mohou být pacienti organizačně i provozně zařazeni mezi psoriaticky na Ingramově metodě). V první den provádíme toleranč-

Tab. 3. Demografické údaje

Počet pacientů	15
Fototyp	II.-III.
Věk	průměrně 30 (15-59)
Pohlaví	11 žen, 4 muži
Trvání choroby	průměrně 20 let (3-47)
Typ vitiliga	vulgární a akrofaciální
Rozsah depigmentace	max. 50 % plochy integumenta

Tab. 4. Repigmentace za 1 léčebnou kúru (24 procedur/8 týdnů)

Celkem 14 pacientů	Repigmentace	Bez repigmentace
Počet pacientů	13 (93 %)	1 (7 %)

ní test vetřením na malý okresek kůže, při dobré snášenlivosti se při následujícím ošetření aplikuje krém na všechny depigmentované plochy s výjimkou oblasti obličej, intertrig, resp. flexur. Následuje UVB 311 nm fototerapie a po ní očištění a smytí krému olejem a osprchování. Protokol PNUVB jsme zvolili podobně jako pro atopickou dermatitidu (AD). Obvyklá počáteční dávka byla 0,1 J/cm², maximální dosažená však nižší než u AD, tedy 1,2 (výjimečně 1,8) J/cm². Zvyšování dávky jsme zvolili lineární, hlavně z důvodů praktických - snadná srozumitelnost pro pacienta i obsluhující personál, a to o 0,1 J/cm² při každé proceduře až do dávky 1,2 J/cm², resp. do prvních objektivních příznaků erytému či subjektivních obtíží typu pálení atd. Kumulativní dávka za 24 procedur činila průměrně 22 J/cm².

Výsledky PNUVB jsou zatím předběžné (tab. 3, 4, 5), metoda je zavedená teprve 10 měsíců a účastní se jí dlouhodobě 13 pacientů. Z celkového počtu 15 pacientů byla po 2měsíční kúře bez repigmentace pouze jedna pacientka, což je vzhledem k dlouhé době trvání choroby v našem souboru (viz tab. 3) velmi příznivé. Jedna pacientka (mimopražská) kúru nedokončila. Výsledky jsou povzbudivé, místy i příznivější než u SBFT: repigmentace se objevuje dříve a u většího procenta pacientů. Repigmentují i lokalizace, které byly po SBFT neovlivněny. Odborně to lze vysvětlovat vyšší použitou maximální jednotlivou i kumulativní dávkou, z hlediska pacientů pak vyšší kompliance i vzhledem k tomu, že je hrazena všemi zdravotními pojišťovnami, a dále praktickými, krátkými expozičními časy díky vysoké intenzitě celotělového zářiče (12 mW/cm², fa Waldmann UV 1000, 26 lamp TL 01, 100 W), kdy jde maximálně o 4 minuty. Vzhledem k limitaci SBFT však v průběhu roku používáme u jednoho pacienta často obě metody, takže se mohou uplatňovat efekty obou systémů.

Účinnost se zdá být z dlouhodobějšího pohledu u obou metod v zásadě srovnatelná - tedy nižší dávka neznamená automaticky nižší účinnost. Rozdíl je spíše v době nástupu a postupu repigmentace. Tento moment se objevuje i ve světové literatuře (1). Jako podstatnější se spíše jeví dlouhodobost léčby. Tyto soubory však nelze jednoduše porovnávat, je to otázka metodologie: nejde o soubory homogenní, jak typem, rozsahem, dobou trvání vitiliga, tak počtem pacientů (60/15) a protokolem (zejména dávka UV). Pro objektivnější závěry by bylo zapotřebí homogenního souboru pacientů a delší doby standardizovaného režimu léčby a sledování, což v našich podmínkách jak z etických, tak z praktických důvodů, nelze.

Pro lokální fototerapii tento typ zářiče (UVB 311 nm) však chybí. Proto pro tyto případy doporučujeme používat *lokální fotochemoterapii PUVA*. V současnosti existují tyto modifikace:

- potírací PUVA: 0,01%-0,1% vodný roztok 8-MOP;
- koupelová, nově „sprchovací“ PUVA: 1 mg/l roztoku 8-MOP nebo 0,27 mg/l TMP;
- krémová PUVA: 0,0006% (ředěním roztoku nebo z tablet).

Další podrobnosti viz obecné zásady PUVA fotochemoterapie u vitiliga (3).

ZÁSADY PRO PRAXI

- Potenciálními respondenty jsou mladší pacienti, s kratší anamnézou (<2 roky) a s referencemi o spontánních repigmentacích. Rozsah není absolutním prediktorem odpovědi (malý rozsah neimplikuje perspektivu dobré repigmentace a naopak. Nicméně segmentální a univerzální vitiligo vykazují malý či nulový repigmentační potenciál).

- Nejlépe pigmentuje obličej a krk a i pigmentace začíná od těchto partií a pokračuje distálně.

- Nejhůře pigmentují periorificiální oblasti a akra (rty, bradavky, genitál, dorza rukou a nohou) a jizvy.

- Frekvence ozařování je 2-3krát týdně kontinuálně či intermitentně po dobu 12 měsíců.

- Vhodné je stanovení MED. Není-li to možné, tedy nízké, resp. suberytemové dávky. Počáteční dávka se pohybuje okolo 0,03-0,1 J/cm².

Tab. 5. Rozsah repigmentace za 1 léčebnou kúru

Rozsah repigmentace	Pod 25 %	25-75 %	Nad 75 %
Počet pacientů (celkem 13)	4 (30 %)	6 (46 %)	3 (23 %)

• Pomalé, citlivé zvyšování dávky podle tolerance, obvykle o 10 % v progresivním režimu, resp. o 0,03-0,1 J/cm² v lineárním režimu (fixní přírůstky).

• U dětí aplikujeme 1/3, maximálně 1/2 dávek pro dospělé. Je třeba zvážit poměr rizik ku prospěchu! Z bezpečnostních i praktických důvodů je vhodné začínat léčbu nejdříve od školního věku, resp. od 12 let (6).

• V případě počáteční repigmentace pak obvykle následuje určité zpomalení až zastavení repigmentačního procesu. Vhodnější než zvyšování dávek UV záření je spíše kombinace s jinými režimy a metodami.

• Doporučuje se kombinovaná léčba s kortikoidy - kontinuálně nebo intermitentně.

• Efekt se dostavuje obvykle za 6 týdnů. Nenastane-li minimální pigmentace do 3 měsíců, resp. po 30-40 sezeních, pokračování nemá větší smysl.

• Repigmentace může pokračovat i po skončení léčby (1-2 měsíce). Počínající subklinickou repigmentací lze detekovat v UV světle (Wood).

• Koebnerův fenomén je citlivým ukazatelem aktivity onemocnění, podobně jako růst depigmentovaných velusových chloupků v ložiscích (5).

• Není-li postižen obličej, je třeba jej chránit. V opačném případě (periorbitální a periorální vitiligo) na tyto partie používáme 1/3 dávky oproti tělové dávce (při zavřených očích). Eventuálně doporučujeme oční vyšetření před započítím a po ukončení fototerapie (defenzivní medicína). Genitál též chráníme (obecné doporučení pro fototerapii podle American Academy of Dermatovenerology).

• Okraje ložisek je třeba chránit proti nežádoucí hyperpigmentaci (a tím i zvýraznění kosmeticky nežádoucí diferece v koloritu kůže) vhodným sunscreenem (SPF 20 a vyšší).

• Obecně užíváme brýle s UV filtrem, sunscreeny na rty, event. i jiné partie - riziko herpes simplex!

• Podpůrně aplikujeme emolienca ke korekci časné postfototerapeutické xerózy.

ZÁVĚR

Fototerapie vitiliga patří ke slibně se rozvíjejícím možnostem léčby tohoto onemocnění. Předpokladem efektu je správná indikace podle typu (vulgární a fokální vitiligo), dále motivovaný, edukovaný, spolupracující pacient a odborně personálně i technicky vybavené fototerapeutické centrum.

V zahraničí existují určité rámcové směrnice pro léčbu (guidelines, Standardrichtlinien), v českém měřítku však chybějí. Naše práce se snaží tuto absenci kompenzovat a poskytnout základní metodiku pro praxi, než budou vypracovány směrnice naše, české. V obou případech je nutná seriózní, objektivní a citlivá aktualizace.

A na úplný závěr několik otázek pro další výzkum v oblasti fotobiologie a fototerapie vitiliga:

1. Která dávka je účinná na indukci repigmentace? Resp. musí to být dávka suberytémová? Má význam dlouhodobost fototerapie nebo výše kumulativní dávky?

2. Který systém léčby, kontinuální či intermitentní, je účinnější?

3. Který režim zvyšování dávek je účinnější - progresivní s procentuálními přírůstky předchází dávky, či lineární s fixními přírůstky dávky? (Obdobný problém se řeší u psoriázy s příklonem k druhé variantě.)

4. Zhodnocení těchto bodů (1, 2, 3) je žádoucí z hlediska celoživotní bezpečnosti, z hlediska compliance pacienta a z hlediska ekonomiky provozu a zdravotních pojišťoven.

LITERATURA

1. Asawanonda, P., Taylor, C. R.: Narrowband UVB phototherapy beyond psoriasis. *J. Derm. Treat.* 10, 1999, s. 53-57.
2. Benáková, N.: Současné možnosti léčby vitiliga. *Čs. Derm.* 74, 1999 (2), s. 77-82.
3. Drake, L. A. et al.: Guidelines of care for vitiligo. *J. Amer. Acad. Derm.* 4, 1996, s. 620-626.
4. Koster, W., Wiskemann, A.: Phototherapie mit UVB bei Vitiligo. *Ztschr. Hautkr.* 65, 1996, s. 1022-1029.
5. Njoo, M. D., Bossuyt, P. M. M., Westerhof, W.: Management of vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in the Netherlands. *Int. J. Derm.* 38, 1999, s. 866-872.
6. Njoo, M. D., Westerhof, W. et al.: The development of guidelines for the treatment of vitiligo. *Arch. Derm.* 135/12, 1999, s. 1514-1521.
7. Novotný, F., Benáková, N.: Synchronní balneofototerapie přístrojem Tomesa - dvouleté zkušenosti v ambulancním provozu. *Čs. Derm.* 73, 1998, s. 18-24.
8. Simon, J. C., Pflieger, D., Schopf, E.: Aktuelle Phototherapie - Indikationen und Grenzen in Kindesalter. *H+G* 74/5, 1999, s. 281-284.
9. Westerhof, W., Nieuweber-Kribotova, L.: Treatment of vitiligo with UVB 311 nm versus topical PUVA. *Arch. Derm.* 133, 1997, s. 1525-1528.
10. Westerhof, W., Njoo, M. D., Schallreuter, K. U.: Vitiligo. *Hautarzt* 48, 1997, s. 677-693.
11. Přednášky z VII. kongresu EADV, Amsterdam 1999.
12. Vašků, V., Vašků, A.: The effect of humoral immunity. Abstrakta z kongresu Dermatology 2000, Vídeň 12.-21. května 1993, s. 278.

Došlo do redakce: 13. 8. 2000

MUDr. Nina Benáková
Léčebné centrum pro psoriatické a ekzematiky
Štěpánská 24
110 00 Praha 1

Short contact ichthylol and narrow band UVB in psoriasis: an old - new combination therapy

Nina Benáková,
Sanatorium Achillea Prague, Czech Republic

SUMMARY

Objective: to assess the efficacy and tolerability of combination of short contact topical therapy with ichthylol and narrow band UVB phototherapy in psoriasis.

Design: prospective, open study.

Settings: Sanatorium Achillea (Day Care Center for Psoriasis), Prague, Czech Republic.

Patients: 15 patients with moderate to severe disseminated plaque psoriasis were enrolled.

Methods: the treatment consisted of 4 steps: short contact therapy with 100% ichthylol, balneotherapy with medical oil, narrow band UVB phototherapy and an emollient cream in the end. This treatment was given 3-5 x a week to a total number of 20 sessions.

Results: 10 patients were evaluated, 5 patients were not assessed due to protocol violation. The mean reduction in PASI was 72 %, the mean improvement in DLQI was 53 %. The mean cumulative dose was 24 J/cm². The tolerability was very good.

Conclusions: These preliminary results show ichthylol to have a moderate anti-inflammatory effect in psoriasis, which is enhanced by the combination with NB UVB phototherapy. It has no irritative, phototoxic or cancerogenic potential. We suppose this combination to be a treatment modality for certain subgroup of patients with psoriasis (small plaque, gutate, seborhoic, children, intolerance of dithranol) in day care centre or hospital settings. For general conclusions, data on larger patients' population are needed.

Background

The intolerance of standard antipsoriatic topicals used for widespread disease can occur in disseminated plaque psoriasis, in gutate and seborhoic psoriasis, in unstable or active psoriasis as well in children. Dithranol, retinoids, vitamin D 3 analogues have an irritative potential, especially in above mentioned forms of psoriasis. They are also inconvenient and rather expensive for treatment of large involvement. Ichthylol (ammonium bituminosulfonate) as a topical remedy has been used in Europe since the 19th century for wound healing and treatment of skin diseases, especially for eczema, for its anti-inflammatory, antiseptic and antipruritic properties and its good tolerability and safety. With new efficient and comfortable topicals, the use of ichthylol has declined because of its colour and typical smell.

To our knowledge there are no studies on ichthylol in psoriasis and no references about combination therapy with short contact ichthylol and narrow band UVB (NB UVB). Our objective is to inform colleagues treating patients with moderate to severe psoriasis with combination of topical therapy and phototherapy in a day care or hospital settings about this old-new combination used successfully in our day care center in Prague for many years. In our experience it has the same or even higher efficacy than Goeckerman's method, which we do not use any more because of potential cancerogenicity and inconvenience. Our existing efficacy assessments were done on empirical basis, so we decided to conduct a small pilot study and we would like to encourage further larger studies to obtain evidence based medicine data.

Patients and Methods

- 15 adult patients, aged >18 years (5 women and 10 men) with disseminated plaque psoriasis (moderate to severe) and intolerance to dithranol in history, who met the criteria for phototherapy, were enrolled from March to May 2007.

- 5 patients were not assessed due to protocol violation (drop out, interruption of treatment continuity). Thus 10 adult patients, 6 men and 4 women, mean age 46 years, with disease duration > 10 years were evaluated.

- The treatment consisted of short contact topical therapy with 100% ichthylol for 15 minutes, tube bath in medical emollient oil for 15 minutes, narrow band UVB phototherapy according to protocol and an emollient cream in the end.

1. for short contact therapy 100% ichthylol distributed by local pharmacy is used. It is simply applicable by the patient and nurse using plastic gloves for 15 minutes.

2. then the patients goes in the bathtub, where the ichthylol is slowly washed down in oil bath („wash off“ balneotherapy), and stays there for 15 minutes. Various medical oil are used for the bath (oleum helianthi, olivae, arachidis, sojae, amygdalae) or both emollients with linoleic acids or paraffinum perliquidum.

3. phototherapy follows immediate after balneotherapy, in the hexagonal cabine Waldmann 1000 KL, equipped with 10 NB UVB lamps (intensity 6,5 mW/cm²). The phototherapy protocol is based on phototypes with starting dose for in our country most common phototype II-III of 0,2 J/cm² and with fixed increments 0,1-0,2 J/cm² at each session. The dose is adjusted individually in case of intolerance or interruption of treatment regularly according to general principles. Maximal single dose is 1,5 to 2,0 J/cm² depending on clinical response.

4. after phototherapy the patient (or with help of the nurse) applies an emollient cream. These procedures last about one hour altogether.

- The treatment was given in frequency 3-5 x a week to a total number of 20 sessions.

- PASI, DLQI at baseline and after 20 procedures were assessed, occurrence of irritation was monitored and maximal cumulative UVB dose was calculated.



Results and Discussion

Ten patients were evaluated, five patients were not assessed due to protocol violation.

The mean PASI before treatment was 20, corresponding with severe psoriasis. The mean DLQI before treatment was 15, suggesting a great influence of quality of life.

The mean reduction in PASI after 20 sessions was 72 % - a very good response in severe psoriasis.

The mean improvement in DLQI was 53 % - a good response.

The mean cumulative dose was 24 J/cm² - an usual dose for induction phototherapy.

The tolerability was very good. Only one patient experienced after 15 sessions light burning and mild erythema on lower part of trunk and extremities, probably due to the unwanted sun exposure on weekend.

The evaluated group is too small to draw general conclusions, there was a great difference in severity of psoriasis between men and women, the final PASI reflects also parts of body, that were not treated with ichthylol and NB UVB (for example palms and soles, scalp etc.) and other potential bias can occur. But certain trends and features are evident. The efficacy might be similar to Ingram's method, the tolerance even better and the mean UVB exposure doesn't seem to be higher.

Of course, for general conclusions data on larger patients' population are needed

Tab. 1 Efficacy after 20 sessions - in PASI and DLQI

Patient, sex, age	PASI baseline	PASI end	reduction (round) %	DLQI baseline	DLQI end	reduction (round) %
1. M/66	21,6	8,4	61	12	8	33
2. M/42	28	7,2	74	20	1	95
3. M/46	32,5	0,8	98	17	3	82
4. M/50	36,4	10,5	69	11	8	27
5. M/52	23,2	4,1	82	16	10	37
6. M/38	23,3	11	53	15	14	10
7. F/44	11,6	2,6	78	9	1	90
8. F/40	12,8	4,4	66	10	4	60
9. F/32	12,0	3,2	73	14	7	50
10. F/50	10	6,8	70	9	5	45

Tab. 2 UVB exposure and tolerability after 20 sessions - in cumulative UVB dose and irritation

Patient	Phototype	Cumulative UVB dose (J/cm ²)	Irritation (Y/N)
1	II	15,3	N
2	III	31	N
3	III	24,8	N
4	III	20,8	Y
5	III	29,6	N
6	II	16,8	N
7	IV	32	N
8	III	24	N
9	III	26,2	N
10	II	15,5	N

Conclusions

These preliminary results show ichthylol to have a moderate anti-inflammatory effect in psoriasis, which is enhanced by the combination with NB UVB. It has no irritative, phototoxic or cancerogenic potential. Besides ichthylol can be easily washed with water and has also an advantageous price. In daily practice short contact ichthylol can be integrated in Ingram's method - dithranol for large plaques and ichthylol for small plaques. We suppose this method not to be a step backwards but a modality for certain subgroup of patients with psoriasis (small plaque, gutate, seborhoic, children, intolerance of dithranol), suitable for treatment in day care or hospital settings. The study is still ongoing to achieve data on greater patients' population.

References

- Czarnetzki, B.: Effect of shale oils (ichthylols) on secretion of chemotactic leukotriens from human leukocytes and leukocyte migration. *J. Invest Dermatol.* 1986, 87, p.694-697
- Chelcha, W., Leuschner, J., Leuschner, F.: Safety studies of dark sulphonated shale oil following local and systemic applications. *Arzneim.Forsch (Drug Res)* 1994, 44, 844-849
- Warnecke J, Wendt, A.: Anti-inflammatory action of pale sulphonated shale oil in UVB erythema test. *Inflam. Res.* 1998, 47, p. 75-78
- Engst, R, Grimm, V, Ring, J, et al.: Natriumbutaminsulfonate zeigt antiseptische und proliferationsförmende Wirksamkeit bei der Wundheilung. *Dermatologie*, 2001, 7, p.2-6.

ALTERNATIVE TREATMENT

P 074

Climatotherapy at the Dead Sea in Jordan – a real alternative in treating psoriasis

Z.Z. Bisharat

Dermatology, Dead Sea Medical Center, Amman, Jordan

Background: The Dead Sea area, 405 meters below sea level, is the lowest point on earth. The Northern basin of the Dead Sea has a concentration of 290 g/L of salts and minerals, the share of magnesium is 49.5 g/L. In comparison the Medit. Sea water contains 1.48 g/L of magnesium. The atmosphere is rich in oxygen, which is useful for breathing and extrametabolic activity and bromide, which has a relaxing and sedative effect. A continuous haze over the sea helps filtering out much of the UVB rays, allowing prolonged exposure to the longer UVA rays. These natural unique properties are utilized to treat different diseases such as psoriasis, psoriasis arthritis, atopic dermatitis, rheumatic and joint disorders.

Objectives: The aim of this study is to prove the efficacy of CLIMATOTHERAPY at the Dead Sea and to show that this therapy is a real alternative in treating psoriasis.

Methods: The treatment consists of gradually increasing sunlight exposure and bathing in the Dead Sea, olive oil, oil baths, lubricants and keratolytic agents and ointments are used topically. We compared the clinical efficacy of heliotherapy with balneotherapy in 38 patients affected by relapsing plaque-type psoriasis.

Results: Results of Balneotherapy

321 patients were enrolled in this study

29% of the patients had complete clearance

54% had significant clearance

15% had a moderate improvement

2% a slight improvement or no change

Results of Heliotherapy

18% of the patients had complete clearance

44% had significant clearance

36% had a moderate improvement

2% a slight improvement or no change

Conclusion: The follow up of 112 patients showed that the majority maintained a clearance for longer time compared to other modalities of therapy (6.1 months on average). Climatotherapy in Jordan is a cost effective and potent therapeutic approach, a natural and safe therapy which leads to significant improvement.

References

1. Prof. Dr. med W. Diezel, Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universitaet zu Rostock-Blackwell Wissenschaftsverlag GmbH Band 67, Heft 12 1992H+G.
2. Prof. N. Soennichsen, Universitaetshautklinik der Humboldt Universitaet Charite, Berlin *Der Hautarzt*(1990)41:602–605 Springer-Verlag.

P 075

Short contact ichthyol and narrow band UVB: an old-new combination therapy

N. Benáková

Day Care Center for Psoriasis, Sanatorium Achillea, Prague, Czech Republic

Background: The intolerance of standard antipsoriatic topicals can occur in disseminated plaque psoriasis, in guttate, inverse and seborrheic psoriasis, in unstable or active psoriasis as well as in children. Dithranol, retinoids, vitamin D3 analogues have an irritative potential. They are also rather expensive for treatment of large involvement. Corticosteroids are

not optimal as monotherapy due to the insufficient efficacy and safety. Ichthyol (ammonium bituminosulfonate) has been used in Europe since 19th century for wound healing and treatment of skin diseases for its anti-inflammatory, antiseptic and antipruritic properties and its good tolerability and safety. With new efficient and comfortable topicals, the use of ichthyol has declined because of its colour and typical smell.

Objectives: To our knowledge there are no studies on ichthyol in psoriasis and no references about combination therapy with short contact ichthyol and narrow band UVB (NB UVB). Our objective is to inform the colleagues treating patients with moderate to severe psoriasis in a day care or hospital settings about this old-new combination used successfully in our day care center in Prague for 6 years. In our experience it has the same if not higher efficacy than Goeckerman method, which we do not use any more. Our existing assessments were done on empirical basis, so we decided to conduct a pilot evaluation to obtain evidence based data.

Methods: A total of 20 adult patients with disseminated plaque psoriasis and intolerance to dithranol, who meet the criteria for phototherapy are treated according to following procedure: short contact therapy with 100% ichthyol, tube bath in medical emollient oil, narrow band UVB phototherapy according to common protocol and finally application of an emollient cream. This therapy is given in frequency 3–5 x a week and the assessment of PASI, BSA and tolerability is evaluated after 20 procedures.

Results: Preliminary results show ichthyol to have a moderate anti-inflammatory effect in psoriasis, which is enhanced by the combination with NB UVB. In comparison to coal tar it has no irritative, phototoxic or carcinogenic potential and it can be easily wash off with water. The study is ongoing at time of abstract submission, so the exact figures will be shown in the poster.

Conclusion: We suppose this method not to be a step backwards but a modality for certain subgroup of patients with psoriasis.

References

1. Czarnetzi B. Effect of shale oils (ichthyols) on secretion of chemotactic leukotrienes from human leukocytes and leukocyte migration. *J. Invest Dermatol.* 1986;87:694–697.
2. Chalcha W, Leuschner J, Leuschner F. Safety studies of dark sulphonated shale oil following local and systemic applications. *Arzneim. Forsch (Drug Res)* 1994;44:844–849.
3. Warnecke J, Wendt A. Anti-inflammatory action of pale sulphonated shale oil in UVB erythema test. *Inflam. Res.* 1998;47:75–78.

P 076

Tamoxifen and psoriasis

S. Benomar,* S. Boutayeb,† N. Ismaili,* B. Hassam*

*Department of Dermatology, Ibn Sina Hospital; †Department of oncology, National Institut of Oncology, Rabat, Morocco

Background: A lot of reports suggest that psoriasis tends to be improved during pregnancy. Most of the studies examining psoriatic changes in pregnancy and menopause have been retrospective (1). A recent clinical trial demonstrated hormonal effect on psoriasis (oestradiol, estriol and progesterone) (2). Tamoxifen is an anti-oestrogen which is essentially indicated for the treatment of breast cancer, it is also occasionally used to treat other types of cancer or gynaecomastia in men.

Objectives: Our aim is to focus on the effectiveness of a nonsteroidal anti-oestrogen (tamoxifen) in two women with psoriasis.

Methods: We report two cases of patients with psoriasis who had consulted the department of dermatology of Ibn Sina Hospital; they received tamoxifen as a treatment for cancer in one case and for gynaecomastia in the other. In both of the cases, they ameliorated to great extent their psoriasis.

Fototerapie akné

**Benáková, N. > Dermatovenerologická ordinace Medicínského centra Praha
a Dermatovenerologická klinika 1. LF UK Praha**

Souhrn

Fototerapie akné se vzhledem k dlouhodobě nepříznivým účinkům UV záření, mladému věku pacientů a také relativně malému efektu na akné přesouvá do oblastí mimo ultrafialové pásmo a také mimo medicínskou dermatologii, resp. do oblastí estetické dermatologie či přímo kosmetologie. Jedná se především o lasery, modré či červené světlo a fotodynamickou terapii. Jejich teoretický mechanismus účinku i poměr účinnost/bezpečnost/cena limitují jejich smysluplné užití jako monoterapie pro lehkou, maximálně středně těžkou akné.

Klíčová slova: Akné. Fototerapie mimo UV spektrum.

Summary

Phototherapy of acne has moved, due to the long term adverse effects of UV light, the young age of the patients and due to the relative low efficiency on acne, outside the UV band and outside the medical dermatology, e.g. to the esthetic and cosmetic dermatology. There are lasers, blue and red light and photodynamic therapy available. Their theoretical mechanism of action and the benefit/risk/cost ratio limit their meaningful indication to mild or moderate acne.

Key words: Acne. Phototherapy except UV spectrum.

„Fototerapie akné ultrafialovým světlem patřila dříve k obvyklým metodám léčby.“

Ještě v roce 2004, kdy jsem pro Referátový výběr psala článek s obdobným tématem, byla brána na milost alespoň UVA terapie. V současnosti je situace diametrálně odlišná. Vzhledem k dlouhodobě nepříznivým účinkům UV záření, mladému věku pacientů a také relativně malému efektu na akné se fototerapie přesouvá do oblastí mimo ultrafialové pásmo a také mimo medicínskou dermatologii, resp. do oblastí estetické dermatologie či přímo kosmetologie. A tak v současných učebnicích a souhrnných článcích o akné již fototerapie jako standardní součást léčby není vůbec uváděna.

Účinky současné fototerapie jako jsou lasery, modré či červené světlo a fotodynamická tera-

pie vycházejí ze dvou možných mechanismů: mikrobicidních účinků světla s vlnovou délkou okolo 415 nm na *P. acnes* (absorpce světla vlastními porfyriny a tvorba volných kyslíkových radikálů) anebo poškození sebaceózních folikulů (selektivní fototermodolýza).

Tyto metody nejsou hrazeny zdravotními pojišťovnami a vše si platí pacient sám. Jelikož se mnohdy jedná o velké sumy, je logická potřeba dermatologů dozvědět se více údajů o účinnosti i bezpečnosti, aby mohli zodpovědně svým pacientům tyto metody doporučit či ne. Avšak z kazuistik nelze činit obecné závěry platné pro celou populaci pacientů s akné, objektivních klinických studií je minimum a výsledky jsou leckdy rozporuplné.

Skupina britských autorů publikovala v loňském roce v *British Journal of Dermatology* závěry systematického vyhledávání klinických studií ve světových databázích (Cochrane, Medline, Embase aj.). Studie musely splňovat kritéria nutná pro metodologickou úroveň jako jsou randomizace, zaslepení účastníka či hodnotitele a dokončení sledování po léčbě. Kazuistiky či prospektivní studie do výběru proto nebyly zahrnuty. Dále autoři shromáždili i materiály z kongresů, medicínských internetových stránek a také od výrobců těchto přístrojů. Z 226 vyhledaných článků jich pro podrobnější analýzu bylo použitelných pouze 50. Po dalším zhodnocení a konzultaci s experty jich pak pro finální souhrnné hodnocení zbylo pouze 25. Většina studií používala pravolevé srovnávání fototerapie (lasery, modré a červené světlo) s placebem či standardní lokální léčbou anebo fotodynamické terapie s fototerapií či s masťovým základem fotosensibilizačního externa. Jednalo se vesměs o mírnou až středně těžkou akné (nodulocystická byla vylučujícím kritériem). Léčba lasery emitujícími zelené či žluté světlo nevykazovala proti placebo zásadnější rozdíl, Nd:YAG pak mírný účinek na komedony, ne na zánětlivé projevy. Statisticky signifikantní rozdíl byl pouze u kombinované léčby modrým a červeným světlem (ta byla v krátkodobém sledování dokonce o něco účinnější než lokální léčba benzoylperoxidem). Z nežádoucích účinků jsou jmenovány mírná bolest při výkonu, mírné svědění, erytém a otok, ustupující do několika hodin. V některých případech pak pozánětlivá hyperpigmentace, která odeznívá do tří měsíců. Fotodynamická terapie se v hodnocených studiích sice ukázala jako účinnější než červené světlo, ale vedlejší účinky byly pro řadu pacientů nepřijatelné. Fotodynamická terapie akné používá různé zdroje – jako mírně účinnější se jeví intenzivní pulzní světlo (600–850 nm, 580–980 nm) a červené světlo oproti bipolární radiofrekvenci či modrému světlu. Použití rozdílného fotosensibilizačního krému (MAL, ALA) nevedlo k odlišným výsledkům.

I přes snahu autorů je třeba výše uvedené výsledky vnímat jako relativní (jak sami v diskusi uvádějí) především pro malé počty pacientů, krátké sledování (pouze 4–12 týdnů) a nesplnění dalších kritérií pro metaanalýzu. Nicméně se zdá, že tyto fototerapie jsou jako monoterapie málo účinné.

ZÁVĚR —

Co lze říci závěrem? Pro odborné zdůvodnění použití těchto metod je třeba početnějších a metodologicky platných klinických studií, odpovídajících zásadám medicíny založené na důkazech. A pokud bude mít náš pacient o tyto metody zájem a prostředky, pak je lze doporučit pouze jako doplnění standardní lokální léčby, a to pouze u mírné až středně těžké akné. Předpokladem je odborné pracoviště, které danou metodu provádí rutinně, tedy má dostatek zkušeností a je schopno pro pacienta zvolit protokol fototerapie tak, aby vynaložené náklady odpovídaly výsledku.

LITERATURA —

1. Hamilton, F.L., Car, J., Lyons, C. et al.: Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2009, 160: 1273–1285.

MUDr. Nina Benáková

Dermatovenerologická ordinace Medicínského centra Praha
a Dermatovenerologická klinika 1. LF UK v Praze
Karlovo náměstí 7, 120 00 Praha 2
nina.benakova@gmail.cz

Fototerapie v České republice

Benáková N.¹, Ettler K.²

¹Dermatovenerologická ordinace Medicínského centra Praha
vedoucí lékař MUDr. Radek Klubal
a Dermatovenerologická klinika I.LF UK Praha
přednosta prof. MUDr. Jiří Štork, CSc.

²Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN, Hradec Králové
přednosta doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Souhrn

Fototerapie v České republice

Článek seznamuje s výsledky průzkumu situace fototerapie v České republice, zaměřeného na dostupnost, vybavení, kapacitu, indikace, protokoly, kombinace léčby, limitace a další parametry. V diskusi rozvádí pro praxi potřebnou problematiku dávkování fototerapie a protokolů fototerapie. Na závěr se věnuje doporučením pro zdravotnickou dokumentaci fototerapie a také poučení pro pacienta, včetně informovaného souhlasu.

Klíčová slova: fototerapie v České republice – síť – protokoly – zdravotnická dokumentace – poučení pacientů

Summary

Phototherapy in the Czech Republic

The article presents the results of a phototherapy survey in the Czech Republic, focused on the availability, equipment, capacity, indications, protocols, therapeutic combinations, limitations and other parameters. Discussion deals with the phototherapy dosing and protocols useful for clinical practice. In the end the recommendations for phototherapy medical records and the patients' education material, including informed consent, are discussed.

Key words: phototherapy in the Czech Republic – network – protocols – medical records – patients' education

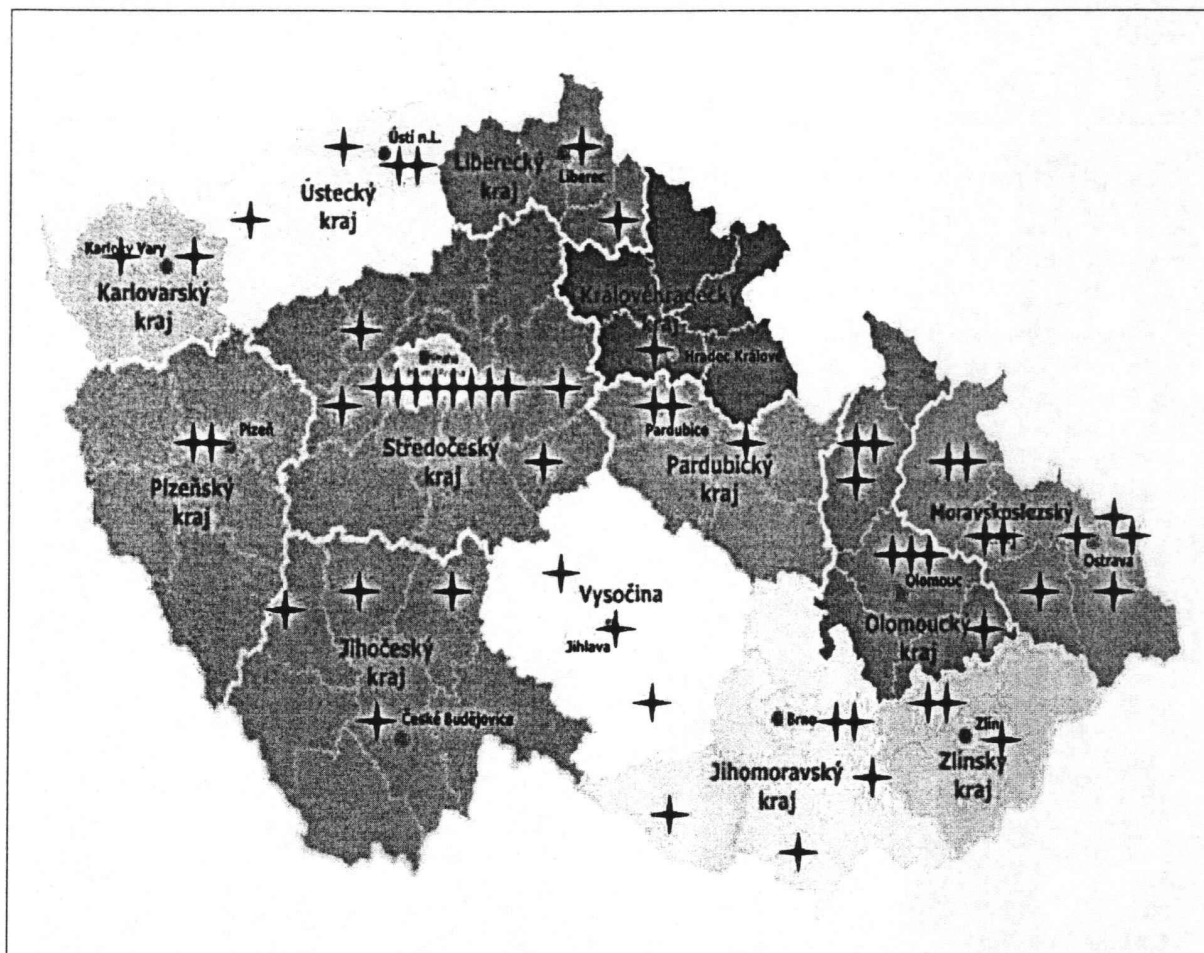
ÚVOD

Fototerapie je tradiční a standardní součástí dermatologické léčby. Díky fotobiologickému výzkumu a technickému pokroku je fototerapie v současnosti považována za účinnou, nákladově příznivou a relativně bezpečnou léčbu. Nemá tak vyjádřené imunosupresivní účinky jako celkové standardní či biologické léky (12). V léčbě psoriázy je dokonce řazena k metodám léčby celkové.

Účinky ultrafialového záření na kůži lze označit jako fotobiologické, kdy mezi hlavní patří antiproliferativní a především lokálně imunomodulační /protizánětlivé až imunosupresivní mechanismy. Ultrafialové záření má tlumivé či negativní účinky především na specifické, získané imunitní děje (např. apoptóza T-lymfocytů), zatímco na vrozené, nespecifické procesy spíše stimulační a pozitivní

(např. stimulace tvorby antimikrobiálních peptidů) (3, 6, 7, 13, 14).

Účinnost fototerapie dosahuje velmi dobrých hodnot, např. u psoriázy skóre PASI 75 po 4–6 týdnech léčby dosáhne více než 75 % pacientů (8). K dlouhodobým kumulativním účinkům ultrafialového světla (UV) patří aktinické stárnutí kůže, fotoimunsuprese a fotokancerogeneze. U pacientů léčených UVB fototerapií nebyl zvýšený výskyt kožních nádorů nikdy jednoznačně prokázán. S vysokými kumulativními dávkami tohoto záření ale mutagenní potenciál narůstá. U perorální fotochemoterapie PUVa je kancerogenní efekt známý. Fototerapie UVB se tedy zdá být bezpečnější; odborná literatura ale není v tomto směru jednotná. Prospěšnost fototerapie nad jejími riziky však nadále jednoznačně převažuje. V každé případě by pacienti opakovaně léčení fototerapií (>200–250 sezení) měli být pravidelně alespoň jedenkrát ročně pre-



Obr. 1. Mapa pracovišť fototerapie v ČR.

ventivně vyšetřování z dermatoonkologického hlediska (8, 12).

Absolutními kontraindikacemi fototerapie jsou některé fotodermatózy (lupus erythematosus, xeroderma pigmentosum aj.), resp. fotosenzitivita, kožní nádory a u fotochemoterapie PUVA též gravidita a laktace. Relativními kontraindikacemi jsou kožní nádory v osobní či rodinné anamnéze, fototyp I, atypické névy, imunosuprimovaní pacienti po orgánových transplantacích, epilepsie, u fotochemoterapie PUVA ještě dětský věk, výrazná hepatopatie, předchozí léčba arzánem anebo radioterapie a více než 200 PUVA sezení v minulosti, obecně pak non-compliance a duševní či tělesné překážky, jako jsou srdeční nedostatečnost, klaustrofobie atd. (3, 6, 7, 8, 13).

Obecnou indikací k fototerapii jsou na UV záření reagující dermatózy, kde je lokální léčba nedostačující nebo pro rozsah postižení kůže obtížně proveditelná, na druhé straně pak závažné dermatózy reagující na fototerapii, kdy je celková léčba kontraindikovaná či netolerovaná. Mezi nejčastější indikace patří atopická dermatitida, vitiligo, mycosis fungoides a především psoriáza. K méně častým indikacím patří další ekzémy a dermatitidy, chronické urtikarie, akné, pityriasis rosea, pityriasis lichenoides chronica, pityriasis rubra pilaris, prurigo a pruritus, lichen pla-

nus, reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), granuloma anulare a necrobiosis lipoidica (3, 6, 7, 11).

Z hlediska pořadí volby je u ložiskové psoriázy s tenkými šupinami (thin scale psoriasis), u dětí a u gravidních za lék první volby považována úzkospektrá (narrow band – NB) UVB fototerapie (NB UVB). Širokospektrá (broad band – BB) UVB (BB UVB) a též selektivní UVB fototerapie (SUP) mají podobné indikace jako NB UVB (kromě dětí a gravidních), účinnost je však oproti úzkospektré UVB o něco nižší (10, 12, 13). Fotochemoterapie PUVA je lékem první volby u ložiskové psoriázy se silnými šupinami (thick scale psoriasis) či tam, kde je NB UVB málo účinná (1). U HIV pozitivních s psoriázou je upřednostňována fototerapie UVA 1, teoreticky i PUVA by měla být bez rizik, ale chybějí dostatečné klinické údaje. Rozhodně je zde nevhodná UVB fototerapie pro možnou aktivaci transkripce viru. U malých izolovaných, avšak torpidních projevů a podobně i v lokalizacích, jako jsou dlaně a plosky, se jako perspektivní jeví monochromatické excimerové světlo (MEL), které může být emitováno jak laserovými (XeCl laser, excimer laser), tak i nelaserovými/ nekoherentními zdroji („excimer lamp“). Někteří výrobci deklarují u svých zářičů také 308 nm, ale jedná se o rtuťové výbojky s filtry (spektrum SUP či NB

UVB), které nemají stejný výkon a účinnost jako excimery. Účinnost MEL je obdobná úzkospektré UVB s výhodou nižší frekvence ozařování a i kratší celkové doby léčby (díky vysoké energii, resp. vysokým jednotlivým dávkám). Samotná fototerapie UVA je svým spektrem (a malou energií) u psoriázy a dalších dermatóz málo účinná. Výraznější účinky má UVA ve formě vysokodávkové (<math>< 130 \text{ J/cm}^2</math>) či střednědávkové (<math>< 65 \text{ J/cm}^2</math>) UVA 1 fototerapie u atopické dermatitidy (7). Kombinace UVA i UVB spektra (UVAB, UVA/UVB a dokonce i fotochemoterapie PUVAB) může vést k vyšší účinnosti, rychlejšímu nástupu efektu a nižší kumulativní dávce, ale jedná se spíše o kazuistická sdělení. Kombinace psoralenů s UVB (PUVB) obvykle nemá vyšší účinnost než samotné UVB a je spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků než PUVA (8). Kombinace fototerapie s lokální léčbou jsou vhodné: kortikoidy nejsou kontraindikovány, je však smysluplné jejich používání snížit na co nejnižší frekvenci či je podle stavu i vynechat. Kombinace s analogy D_3 vitamínu snižuje kumulativní dávku UV, vzhledem k možné fotodegradaci se mají aplikovat až po fototerapii. Kombinace s kamenouhelným dehtem či cignolínem (Goeckermanova a Ingramova metoda) vedou při správném provedení k vyšší účinnosti fototerapie. Jsou však časově náročné, pro pacienty mohou být díky zápachu nepříjemné a často jsou pojišťovny problematicky hrazené, a tak se oproti předchozím dobám používají méně často (12). Především v německy mluvících zemích se používá také kombinace se solnou balneoterapií – balneofototerapie, jejíž účinnost je v průměru obdobná monoterapii NB UVB či PUVA, je ale oproti nim nákladnější (10). Kombinace s celkovou léčbou se týkají především retinoidů. Kombinace umožňuje jak zvýšení účinnosti, tak snížení dávky acitretinu (obvykle o 1/3) i UV záření. Kombinace s metotrexátem je méně obvyklá, ale možná pro synergický účinek a také snížení dávek. Současná kombinace PUVA s cyklosporinem A se pro zvýšené riziko karcinogeneze nedoporučuje, v literatuře jsou ojedinělé reference o sekvencním použití UVB (předléčení cyklosporinem A, pak NB UVB) (12). Kombinace s fumaráty není dostatečně podložena daty a kombinace s biologiky (efalizumab, etanercept) jsou jen kazuistického rázu (8).

Cílem průzkumu bylo zjistit současnou situaci ve fototerapii na dermatologických pracovištích v České republice z důvodů především organizačních – tedy zmapování sítě zdravotnických zařízení poskytujících fototerapii (obr. 1), dále pro informovanost ostatních kolegů ohledně její dostupnosti a též pro jednání výboru ČDS ČLS JEP k této problematice se zdravotními pojišťovnami a jinými institucemi. Dalšími důvody byla hlediska odborná, týkající se protokolů fototerapie s ohledem na účinnost a bezpečnost, a s tím související formální stránky fototerapie, jako jsou způsob dokumentace, poučení pacientů a event. informovaný souhlas – ty jsou také rozvedeny v diskusi.

Záměr práce byl konzultován s Fotobiologickou sekcí ČDS ČLS JEP a dostal její podporu.

MATERIÁL A METODIKA

Vytvořili jsme strukturovaný dotazník s možnostmi zaškrtnutí vhodných odpovědí, který byl v průběhu let 2008–2009 rozeslán ve dvou cyklech na dermatologická oddělení nemocnic a do soukromých praxí provozujících fototerapii. Druhý cyklus proběhl z důvodů dohledávání dalších dermatologů provozujících fototerapii a též pro urgenci odpovědí z prvního cyklu. Vzhledem k rušení nemocničních oddělení, migraci dermatologů, vzniku nových ordinací, změnám vybavení oddělení či jednotlivých privátních ambulancí a absenci odpovídající databáze dermatologů, nemohli být osloveni všichni, kdo aktuálně s fototerapií pracují.

Otázky se týkaly typu pracoviště – lůžkové či ambulantní, typu zářičů podle spektra UV, průměrného počtu pacientů léčených fototerapií za rok, průměrné frekvence fototerapie za týden (podle diagnóz – psoriáza, atopický ekzém, vitiligo, mycosis fungoides), celkového počtu sezení za jednu kúru, limitace počtu kúr, poskytování fototerapie za hospitalizace či i ambulantně, dopoledne či i odpoledne, obecné preference typu zářiče podle spektra UV, průměrného trvání jednoho sezení fototerapie, kombinace fototerapie s lokální, koupelovou či celkovou léčbou, frekvence kontrol pacienta na fototerapii, pořadí nejběžnějších diagnóz léčených fototerapií, postoje k domácí fototerapii, dostatečnosti využívání fototerapie, včetně příčin nedostatečného využívání (problémy spojené s poskytováním fototerapie), používání písemného poučení či informovaného souhlasu, používání protokolů a záznamů fototerapie. V následující části neuvádíme z prostorových důvodů všechny sledované otázky a odpovědi, ale jen ty nejdůležitější.

VÝSLEDKY

Celkem bylo osloveno 58 pracovišť, odpověď nezaslala čtyři pracoviště, z toho tři ani na opětovnou výzvu. Vyhodnoceno tedy bylo 54 dotazníků. Jednotlivé odpovědi pak byly hodnoceny v absolutních a procentuálních číslech – některá pracoviště mají současně více možností odpovědí, proto celkový součet nemusí odpovídat 100 %. A podobně též v případech, kdy na některou otázku některé respondenti neodpověděli.

Z výsledků vyplývá, že celkový počet – síť pracovišť poskytujících fototerapii je velmi dobrá (viz mapu) s výjimkou příhraničních oblastí Plzeňského, Jihočeského a Královéhradeckého kraje. Seznam fototerapeutických pracovišť s adresami, resp. těch, která se zveřejněním souhlasila, bude dostupný na internetových stránkách ČDS ČLS JEP (www.derm.cz).

Počet ambulantních privátních pracovišť poskytujících fototerapii je obdobný počtu těchto pracovišť v nemocničních zařízeních, což je pro pacienty příznivé.

Tab. 1. Demografické údaje

Typ zařízení			Fototerapie pro		PUVA /UVA	NB UVB	SUP/ BBUVB	Pacienti/rok	
Počet pracovišť	ambulan- ce	lůžka i ambulance	pouze ambulant	hospit. i ambulant	39 /72%/	42 /78%/	26 /48%/	desítky	stovky
54	26 /48%/	28 /52%/	25 /46%/	29 /54%/				24 /44%/	30 /56%/

Tab. 2a. Údaje o fototerapii

Frekvence = průměrný počet sezení týdně					Počet sezení za celou léčebnou kúru			Limitace léčebné kúry fototerapie za rok	
5x	4x	3x	2x	1x	≤20	≤30	≤50	1x	2x
23 /43%/	13 /24%/	28 /52%/	26 /48%/	12 /22%/	9 /17%/	37 /69%/	7 /13%/	14 /26%/	32 /59%/

Tab. 2b. Kontroly pacienta lékařem

Kombinace s léčbou			Frekvence kontrol lékařem v průběhu fototerapie			
zevní	koupeľovou	systémovou	denně	1x / týden	1-2x /týden	1x/ měsíc
50 /93%/	27 /50%/	28 /52%/	4 /7%/	13 /24%/	25 /46%/	12 /22%/

Tab. 2c. Celková doba strávená ve zdravotnickém zařízení při fototerapii

Fototerapie – časová dostupnost			Celková doba spojená s návštěvou fototerapie (minuty)		
pouze dopoledne	pouze odpoledne	dopoledne i odpoledne	≤ 20	20-30	30-60
2 /4%/	1 /2%/	51 /94%/	28 /52%/	16 /30%/	10 /19%/

Tab. 3. Názor lékaře

Preference UV zářiče/ metody			Dostatečné využívání fototerapie	
UVA/PUVA	NB UVB	SUP/BB UVB	ano	ne
20 /37%/	44 /81%/	10 /19%/	21 /39%/	33 /61%/

Ve vybavení zářiči je situace dobrá; nejčastěji používanými metodami jsou fototerapie úzkospektrým UVB a fotochemoterapie PUVA. V ambulantních privátních zařízeních převažují přístroje pro NB UVB, BB UVB či SUP, fotochemoterapie PUVA se zde provádí řídce – viz tab. 1. Nemocniční zařízení mají (až na výjimky) početnější, ale i typově širší vybavení zářiči než ambulantní privátní zařízení. Z hlediska volby metody, resp. spektra je na prvním místě NB UVB, kterou preferuje 81 % dotázaných lékařů, PUVA je preferována 37 % a SUP či BB UVB 19 % dotázaných – viz tab. 3. Příznivá je pro pacienty skutečnost, že všechna nemocniční zařízení poskytují fototerapii i ambulantním pacientům a většina (ambulantních i nemocničních) zařízení provozuje fototerapii také v odpoledních hodinách – viz tab. 2c.

Nejčastěji používaná frekvence, bez ohledu na typ zářiče či metody, je 3krát týdně, po níž následuje 5krát týdně a pak frekvence 2krát týdně. Nejčastější celkový počet sezení se pohybuje v rozmezí 20–30 – viz tab. 2a. Doba, kterou pacient celkově stráví ve zdravotnickém zařízení při fototerapii (vše před a po fototerapii jako např. sprchování, oblékání etc.), nepřesahuje obvykle 20 minut – viz tab. 2c. Kontroly pacienta lékařem při fototerapii provádí 70 % pracovišť minimálně jednou za 1–2 týdny – viz tab. 2b, což teoreticky umožňuje změny léčby podle aktuálního stavu kůže, účinnosti a snášenlivosti dosavadní léčby. Denní orientační kontrolu pacienta (snášenlivost, resp.

vznik erytému) obvykle provádí fototerapeutická sestra. Limitování počtu léčebných kúr ze strany lékaře je větší – empirické – cca 60 % lékařů omezuje léčebnou kúru na maximálně 2 krát ročně bez ohledu na zvolenou metodu – viz tab. 2a. Většina respondentů sice správně udává limitaci celoživotní kumulativní dávky pro UVA při fotochemoterapii PUVA, v praxi ji ale počítají jen některá pracoviště. Podobně sečítání počtu sezení UVB se provádí jen sporadicky.

Z hlediska kombinací je fototerapie doprovázena (viz tab. 2c) nejčastěji léčbou lokální (93 %), také kombinace s balneoterapií se zdá být oblíbenou (50 %). Relativně vysoký údaj o kombinaci fototerapie s léčbou celkovou (52 %) je patrně dán zkrácením, protože celkové podání Oxsoalenu v rámci fotochemoterapie PUVA se počítalo též do léčby celkové. Nicméně fototerapie se používá především u pacientů s těžkou psoriázou, kteří v rámci sekvenční či rotační léčby jsou léčeni i celkovým léky, tj. údaje mohou odrážet i tento fakt.

Kapacita pro léčbu dalších pacientů se zdá být dostatečná, protože více než polovina zařízení ošetří za rok méně než 100 pacientů (což samozřejmě závisí na počtu zářičů, personálu, na organizaci práce a též na pacientech samých) – viz tab. 1. Více než polovina lékařů se domnívá, že ve využívání fototerapie jsou ještě rezervy, že by mohla být používána častěji než doposud – viz tab. 3. Pro pacienty žijící mimo velká města anebo se špatnou dostupností

fototerapie by určitou možností byla fototerapie domácí. Vzhledem ke značné pořizovací ceně celotělových zářičů by byla řešením (jako je tomu např. ve Skandinávii) patientská centra, která si zářič pořídí díky kumulaci prostředků ze soukromých i obecních zdrojů. Předpokladem je motivovaný, spolupracující pacient, který si vede deník o ozařování (jednodušší obdoba protokolu). Do takovýchto center minimálně 1krát za 2 týdny dojíždí lékař na kontrolu. V našich podmínkách se spíše setkáme s domácí lokální fototerapií (léčba křtice či izolovaných ložisek). Z našeho průzkumu vyplynulo, že pouze 24 % dotázaných dermatologů domácí fototerapii povoluje a kontroluje. Hlavním udávaným důvodem zamítání domácí fototerapie v dotazníku byly bezpečnostní obavy.

Výsledky vnímáme jako orientační, protože odpovědi jsou zatíženy větší či menší mírou subjektivity respondentů. Nicméně o situaci a trendech vypovídají dostatečně.

DISKUSE

Protokoly a dávky

Pro úspěch fototerapie, stejně jako u jakékoliv jiné léčby, je kromě volby vhodné metody fototerapie (tab. 4 a 5) zásadní dostatečná a současně tolerovaná dávka. A to jak jednotlivá, tak kumulativní. Schémata dávkování fototerapie, tzv. **protokoly** (plán léčby, postup léčby, rozpis léčby, angl. scheduling) se týkají dávek, stoupání, frekvence ozařování týdně, celkového počtu sezení i celkové doby trvání celé kúry, event. kombinací s léčbou lokální či celkovou. Protokoly se různí na jednotlivých pracovištích především díky tradici a vlastním zkušenostem. Obecná doporučení sice existují, avšak dávkování se liší podle diagnózy, fototypu a lokalizace, navíc je vzhledem k individuální reaktivitě kůže pacienta a jeho kožní choroby v průběhu léčby třeba dávku pružně upravovat. Kontrolní vyšetření, kdy lékař sleduje objektivní i subjektivní změny z hlediska účinnosti a tolerance, aktualizuje anamnézu, včetně lékové, navrhuje změny dávek fototerapie či kombinované a doprovodné léčby, event. indikuje doplňující vyšetření, jsou proto vhodná v intervalu 1krát týdně.

Očekávat, že paušálně zvolené léčebné schéma bude stejně účinné u všech pacientů a že fototerapie pacienta může běžet vlastním tempem jen za dozoru, byť zkušených sester, je zpozdilé. I po právní stránce je za fototerapii odpovědný dermatolog, vzdělaný a zkušený ve fototerapii. Není vhodné, aby indikaci fototerapie a protokol stanovoval či měnil nezkušený dermatolog či dokonce střední zdravotnický pracovník. Úloha ve fototerapii zaškolené a doškolené zdravotní sestry je však významná. A to jak z hlediska bezchybného provedení výkonu, tak sledování nežádoucích účinků (vznik erytému) a obecně průběhu léčby, včetně disciplíny pravidelnosti léčby. Zdravotní sestra se podílí také na poučení pacienta – seznamuje pacienta s prostředím, s postupem fototerapie, instruuje ho ohledně bezpečnostních opatření, odpovídá na jeho otázky. Neméně významná je i její osobní komunikace s pacientem, kde existuje značný potenciál pozitivního psychosomatického působení na pacienta a jeho chorobu.

Je třeba vědět, že také u fototerapie existují jak rychle reagující pacienti (fast responders), např. u psoriázy s odezvou již po dvou týdnech a hojením v horizontu 20 sezení, tak pomalu reagující (slow responders) s nástupem efektu do čtyř týdnů a hojením okolo 35 sezení. V případě malého efektu je nutné pátrat po příčině, jako je nízká dávka, včetně nezáměrné – při nízké intenzitě zářiče (prevencí je pravidelná dozimetrie), nedostatečná frekvence léčby, nepravidelná domácí léčba pacienta, působení provokačních faktorů, komorbidit atd. Tedy nespolehat a nečekat, že samotná fototerapie bude dostačující či že její efekt bude snad dobíhat. Z přílišné opatrnosti či neznalosti zvolené nízké počáteční dávky či pomalé stoupání nejsou 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. Čili pro optimální dávkování lékař potřebuje jak nezbytné teoretické základy, tak především osobní zkušenosti z denní klinické praxe, které si musí objektivizovat a aktualizovat. A návazně má lékař předávat své poznatky a doškoloovat střední zdravotnický personál, který fototerapii provádí.

Tab. 4. Přehled metod fototerapie

Metoda	Zkratka	Spektrum, vlnová délka (nm)
Přirozená (solární) fototerapie	helioterapie	UV, viditelné, IČ
Širokospektrá UVB	BB UVB	290-320
Úzkospektrá UVB	NB UVB	311-313
Selektivní UV fototerapie	SUP	300-330
Monochromatické excimerové světlo	MEL	308
Širokospektrá UVA, fotochemoterapie PUVA	BB UVA, PUVA	320-400
UVA I fototerapie	UVA I	340-400
Viditelné vysokoenergetické světlo (High Energy Visible)	HEV	400-500
Intenzivní pulzní světlo	IPL	515 (-1250)
Fotodynamická terapie	PDT	600-750
LED fototerapie (Light Emitting Device)	LED	630.a 830

Tab. 5. Doporučení metody fototerapie podle diagnózy (podle literatury 3, 6, 7, 9–13)

Reakce na fototerapii	DIAGNÓZA	1. volba	2. volba
+++	Psoriasis vulgaris chronica	NB UVB, PUVA	SUP, BB UVB, MEL LED
+	Psoriasis acuta exanthematica,	NB UVB	
±	disseminata, erythrodermica	NB UVB	
++	Dermatitis atopica	UVA1, NB UVB	UVA, UVAB
++	Vitiligo	NB UVB, MEL	PUVA, lokální PUVA
++	Mycosis fungoides	NB UVB, PUVA	PDT - pouze u lokalizované
++	Pityriasis lichenoides chronica	NB UVB	BB UVB, PUVA
++	Dermatitis seborrhoica	NB UVB	BB UVB
++	Acne vulgaris	UV fototerapie = obsolentní	± modré/červené světlo, IPL, PDT
++	Photodermatoses	PUVA	UVA
+	Eczema hyperkeratoticum Eczema dyshidroticum manus	PUVA (lokální, koupelová)	HEV
+	Urticaria chronica	PUVA	UVAB
+	Pityriasis rosea	NB UVB	BB UVB
+	Pruritus	NB UVB	BB UVB
+	Lichen planus	PUVA	NB UVB
+	Granuloma anulare	UVA1	PUVA
+	Necrobiosis lipidica	UVA1	PUVA
+	Pityriasis rubra pilaris	NB UVB	PUVA
+	Sclerodermia circumscripta	UVA1 lokální	PUVA
+	GvHD	PUVA, i lokální	NB UVB, UVA1
+	Lichen sclerosus et atrophicus	UVA1	PUVA
+	Alopecia areata	PUVA	lokální PUVA

V dalším výkladu rekapitulujeme nejdůležitější zásady pro praxi, doplněné o recentní informace z evropských a amerických doporučení pro fototerapii psoriázy.

U fototerapie UVB může být, pokud je známa individuální reaktivita nemocného, naplánována počáteční dávka empiricky podle fototypu, jinak se doporučuje provést kožní fototest. Iničiální dávka by neměla přesáhnout 70 % minimální erytémové dávky (MED, u fototypu III – podle sezony, resp. opálení, se pohybuje mezi 0,2–0,6 J/cm² u NB UVB a mezi 0,02–0,06 J/cm² u BB UVB). Obvyklé léčebné schéma pracuje s 2–5 ozářeními týdně. Nejčastěji je doporučována frekvence 3krát týdně – ve srovnání s častější frekvencí je totiž stejně účinná, při tom je až o 1/3 nižší celková kumulativní dávka, a tudíž má i lepší profil z hlediska dlouhodobé bezpečnosti, a konečně je tato frekvence pro pacienta komfortnější (7). S dávkou se obvykle stoupá při každém sezení, protože UVB erytém vrcholí za 24 hodin. Při frekvenci 5krát týdně se doporučuje stoupat s dávkou ob jedno sezení, zejména v druhé polovině počáteční léčby. Při dobré toleranci může být stoupaní o 30 % (20–40 %), při minimálním erytému se nemá stoupat o více než 20 %, což platí i pro fototypy II a vitiligo (6, 7, 8). Maximální jednotlivá dávka u NB UVB by neměla přesáhnout – podle fototypu a reakce na léčbu – 1,5 (až 3 J/cm²). Při bolestivém erytému či edému je třeba fototerapii přerušit na dobu nutnou ke zklidnění reakce a poté začít poloviční dávkou (50 %) z poslední dosažené. Stou-

pání pak musí být pozvolnější, obvykle do 10 %. Při výskytu puchýřů je vhodné zvážit, zda se po zhojení k fototerapii ještě vracet a ne zvolit raději jinou léčebnou metodu. V USA se podle recentních doporučení zahajuje UVB fototerapie dávkou 50 % MED, stoupaní dávek o 10–20 %. Remise po NB UVB jsou údajně delší než po BB UVB (12).

Po počáteční fototerapii (obvykle 4–8 týdnů, resp. 20–35 sezení) může být tato léčba ukončena. Udržovací UVB fototerapii odborníci příliš nedoporučují pro zvyšování kumulativní dávky, která z celoživotního pohledu nemocného může zvyšovat riziko dlouhodobých vedlejších účinků. Výjimkou je mycosis fungoides a vitiligo, kde se udržovací léčba provádí obvykle 2 krát týdně. Jinak se obecně kúru UVB fototerapie nedoporučuje provádět déle než 3 měsíce, a to nejen z bezpečnostních důvodů, ale i pro vznikající pigmentaci a hyperplazii epidermis vedoucí ke snížení účinnosti fototerapie. Podle současných odborných stanovisek není limit pro UVB stanoven udáním celoživotní kumulativní dávky, ale je doporučeno maximálně 500 sezení (5).

Fokusovaná fototerapie s monochromatickým excimerovým světlem (MEL, UVB 308 nm) nemá dosud jednoznačné obecné protokoly, k dispozici je málo studií založených na důkazech. MEL pracuje s vysokým výkonem zářiče, okolo 50 mW/cm² (pozn. autor. pro ilustraci – nová kabina s 26 výbojkami NB UVB mívá intenzitu okolo 12

mW/cm²). V léčbě se používají supraerytemogenní dávky, několiknásobky MED (4–8krát MED). Na kongresu EADV v Berlíně v říjnu 2009 zazněla zajímavá hypotéza, vycházející z dosavadní klinické zkušenosti, že vysoká jednorázová dávka (MEL) je fotobiologicky účinnější než stejná dávka jako výsledek součtu dávek jednotlivých ozáření (NB UVB). V doporučeních Americké akademie dermatologie (AAD) pro fototerapii psoriázy z roku 2009 se určitá vodítka uvádějí (12). Při stanovení počáteční dávky se vychází z tloušťky ložiska a indurace (měřené ultrazvukem) a z pacientova fototypu. Obvykle se zahajuje dávkou odpovídající trojnásobku MED. Podle žádoucí klinické odpovědi se při dobré toleranci stoupá o 15–25 %. Pokud je klinická odpověď dostatečná, s dávkou se nestoupá, ponechává se poslední dosažená. Jednotlivá sezení probíhají 2–3 krát týdně s minimálním odstupem 48 hodin. Celková doba léčby se pohybuje obvykle okolo sedmi týdnů, resp. 13 sezení. V evropských doporučeních (8) se doporučuje zahájit dávkou 2–4krát MED. Stoupání při toleranci či asymptomatickém erytému je o dvojnásobek MED. Frekvence léčby je udávána 2krát týdně, celkem obvykle 10 sezení. Ohledně délky remise a dlouhodobé bezpečnosti nejsou k dispozici statisticky dostatečné údaje. Vzhledem k malé ozářovací ploše jsou vhodnými indikacemi psoriáza palmoplantární a ve kštici (zde nutný ventilační přístroj rozfukující vlasy tak, aby nekolidovaly s dráhou laserového paprsku) (12). Dalšími vhodnými a kazuisticky zdokumentovanými indikacemi jsou torpidní ložiska na dolních končetinách (mívají vyšší MED) a též psoriáza nchtů (zde je však riziko fotoonycholýzy).

Fotochemoterapie PUVA představuje perorální podání psoralenového fotosenzibilizátoru, obvykle 1–2 hodiny před ozáření UVA. V České republice se používá 8-metoxypsoralen (8-MOP, OxSORALEN® cps. á 20 mg) v dávce 0,6 mg/kg/den. Při gastrointestinální nesnášlivosti je vhodné rozdělit dávku do několika menších a požit tablety s jídlem v průběhu 10 minut. Typ a množství této potravy je třeba během léčby neměnit kvůli rozdílům v resorpci. Před zahájením je nutné zkontrolovat hladinu jaterních enzymů a provést oční vyšetření k vyloučení katarakty. Fotosenzitivita po požití psoralenu přetrvává nejméně 6–8 hodin, v praxi to znamená po celý zbytek dne se vyvarovat, resp. chránit před slunečním zářením. Počáteční dávka se určuje obvykle jako 75 % minimální fototoxické dávky (MPD), která se pohybuje podle fototypu, sezony a diagnózy v rozsahu 0,3–1,0 J/cm² (1, 2, 4, 7, 8). Při dobré spolupráci s pacientem a za předpokladu zkušeného zdravotnického personálu lze použít i volbu podle fototypu. Počáteční dávka se doporučuje do 75 % MPD (50–75 %), což obvykle bývá v rozsahu 0,5–1,0 J/cm² (9, 8). Další zvyšování při nezaručené kůži může být o 30 % (20–50 %), a to maximálně 2krát týdně. Při lehkém zarudnutí dávku nezvyšovat, event. o 20–50 % snížit, při silném zarudnutí léčbu přerušit do vymizení reakce. Pak lze v léčbě znovu pokračovat s 50 % poslední dávky a stoupat jen o 10 %. U fototypu II je stoupání pomalejší, u fototypu III a IV s nárůstem pigmentace rychlejší. Díky opožděné-

mu nástupu fototoxického erytému až v třetí den po ozáření se doporučuje po dvou dnech ozáření, kdy se dávka nezvyšuje, vložit 1–2 dny bez ozáření. Po počáteční léčbě (evropský protokol má frekvenci 4krát týdně, obvykle 25 sezení) může následovat dvouměsíční udržovací léčba s poslední dosaženou dávkou předchozí fáze, a to 2krát týdně první měsíc, následující měsíc 1krát týdně. Za bezpečnostní limit je v současnosti udávána celoživotně dosažená kumulativní dávka 1000 J/cm², resp. 200–250 sezení. Výjimečně lze tuto dávku u indikovaných případů překročit, především u T-buněčných lymfomů, za příležitostných kontrol lékařem. Proto je důležité po skončení léčby sečítat kumulativní dávku a počet sezení proběhlé fototerapie a tyto údaje zaznamenat do pacientovy dokumentace (1, 8). Koupelová PUVA má sice výhodu v absenci nežádoucích systémových účinků psoralenů při stejné dobré účinnosti jako má p.o. PUVA, avšak technická náročnost provedení, a s tím související i vyšší nákladnost, jsou značnou nevýhodou (13).

Dokumentace fototerapie

Dokumentace se týká i fototerapie, která podobně jako jiné druhy zdravotnické dokumentace nemá zcela jednotné formuláře či šablony. Na některých pracovištích se údaje o fototerapii zaznamenávají přímo do karty pacienta, na jiných mají pro fototerapii vytvořené vlastní **záznamový list** (pracovně označovaný také jako protokol). Posledně jmenované jsou výhodné z řady praktických důvodů – pacient s sebou na fototerapii nemusí nosit celý objemný chorobopis či kartu (s rizikem ztráty jejich součástí), lékař i střední personál se mohou rychle orientovat v průběhu fototerapie (účinnost, snášenlivost, pravidelnost docházky, doba léčby, jména provádějícího personálu atd.) a i pro splnění požadavků vykazování zdravotním pojišťovám. Konečně i forenzní důvody mohou být v současné medicíně aktuální. Dobře strukturované a pravidelně zaznamenávané údaje se dají použít pro odborné zpracování, publikace, pro porovnávání s jinými pracovišti, farmakoekonomická hodnocení atd.

I když univerzální protokol použitelný pro všechna pracoviště není reálný, je zřejmé, že daný záznam musí obsahovat nezbytné náležitosti. Níže doporučený výčet vychází z učebnic fototerapie s tímto zaměřením (14, 11), protokolů různých pracovišť fototerapie a i z vlastních zkušeností autorů. Optimální pro protokol je jeden list, který celkovým formátem nepřesahuje velikost chorobopisu či karty, ve které se po ukončení léčby uchovává. Vzhledem k časté manipulaci je vhodný papír o větší gramáži, případně ho lze chránit vložením do průhledného obalu. Protokol s předtištěnými kolonkami a řádky je optimální, aby se nic neopomnělo. Pokud pracoviště provádí kombinace s balneoterapií anebo lokální terapií, je vhodné, aby tyto záznamy byly součástí jednoho protokolu. Vhodný je zde též výčet užívaných léků a příp. alergenů. Klinická i ostatní zainteresovaná pracoviště si mohou přidávat ještě další parametry (než dále uvedené), které chtějí sledovat. Nicméně cílem je stručný a přehledný protokol, který je pro personál srozumitelný a snadno vyplnitelný.

Údaje lékaře a sestry o fototerapii mohou být zaznamenány přímo i do základní dokumentace – dekurzu u hospitalizovaných nebo ambulantní karty. Pokud je však třeba zpětně cokoliv dohledávat (odborné, výzkumné, pojišťovnické, forenzní důvody), má lékař obtížnější situaci, neboť musí vyhledávat jednotlivé údaje o fototerapii mezi všemi ostatními záznamy.

Náležitosti záznamu fototerapie

1. hlavička:

- nacionále a diagnóza
- MED/MPD, fototyp
- typ zářiče – lokální/celotělový, spektrum UV

2. záznam sestry:

- pořadové číslo sezení, datum, dávka (mJ nebo J/cm²), čas (od – do*),
- záznam event. nežádoucí reakce při fototerapii podpis sestry
- celkový počet sezení, celková kumulativní dávka

3. záznam lékaře:

- lokalizace a hodnocení závažnosti před léčbou a zhodnocení efektu po léčbě – minimálně údaj o rozsahu postižení nad a pod 25 %**, jinak lze použít různá skóre a indexy – BSA, PASI aj.
- stručný záznam lékařské kontroly – efekt léčby, tolerance, další postup, pokyny pro sestru podpis lékaře

Informace pro pacienty

Formální, ale důležitou součástí fototerapie, je vstupní **poučení pro pacienta**, které provádí lékař po zvážení indikace a vyloučení kontraindikací fototerapie. Je vhodné je mít k dispozici i v písemné formě. Podle organizačních a právních požadavků daného pracoviště může mít podobu informační vývěsky v prostorách fototerapie nebo letáčku předávaného pacientovi před léčbou (s nebo bez podpisu pacienta a lékaře) anebo přímo informovaného souhlasu (fakultativně podle požadavků konkrétního pracoviště, neboť fototerapie jako neinvazivní výkon dosud u nás nemá **informovaný souhlas** jako obligatorní podmínku před zahájením léčby). Takovýto materiál má obsahovat především informace důležité pro účinnost, bezpečnost a snášenlivost léčby a také organizačně potřebné údaje. Smyslem jsou nejen v poslední době až hypertroficky bující forenzní hlediska, ale především edukace pacienta směřující k jeho lepší compliance. Pacient zde nalezne odpovědi na obvykle kladené otázky a také rady, jak se vyvarovat nejčastějších chyb.

ZÁVĚR

Fototerapie v České republice představuje dostupnou a často užívanou léčbu, umožňující ještě širší využití. I když je relativně časově náročná, je pacienty vnímána jako pohodlná, příjemná a účinná metoda léčby, což se odráží (až na výjimky) v dobré compliance. Pro dermatologa zabývajícího se fototerapií má i ona 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 farmakoekonomiky při tom fototerapie představuje léčbu s velmi dobrým poměrem nákladnosti k účinnosti.

Pro optimální využití fototerapie z hlediska účinnosti i nákladnosti, ale i bezpečnosti je důležité používat a zlepšovat standardní protokoly fototerapie, používat strukturované formuláře pro její záznam a také neopomíjet poučení pacienta, včetně písemné formy.

Fototerapie je i v éře biologické léčby významnou léčebnou možností s dobrým profilem účinnosti, bezpečnosti a compliance pacienta.

LITERATURA

1. BENÁKOVÁ, N., ETTLER, K., ŠTORK, K., VAŠKŮ, V. *Psoriáza nejen pro praxi*. Praha: Triton, 2007, s. 101-115.
2. British Photodermatology Group: British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Brit J Derm*, 1994, 130, p. 246-255.
3. CARTER, J., ZUG, KA. Phototherapy for cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60, p. 39-50.
4. ETTLER, K. Foto(chemo)terapie v dermatologické léčbě. *Čs Derm*, 2005, 80, 1, s. 5-10.
5. ETTLER, K. Zpráva z 10. kongresu ICD. *Čs Derm*, 2009, 84, 3, s. 171-172.
6. FERGUSSON, J., DOVER, JS. *Photodermatology*. London: Manson Publishing 2006, 160 p. 113-124.
7. HONIGSMAN, H., SCHWARZ, T. Ultraviolet Therapy. In: Bologna, JL, Jorizzo, JL, Rapini, RP. *Dermatology*. 2nd Ed., Elsevier Ltd., 2008, p. 2053-2069.
8. HONIGSMAN, H., FERGUSSON, J. Phototherapy. In: European S3-Guidelines on systemic treatment of psoriasis. *JEADV*, 2009, 23, Suppl. 2, p. 50-57.
9. HOLZLE, E. Praktische UV-Therapie der Psoriasis. *Akt Dermatol*, 2003, 29, p. 509-516.
10. KARRER, S., EHOLZER, C., ACKERMANN, G. et al. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology*, 2001, 202, p. 108-115.
11. KRUTMANN, J., HONIGSMAN, H. *Handbuch der dermatologischen Phototherapie und Photodiagnostik*. Berlin Heidelberg: Springer, 1997, p. 1-407.
12. MENTER, A., KORMAN, NJ., ELMETS, CA. et al. Guide-

*V případě vykazování více výkonů fototerapie u jednoho pacienta v jeden den musí být dle požadavků zdravotních pojišťoven zaznamenána doba trvání jednotlivých výkonů fototerapie (k jedné celotělové lze vykázat až čtyři lokální fototerapie za den).

**Souvisí s vykazováním kódů fototerapie, resp. lokálního ošetření, kde je hranicí mezi lokálním a celotělovým ošetřením 25 % postižení tělesného povrchu

- lines for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2009, Oct. Published on line, p. 1-20.
13. SCHNEIDER, LA., HINRICHS, R., SCHAFFETER-KOCHANEK, K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol*. 2008, 26, p. 464-476.
 14. WEICHENTHAL, M., SCHWARZ, T. Phototherapy: How does it work ? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005, 21, p. 260-266.
 15. ZANOLLI, MD., FELDMAN, SR., CLARK, AR., FLEISCHER, AB. *Phototherapy treatment protocols for psoriasis*

and other phototherapy responsive dermatoses. New York: Parthenon Publishing 1999, 158 p.

Došlo do redakce: 8. 2. 2010

MUDr. Nina Benáková

*Dermatovenerologická ordinace
Medicínské centrum Praha
Karlovo nám. 7
120 00 Praha 2
E-mail: nina.benakova@email.cz*

Děkujeme všem zúčastněným kolegům za spolupráci. Postupně jim budou předávány zpracované vzory Poučení a Informovaného souhlasu jako reciprocita za jejich práci při vyplňování dotazníků. Pokud k někomu z kolegů dotazník nedorazil a měl by zájem být uveden v Seznamu fototerapeutických pracovišť či získat uvedené materiály, nechtě kontaktuje hlavního autora.

Phototherapy of Psoriasis in the Era of Biologics: Still In

Nina Benáková

University Department of Dermatovenerology, 1st Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

Corresponding author:

MUDr. Nina Benáková
Dermatovenerologická klinika 1, LFUK
U nemocnice 2
128 08 Praha 2
Czech Republic
nina.benakova@email.cz

Received: January 26, 2011

Accepted: July 14, 2011

SUMMARY This article reviews recent literature on phototherapy for psoriasis, particularly narrowband UVB. The efficacy, safety, tolerability and acceptance of phototherapy are discussed. It focuses in detail on how to improve the efficacy and safety in practice by trying to optimize the protocols, using combination therapy, monitoring the cumulative dose and providing skin cancer surveillance. Careful patient selection, individualized treatment, long-term therapy plan and complex approach to patients are the prerequisites for this. Narrowband UVB as the most widely used modality of phototherapy for psoriasis has a relatively good efficacy, cost, availability and minimal side effects. It represents a valuable treatment, which deserves more utilization and research. Although not so dynamic as in systemic drugs, research into phototherapy is ongoing. Even in the era of biologics, phototherapy remains an important therapeutic modality for psoriasis and other dermatoses and represents an essential part of modern dermatological therapy.

KEY WORDS: phototherapy, psoriasis, narrowband UVB, optimizing protocols, combination therapy

INTRODUCTION

Biologics have temporarily pushed conventional systemic antipsoriatic therapy including phototherapy aside. However, their longer use in clinical practice has revealed that monotherapy is not sufficient in all cases. This renewed the interest and research in traditional systemic therapy not only as potential agents to be used in combination with biologics. In order to improve the efficacy, tolerance and safety of treatment with conventional drugs, it is necessary to additionally investigate and incorporate evidence based data into guidelines. This also applies to phototherapy.

Treatment and management of psoriasis requires long-term planning. Careful patient selection, individualized treatment and complex approach to patients are very important. Due to its relatively good efficacy, costs, availability and minimal side effects, phototherapy represents a valuable, but sometimes

underestimated method, which deserves more utilization and research (1-8).

The history of phototherapy started at the beginning of the last century, when lupus vulgaris was treated with UV light by Finsen, consequently honored with Nobel prize. Nowadays, there are many kinds of phototherapeutic modalities and methods (Table 1) available, with narrowband UVB (NBUVB) and photochemotherapy PUVA being most often used for psoriasis (1-8).

For reaching an optimal effect, phototherapy has to be individualized to the phase of disease and to the particular patient. This means that the responsible physician must be aware of the mechanism of action of various methods and dosage regimens, e.g., choice of an optimal method and protocol for the given disease and its pathophysiology. However, there is

Table 1. Modalities and methods of phototherapy

Method of phototherapy	Abbreviation	Spectrum (nm)
Natural (solar) phototherapy	Heliotherapy	UV, visible light, IR
Broadband UVB	BB UVB	290-320
Narrowband UVB	NB UVB	311-313
Selective UV phototherapy	SUP	300-330
Monochromatic excimer light	MEL	308
Broadband UVA	BB UVA	320-400
Photochemotherapy PUVA	PUVA	320-400
Extracorporeal photopheresis	ECP	320-400
UVA 1 phototherapy	UVA 1	340-400
High energy visible	HEV	400-500
Intensive pulse light	IPL	515 (-1250)
Photodynamic therapy	PDT	600-750
Light emitting device	LED	630 and 830

a relative lack of literature in comparison to systemic drugs. The manufacturers of irradiators do not have as much investigative potential as pharmaceutical companies, while the methodology and feasibility of such studies are considerably difficult.

MECHANISMS OF ACTION

Phototherapy is defined as the therapeutic use of light, primarily ultraviolet light. The mechanisms of action on the skin are described as photobiological ones. At its most basic level, phototherapy represents the application of energy to the skin, which means delivery of photons to chromophores, absorption of photons in chromophores and biologic reaction of the photon absorbed energy, generating heat and biochemical effects in the skin. The most important chromophore for photobiological response after UVB is DNA (4,7,9,11).

The antiproliferative (antimitotic, cytotoxic) role of UV light was previously thought to be most prominent in phototherapy because of direct DNA damage followed by reduction in DNA, RNA, proteosynthesis and cellular proliferation. Current concepts on the mode of action underline the anti-inflammatory (immunomodulatory/immunosuppressive) mechanisms, i.e. direct effects on the induction of apoptosis (mainly Langerhans cells, T cells) and indirect effects *via* influencing numerous soluble mediators (cytokines, prostanoids, neuropeptides, signal transduction molecules, etc.) and cell-surface-associated molecules (adhesion molecules, surface receptors, etc.) (3,4,8,10). These all contribute to the anti-inflammatory effect of UV light (4,9,11,13). In psoriasis, UV light inhibits the hyperproliferation of keratinocytes and neoangiogenesis (3) and these antiproliferative effects are caused both by direct DNA damage and

indirectly by immune pathways. The mechanism of action differs with UVA and UVB, depending on their biophysical properties. So, as UVA as long-wave, low-energy radiation penetrates into the dermis and acts on fibroblasts, mastocytes, endothelial cells, dendritic cells and dermal T cells. Short-wave, high-energy UVB radiation penetrates the epidermis and only partially to the upper dermis and acts on keratinocytes, melanocytes, Langerhans cells, mastocytes and epidermal T cells. The UVB spectrum has been widely studied. It produces a direct and stronger immunosuppressive effect *via* production of photoproducts and DNA damage with consequent cell cycle arrest and late apoptosis, effects on soluble and surface structures and generally on signal transduction. UVA has an indirect and temporary effect *via* generation of reactive oxygen species with early apoptosis (4,6-8,10-14,21). The mechanism of immunomodulatory action of PUVA has been less well studied (4).

Both UVA (PUVA) and UVB reduce the expression of adhesion molecules, especially ICAM-1 (4,6-8,10,11,13,14), on keratinocytes and Langerhans cells. Both spectra cause isomerization of urocanic acid from trans to cis form that binds to 5-OH tryptamine receptors on mastocytes, dendritic cells and Langerhans cells, leading to their functional immunosuppression, blocking deliberation of histamine and causing trafficking of mastocytes to lymph nodes (13,14). Both UVB and PUVA cause apoptosis of keratinocytes, Langerhans cells, dendritic cells, macrophages and T cells (4,6-8,11,13). NBUBV especially reduces Th1 cells and their pro-inflammatory cytokines (IL-2, INF gamma and TNF alfa), and down-regulates the Th17 population *via* IL-23 axis (15); all these play a role in the pathogenesis of psoriasis (16).

NBUVB stimulates differentiation of regulatory T cells via RANK/RANL signaling pathway (receptor activator of NF κ B ligand) on keratinocytes and Langerhans cells (17). It is an important mechanism for maintaining self-tolerance and suppressing excessive immune responses (18). Consequently, there is an increase in anti-inflammatory cytokines, mainly IL-10 (produced by keratinocytes, regulatory T cells and macrophages with phagocytosed apoptotic cells), alpha-MSH (produced by keratinocytes) and PGE2 (produced by keratinocytes and Langerhans cells) and others such as TGF beta, IL-4 and CGRP (calcitonin gene related peptide). These are the main mechanisms by which the immune reaction in psoriasis is shifted after NBUVB from Th1 towards Th2 immune response (4,11-14).

This broad action of UV light, mainly NBUVB, on various molecular targets explains the high efficacy of phototherapy. To further investigate the mechanism of action of UV light and immunity of the skin is a task for basic research.

INDICATIONS AND MEASURES BEFORE STARTING PHOTOTHERAPY

In clinical practice, the rules and usage of phototherapy at individual dermatologic departments and offices differ and there is the need to coordinate or standardize protocols and generally to manage patients on phototherapy in order to reach an optimal risk/benefit ratio (protocols, dosimetry, patient information, informed consent, combination therapy, cancer surveillance, nurse education and training, etc.).

The most commonly used method of phototherapy for psoriasis is NBUVB, for example, in Scotland it accounts for 85% (Professor Fergusson's lecture at EADV Congress in Gothenburg, 2010) and in Czech Republic 81% (19). The main reason is the simplicity of performance over PUVA both for patients and for medical staff. A significant decrease in the use of PUVA is caused not only by the introduction of NBUVB, but also by the availability of biologics (3). Nevertheless, before starting phototherapy it is advisable, for quality and safety reasons, to undertake the following steps:

- indication and proper patient selection
- motivated, compliant patient
- exclusion of contraindications – history, clinical examination of whole body surface
- assessment of skin and disease reactivity to sun, tanning beds or previous phototherapy
- verbal and written education and/or informed consent
- assessment of severity – PASI or BSA as needed
- determination of skin type or minimal erythema dose (MED), choice of phototherapy protocol and treatment plan

- appropriate phototherapy record forms and documentation (2,3,5,8,14).

Indications for NBUVB are all types of moderate to severe psoriasis (severity in area, intensity, course, therapeutic response, quality of life), e.g., in cases where topical therapy is not sufficient to control the disease. On the other hand, it is also indicated in cases where systemic drugs are contraindicated, poorly tolerated or not sufficiently effective. NBUVB is considered to be the first choice of phototherapy methods in moderate to severe plaque psoriasis because of safety reason in comparison to PUVA (2,3,8,20). The most suitable indication is psoriasis with thin scales and then in children and pregnant women (1,6,8,14,20,21). Photochemotherapy PUVA is indicated in thick scale psoriasis, in cases of low clinical response or short remission after NBUVB. In chronic plaque psoriasis, broadband UVB and SUP are slightly less effective than NBUVB and more erythemogenic (1-8,20), but they have good effects in eruptive and seborrheic forms (38). Further contraindications must be ruled out and patient adherence must be confirmed. NBUVB is contraindicated in photodermatoses and in patients with cutaneous malignancies. Relative contraindications are skin type I, multiple atypical nevi, immunosuppression in organ transplant patient, epilepsy and physical or psychological obstacles like claustrophobia, cardiac insufficiency or inability to stand in the UV cabin (1-8,10,14). After assessing the indications and contraindications, the physician should inform the patient about the benefits as well as the side effects and possible risks of phototherapy and also provide practical information about the process of phototherapy course.

This basic education should include the use of protective goggles, shielding genitalia in males, and also face and dorsa of hands if not affected, and protection of parts with herpes simplex in history and avoiding of sunlight exposure during phototherapy course (4-8,10,14). It is advisable to provide the patient with a written information form or even informed consent form, where needed. The purpose of this counseling and instruction is not only to protect the physician in medico-legal aspects, but first of all to reach better compliance of patients. They will find here answers to frequently asked questions and also advice how to avoid the most often errors during phototherapy.

IMPROVING CLINICAL PARAMETERS OF PHOTOTHERAPY

Every drug and treatment is evaluated for parameters like efficacy, tolerability, safety, and particularly in dermatology also acceptance and convenience.

Are there any possibilities to improve these parameters in phototherapy?

Acceptance of phototherapy is traditionally very good. Although relatively time consuming, patients consider phototherapy to be a comfortable and effective therapeutic method, which is reflected in quite good adherence. If not regulated, many patients would even like to attend phototherapy for a long time. As to the convenience, phototherapy is bound to phototherapy departments or centers, so the availability, geographical accessibility and compliance can be sometimes a problem. These factors represent the major limitations of UV-based therapy (14). From the physician's point of view, phototherapy needs adequate technical, space and staff equipment with higher costs and intensive agenda according to compensation records and reimbursement from health insurance companies than in ordinary dermatologic offices. Our survey in the Czech Republic showed good situation concerning availability and accessibility (57 hospital or office based phototherapy centers), with the exception of border regions (19). In our country, phototherapy is covered by health insurance companies. In case of poor accessibility, home phototherapy can be useful in motivated and equipped patients under the physician's monitoring (regular visits, clinical follow up). United States experience shows a high level of compliance, improved quality of life, and lower direct and indirect cost (time and salary lost, transport costs, etc.) in comparison to other treatments for severe psoriasis, including methotrexate, PUVA, acitretin, and biologics (23,24). Generally, both UVB and PUVA therapies have been shown to be 4-6 times more cost-effective as compared with biologics (22). Of course, home phototherapy is not a solution for all patients, both for financial (purchasing the device) and medical reasons (overuse, underuse, inappropriate use) (23,24). The tolerability of NBUBV is good with occasional erythema (UV dermatitis) and xerosis as the almost single side effects that can be well managed (1-11). However, the main issues are efficacy and safety.

SAFETY

Safety of phototherapy is an ongoing topic. There are more than fifty years of clinical experience with phototherapy depending on the modality used (2,4,6). Although UV light generally has a carcinogenic potential, till now there are no clinically relevant human data on skin cancer with NBUBV in psoriasis, e.g., data available on human use are inconclusive for a significant risk (2,3,6,10,25,26). Another situation is in photochemotherapy PUVA because in high doses there is a substantially increased risk of squamous cell

carcinoma and melanoma and a small increase in the risk of basal cell carcinoma (2,3,5,14,25,26). However, with higher cumulative doses the potential risks must be taken into account also in NBUBV (20). In PUVA, there is a recommendation for the whole life maximal cumulative dose of 1000 J/cm² (or 200-300 sessions) (2,3,5,20). For NBUBV, the limit is not given as a cumulative dose, but according to current consensus, the cumulative number of 450-500 sessions should not be exceeded (20). For improving safety it is necessary to encourage all physicians to calculate it and not to regulate phototherapy by limiting it to "two courses a year", etc. This ceiling must be taken as relative and individual (27), also according to the fact that in severe psoriasis only stronger immunosuppressive drugs (methotrexate, cyclosporine A) are alternatives to phototherapy (6,20,27). It is advisable to identify patients whose cumulative dose has exceeded the ceiling as the risk-takers and to follow them more carefully. Some authors recommend to record cumulative doses of single courses not only in medical forms, but in a kind of patient UV passport (5,6). Nevertheless, patients with repeated phototherapy (>200-250 sessions) should undergo dermatologic screening at least once a year (10,14).

On assessing the risks of phototherapy, it is necessary not to mix them up with the risks of tanning beds and sun-tanning. There are fundamental differences between them. The latter exposure to UV light is medically uncontrolled, most people are the risk phototype I or II, do not use any sunscreens, and their behavior is often of addictive type (28), so the number of visits/exposures is not limited. On the other hand, phototherapy is justified by its benefits for the patient, resulting in reduction or clearance of the disease and its stabilization. In comparison with systemic antipsoriatic drugs, the risk/benefit profile of phototherapy is very good because it generally lacks the properties of systemic immunosuppressive drugs.

Besides shielding unaffected areas, regular patient monitoring during phototherapy by the physician, monitoring of cumulative doses and skin cancer monitoring, there is also a technical possibility how to improve the safety, i.e. with focused, targeted phototherapy. Refinements of the delivery systems for UVB are beneficial in reducing the unnecessary exposure of uninvolved skin (29). However, current devices are only suitable for localized psoriasis or for a low number of lesions because of small irradiation area, thus requiring unacceptably long time in disseminated psoriasis. Computerized, robotized whole body device with high output that would, after scanning the affected area, selectively irradiate only the involved skin in short pulses, is the perspective. Yet, there is the question of cost-effectiveness of such a sophisticated device.

EFFICACY

The efficacy of phototherapy can reach clearance in 63%-80% of patients with a course of NBUVB (20) and generally phototherapy can achieve PASI 75 on average in 75% of patients after 4-6 weeks (2,4,6). This is very good efficacy in comparison with systemic drugs and even with biologics. Recent analysis (30) showed superior effects of PUVA even over certain biologics (adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, ustekinumab). An optimal phototherapy protocol should lead to complete clearance or marked improvement (PASI >75) with a minimum number of sessions, a low cumulative dose, and with the least possible acute and chronic side effects (6,10,20). This is a difficult task because phototherapy and its dosages, although working with exact physical variables, does not have a direct dose-effect relationship, and tolerance is the deciding and limiting factor. So, a higher dose does not always mean a higher effect. Photobiological effects are more similar to those of biologics or topical immunomodulators. Clinical response is here also very individual depending on genetic heterogeneity, i.e. immune, metabolic and pharmacogenomics properties. Because of different (heterogenic) immune background of the disease, people with the same appearance of psoriasis (phenotype) may have different therapeutic responses to the same treatment. Metabolic and pharmacogenomic heterogeneity plays a role mainly in systemic drugs for psoriasis (31), but also in phototherapy there are genetic dispositions for tolerance and positive reactions to UV (biomarkers, e.g., polymorphism of vitamin D receptor) that could in the future be used for prediction of therapeutic response in individual patients (32).

Thus, in order to enhance the effect of treatment, physicians do not just need to actualize the knowledge by studying professional literature, but also from self-learning based on their own experience. However, experience with a relatively small number of patients is usually not enough to draw general conclusions. To get statistically significant data, large numbers of patients treated and assessed by comparable methodology are needed. There is an initiative from phototherapy centers in Scotland in this sense, called Photonet (Scottish Managed Clinical Network for Phototherapy), which could enable analysis for detecting optimal protocols from the efficacy and safety point of view (20,33). Professor Fergusson and co-workers in Dundee created this registry in 2002 in a bid to standardize phototherapy treatment throughout Scotland. All centers send their data in structured forms (patient demography, protocol, efficacy and tolerance data) to this registry. So they obtain data from large patient samples and due to the

same methodology, their stratified analysis is powered enough to draw conclusions concerning optimal regimens and protocols. It also provides information forum for both healthcare professionals and patients. They can "discuss clinical issues, collaborate and share skills and information" (www.photonet.scot.nhs.uk). Nevertheless, as mentioned further, there are differences between study populations and results cannot be simply extrapolated to another population (33). Therefore, it would be optimal to create regional or national registries to obtain relevant data.

There are two possible ways to improve efficacy; first, to optimize protocols and/or to combine phototherapy with topical or systemic treatments. Nevertheless, to ensure the success of every treatment, the prerequisites are knowledge and skills, as well as the approach by physicians.

OPTIMIZING THE PROTOCOLS

The protocol represents a treatment scheme, a schedule including the following parameters: starting dose, increments, frequency of increments, maximal single dose, frequency of sessions per week, total duration of phototherapy course and/or total number of sessions (6,20,34). Are there any reserves to improve or optimize the protocols? According to textbooks, the initial dose of NBUVB phototherapy is calculated on the basis of MED or skin type (phototype). The starting dose is recommended as 70% of MED (2-7,10,14,34), in US protocols only 50% of MED (5,8,20,29). In skin type regimen the initial dose is given according to the recommended dose ladder; e.g., in Europe, for phototype I=200, II=300, III=500, IV=600 mJ/cm² (2,5,7), or even on the basis of individual experience. In US protocols, the dose is by about one half lower (14,34). In many centers, according to data from the literature and from our Czech survey (10,14), MED is not determined. There is a concern of underestimating the initial dose with consequences like prolongation of the effect onset and therapy (10). According to a Scottish study in phototypes I-III, there were no significant differences in the efficacy of NBUVB therapy (increments by 20%) between three starting doses: group A, fixed dose; group B, 70% MED; and group C, 50% MED (35). So, what is the conclusion? These authors wisely state in the end of their article: "in populations with a broader range of erythema sensitivity" (than in Scotland), "the MED based starting dose could have an important impact on treatment effectiveness" (35).

Another key issue of debate is dose escalation, which depends on erythema response. The dose may be increased with each successive session in case

of 3 times *per week* frequency, and every other session when given 5 times a week (7). In MED based protocol, the percentage increments are on average by 30% of the last dose, an in case of minimal erythema by 20% (2,5,6). There are differences in protocol increments between departments probably due to the spectrum of patient population; Europe with 20%-40% increase *versus* United States with a lower increase by 10%-15% (3,8,14,34). This may be also influenced by local experience, tradition, more patients with lower phototypes in their population and maybe by the fear from potential complaints in patients with burning reaction. Fixed increments are used in skin type based protocols, mainly in the US, in the range of 0.03-0.15 J/cm² (3,8,34) that evolved from a low increment protocol for BBUVB. There is a presumption that the efficacy can be enhanced by larger increments because the erythemogenicity of NBUVB is lower, about one-fourth that of BBUVB (36). To the best of my knowledge, there are no concrete references about fixed increment protocols for NBUVB in European literature. In my opinion, adherent patients of skin type III-IV tolerate 0.1-0.2 J/cm² increments on an average and the onset of effect is faster (19,37). This increment represents approximately 20% of fixed starting dose for phototype III and 30% of fixed starting dose for phototype IV. This correlates with the percentage increments based on MED in European protocols mentioned above. Also, other data on this topic are of anecdotal or local character (for example, the internet website www.psoriasis-international.org, supervised by professor Louis Dubertret, offers schemes with fixed increments of 0.1-0.3 J/cm²) and need to be confirmed by further clinical investigation. Proper dosimetry, calibration and sufficient number of patients are necessary to avoid bias and incorrect conclusions.

In daily practice, it is a challenge for physicians to choose the proper regimen (36,38,39) because the percentage increments regimen (exponential curve, Fig. 1), although recommended in the literature, means that it is not easy for a physician or nurse to calculate the individual dose before every session if a change is needed due to actual tolerance, efficacy and patient compliance (e.g., irregular attendance). This regimen has worse flexibility and lucidity. Fixed increments regimens (linear curve) are easy to follow by a nurse, and there is good flexibility. When working with a maximum single dose 1.5 J/cm², under good patient tolerance, there is only a small or no difference in time to reach it and also in the cumulative dose between fixed increments by 0.2 J/cm² and percentage increments by 40% (Fig. 1). However, if working with small increments, e.g., by 20%, the maximum

single dose 1.5 J/cm² is reached about one or two weeks later and a slower onset of effect, prolongation of therapy and possible increase of cumulative dose to clearing can occur. The high-dose regimen (40%) results in fewer sessions with better long-term efficacy, but requires flexible dose adjustment in the second week, e.g., at the beginning, to prevent erythema (38). In Scotland, there is a preference of low-dose regimen, where less frequent sunburn-like erythema episodes occur (39). The optimal NBUVB phototherapy regimens for psoriasis may vary according to the population and settings; therefore, they call for future randomized studies for a given population with sufficient methodological records on safety and efficacy to justify the high-dose regimen (33).

So, which regimen to choose? In the literature, there is no universal answer. If there is well-trained staff, an educated and adherent patient, and also if the physician can regularly monitor the patient at least once a week and can flexibly change the dose according to reactivity and tolerance, the high dose regimen should not induce more burning reactions than the low dose one. Should the fixed or percentage increments be used? The fixed increments regimen seems to be more suitable and convenient for an "average" patient of skin type III-IV (and also for home phototherapy). Yet, individualization is needed in every patient. Thus, for example in patients with disposition to erythematous reaction at the beginning of phototherapy, the percentage increments regimen would be more suitable because the increments are slightly slower than in fixed increments regimen.

The maximum single dose should not exceed 3 J/cm² (8,14), but it is advisable, if efficacy allows it, to work for safety reasons with 1.5 J/cm² and 2 J/cm². The often discussed frequency of sessions (2-5/week) is in fact a matter of dose, e.g., it indirectly correlates with the so-called reciprocity rule (relation of intensity and exposure time to the dose). So, in devices with low intensity, e.g., low dose regimen, the frequency should be higher, while in cabins with usual output (10 mW/cm²) attendance three times a week is usually sufficient. The frequency of five times a week in devices with usual output is time consuming for the patient, does not shorten total duration to clearance and increases total cumulative dose (10,40). Lower frequency, e.g., two times a week, requires longer duration of treatment (1.5 times longer) and needs more sessions in comparison to three times a week (41). Therefore, current recommendations work with the frequency of three times a week, as it is optimal from the aspect of patient time (2,4,5,7).

In this context, there is an interesting field for further investigation. It is known that in devices with

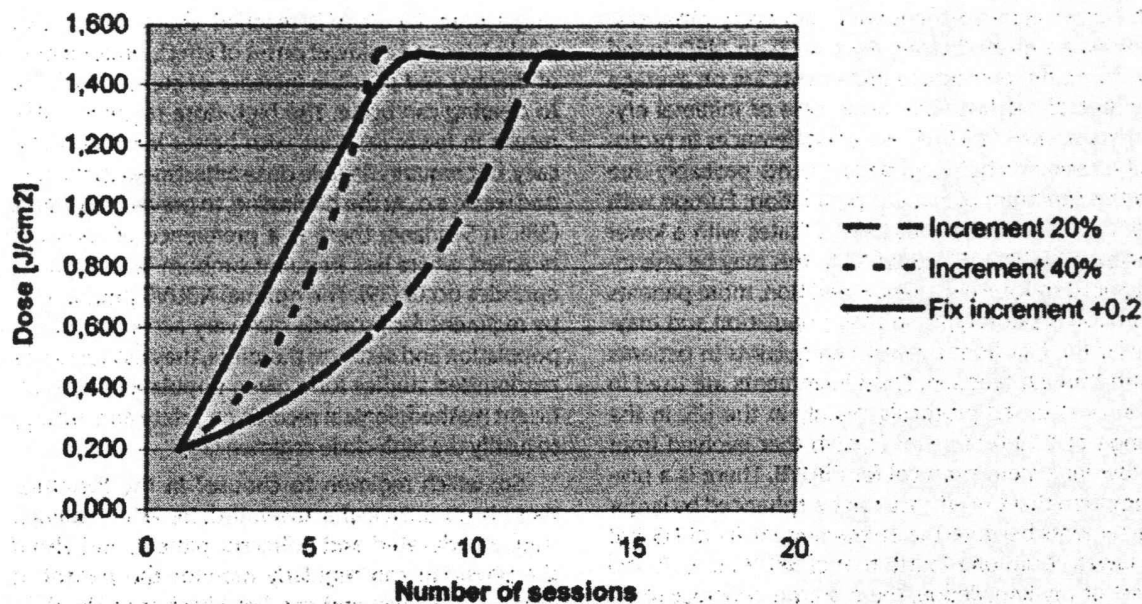


Figure 1. Narrowband UVB dose increments to 1.5 J/cm².

very low or very high intensity, the reciprocity rule does not hold true. In psoriasis, devices with very high intensity, e.g., 308 nm UVB excimer lasers or non-laser monochromatic excimer light (MEL) devices working with supra-erythemogenic doses, can reach better clinical response by the same cumulative dose in comparison with usual NBUVB (Philips TL 01), or in other words, the same effect can be achieved with a fewer number of treatments and a lower cumulative dose (2,29,42).

Another field for clinical research is to further investigate topical photochemotherapy with NBUVB in the form of cream or solution (no references about bath delivery available, rare about peroral). This PN-BUVB is less well-established than PUVA (20), most references coming from India (10,43). What are the advantages of this combination? Psoralens in topical form are safer and more comfortable than the systemic route. Photosensitization is not as strong as with UVA, but still there is an increase by about 3.5 in NBUVB. So, it enables lower doses of UVB, thus improving the safety and topical PUVB is generally considered to be safer than PUVA at long term. There are fewer references comparing the efficacy, some of them documenting higher efficacy and lower cumulative dose than NBUVB alone, without an increase in side effects (10,43). Interestingly, psoralens alone without UV light bind to the receptors for epidermal growth factor, followed by a decrease in epidermal prolifera-

tion (14). They also have marked prooxidative properties (enhancing the generation of reactive oxygen species and free radicals) on cell surface membranes, so they can act independently of UV (44). In practice, PNBUVB is suitable especially for recalcitrant localized forms, e.g., palmoplantar psoriasis (10,44).

Cessation of phototherapy depends on clinical response: it is usually continued until complete clearance is achieved or no further improvement can be expected. This takes 2-3 months or 25-35 sessions on an average. Maintenance phototherapy with NBUVB in psoriasis is a matter of debate, there are no sufficient data to support it (2-6,20). Safety concerns are speaking against maintenance therapy for common use (2,4,20). Also practical aspects play a role, as it is time consuming and expensive (1,4). Thus, nowadays NBUVB and generally phototherapy is considered a treatment as induction therapy for psoriasis, but not recommended as maintenance therapy (2).

COMBINATION THERAPY

Another way to increase clinical response (additive or synergistic effect) and also partially the safety of phototherapy is to combine it, first of all with topical therapy (2-4,6,10,20,29). However, before thinking about adding a combination to phototherapy, it is advisable to search for ways to improve phototherapy itself (besides looking for adherence, triggering factors, etc.) because it is simpler for both the patient

and the physician/phototherapy center (10). Combination with topical therapy requires more space, technical and staff equipment, it is laborious, takes more time, and generally the costs are higher. On the other hand, combination therapy may reduce the cumulative NBUVB dose and the potential carcinogenic risk and should not be dismissed without further studies (1,20).

COMBINATIONS WITH TOPICAL DRUGS

Historically, Goeckermann introduced a combination of BBUVB with coal tar in 1925 and later on Ingram with anthralin (dithranol). NBUVB can be combined with both, including all current topicals (1,4,6,29). The most positive references are about dithranol for inpatient and calcipotriol for outpatient settings (4,10,29). Combination with calcipotriol is the most evidence based one, even in the recent German and American guidelines from 2011 (2,3).

A modified Goeckerman method with NBUVB is based on photosensitive and antimetabolic properties of coal tar, however, tar smells, stains and has irritative and carcinogenic properties. Dithranol with NBUVB has no photosensitivity potential and has a higher efficacy than tar. However, it bears a risk of irritation, so that not all patients tolerate it. There is another possible combination of NBUVB, namely with ichthyol. It is a sulfonated shale oil (ammonium bitumensulfonate) with anti-inflammatory, antiseptic and antipruritic properties. It was originally used for treating wounds and later for treating some dermatoses, especially eczema and rosacea. Ichthyol has been proved not only by historical experience, but also by growing evidence based studies (45). The advantage of ichthyol over tar, dithranol and even calcipotriol is almost no irritative potential and no phototoxic or carcinogenic potential. Ichthyol also has antiproliferative and UVB erythema reducing effects that might play a role in psoriasis treatment (46). Furthermore, it can be easily washed off with water and has an advantageous price. Ichthyol still represents a valuable topical (good benefit/risk/cost profile) because, except for corticosteroids and topical immunomodulators, there are no other anti-inflammatory topicals in dermatology available. In the Czech Republic, some centers also use it for treating psoriasis. I have been using ichthyol in combination with NBUVB for many years and conducted a study in severe psoriasis patients, where 100% short contact ichthyol and NBUVB were used. The results confirmed very good efficacy (after 20 sessions: mean reduction in PASI = 72%, mean improvement in DLQI=53%), tolerability, safety and acceptance. It is suitable especially for psoriasis patients with irritable or potentially irritable terrain,

e.g., guttate, seborrheic or unstable psoriasis, in children and in all cases where dithranol or tar are not tolerated or cannot be used (37).

Treatment with topical corticosteroids during phototherapy is not a true combination therapy, but a concomitant therapy in the beginning of phototherapy. There is a trend not to use them during phototherapy ("corticosteroid holidays"), but it does not mean they are prohibited (2,3). In practice, they should be slowly tapered and ceased according to the onset of clinical response to phototherapy (29).

There are considerable differences in using emollients during phototherapy. According to variations in UV transmission and UV blocking potential in some of them, it is advisable to use them after rather than before phototherapy session (47). For better transmission, a short warm water shower (48) or the application of mineral oil can be used before treatment (8,10).

COMBINATIONS WITH BATHS

In Germany, balneophototherapy is quite popular, mainly with salt baths (2,4,20) in asynchronous or synchronous way (49) with NBUVB, SUP or BBUVB. Some studies documented higher efficacy than phototherapy alone (49,50), but the cumulative dose was not reduced, there is no standardization in salt concentration and mineral content, and particularly the cost-effectiveness has not been advantageous so far (48,50).

COMBINATIONS WITH SYSTEMIC DRUGS

Combination of NBUVB with systemic drugs is represented mainly by retinoids, e.g., acitretin (reNBUVB, rePUVA), because it has no immunosuppressive properties (2,3,4,6,8,29,51). This combination accelerates the onset of clinical response, enables reduction of acitretin dose (25-10 mg/day) and moderately also the number of sessions or cumulative dose, by 20% on an average. It is advisable to start acitretin one or two weeks before phototherapy, the dose should be increased cautiously because of epidermal thinning caused by acitretin, usually by 20%-30% (3,14). Combination with retinoids is safe, effective and may even help reduce cancer risk (4). Other antipsoriatic drugs such as methotrexate, biologics, e.g., etanercept, do not represent a true combination to increase the efficacy of phototherapy. Phototherapy is here a temporary adjunctive method for increasing the efficacy of these systemic drugs in case of clinical response loss or flare. Of course, in such combinations the cumulative dose of UVB is significantly lower. They are used anecdotally, and there is a long-term safety concern

(3,6,10,52,53), especially in smokers and obese patients, who are already at a higher risk (52). There are increasing references about the use of methotrexate in a sequential way, e.g., starting three weeks before phototherapy in a dosage of 15 mg/week and leading to significantly shorter time to clearance (3,29,54). Concomitant combination with cyclosporin A is strictly contraindicated in PUVA (2-7), in NBUVB it is not recommended and can only be used exceptionally and very cautiously as short-term course on resistant plaques (5,29).

CONCLUSIONS

Even in the 21st century, phototherapy represents an important therapeutic modality for psoriasis and other dermatoses due to its good efficacy, safety, patient compliance profile and cost/benefit ratio. Even in the era of biologics, phototherapy remains an important therapeutic tool that cannot be replaced by any other current systemic therapy. Although not as dynamic as in systemic drugs, research to improve the efficacy and safety of phototherapy is going on.

References

1. Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:73-80.
2. Schlaeger M, Boehnecke WH, Weberschock T. Phototherapie. In: Nast A, Boehnecke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al., editors. S-3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011. AWMF On line; Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. AWMF Nr. 013/001.
3. Menter A, Korman NJ, Craig AE, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011; ahead of print, pp.1-40.
4. Krutman J, Hoenigsman H, Elmets CA. Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods. 2nd ed. Berlin-Heidelberg: Springer; 2009. p 448.
5. Holzle E, Honigsman H, Rocken M, Ghoreschi K, Lehmann P. Empfehlungen zur Phototherapie und Photochemotherapie. *JDDG* 2003;12:985-1000.
6. Honigsman H, Fergusson J. Phototherapy. In: European S3-Guidelines on systemic treatment of psoriasis. *J Eur Acad Derm Venereol* 2009;23(Suppl 2):50-7.
7. Honigsman H, Schwarz T. Ultraviolet therapy. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Boston: Elsevier Ltd.; 2008. pp. 2053-69.
8. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:114-35.
9. Duarte I, Bunese R, Kobata C. Phototherapy. *An Bras Dermatol* 2006;81:74-82.
10. Dogra S, De D. Narrowband UVB in the treatment of psoriasis: the journey so far. *UDVL* 2010;76:652-61.
11. Schwartz T. Photoimmunology. In: Rook's Textbook of dermatology. 7th ed. London: Blackwell Science Ltd.; 2007. pp. 10.29-10.37.
12. Weichenthal M, Schwarz T. Phototherapy: How does it work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:260-6.
13. Maverakis E, Miyamura Y, Bowen MP, Correa G, Ono Y, Goodarzi H. Light, including ultraviolet. *J Autoimmun* 2010;34:247-57.
14. Sage RJ, Lim HW. UVB based therapy and vitamin D. *Dermatol Ther* 2010;23:72-81.
15. Johnson-Huang LM, Suárez-Farinas M, Sullivan-Whalen, Gilleaudeau P, Krueger JG, Lowes MA. Effective NBUVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriatic plaques. *J Invest Dermatol* 2010;130:2654-63.
16. Ionescu MA, Lipozencic J. Could anti IL-12/23 therapy replace anti TNF biologics? *Acta Dermatovenereol Croat* 2009;17:166-9.
17. Loser K, Mehling A, Loeser S, Apelt J, Kuhn A, Grabbe S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory T-cell number via activation of dendritic cells. *Nat Med* 2006;12:372-9.
18. Akiyama T, Shimo Y, Quin J. RANKL signalling regulates the development of the immune system and immune tolerance. *Inflamm Regen* 2009;4:258-62.
19. Benáková N, Ettlér K. Fototerapie v České republice. *Cesk Dermatol* 2010;85:139-47.
20. Ibbotson SH, Bilsland G, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, et al. An update and guidance on narrowband UVB phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151:283-97.
21. Zamberk P, Velasquez D, Campos M, Hernanz JM, Lázaro P. Pediatric psoriasis – narrowband UVB treatment. *J Eur Acad Derm Venereol* 2010;24:415-9.
22. Miller DW, Feldman SR. Cost-effectiveness of moderate to severe psoriasis treatment. *Exp Opin Pharmacother* 2006;7:157-62.

23. Nolan BV, Brad A, Yentzer BA, Feldman SR. A review of home phototherapy for psoriasis. *Dermatology Online Journal* 2010;16:1.
24. Rajpara AN, O'Neil JL, Nolan BV, Brad A, Yentzer BA, Feldman SR. A review of home phototherapy for psoriasis. *Dermatology Online Journal* 2010;16:2.
25. Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol* 2005;44:355-60.
26. Narayanan DI, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol* 2010;49:978-86.
27. Diffey BL. Factors affecting the choice of a ceiling of the number of exposures with TL01 ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2003;149:428-30.
28. Lipper GM. Addicted to tanning? *Arch Dermatol* 2010;246:412-7.
29. Zanolli M. Phototherapy arsenal in treatment of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004;22:397-406.
30. Inzinger M, Heschl B, Weger W, Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, et al. Efficacy of PUVA therapy versus biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol* 2011, May 12, ahead of print.
31. Ryan C, Bowcock A, Menter A. Use of pharmacogenomics in psoriasis. *Clin Invest* 2011;3:399-411.
32. Ryan C, Renfro L, Collins P, Kirby, B, Rogers S. Clinical and genetic predictors of response to narrow-band UVB for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2010;163:1056-63.
33. Dawe RS. Comparing NBUVB treatments for psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;161:1212-6.
34. Zanolli MD, Feldman SR, Clark AR, Fleischer AB. Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. New York: Parthenon Publishing; 1999. p. 158.
35. Dawe RS, Cameron HM, Yule S, Ibbotson SH, Moseley HH, Ferguson J. A randomized comparison of methods of selecting narrowband UV-B starting dose to treat chronic psoriasis. *Arch Dermatol* 2011;147:168-74.
36. Halasz CLG. Narrowband UVB phototherapy for psoriasis: results with fixed increments by skin type (as opposed to percentage increments). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:81-4.
37. Benáková N. Short contact ichthyol and narrow band UVB: an old-new combination therapy. *J Eur Acad Derm Venereol* 2007;21(Suppl 1):46.
38. 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;132:1351-6.
39. Wainwright NJ, Dawe RS, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for psoriasis: which incremental regimen? *Br J Dermatol* 1998;139:410-4.
40. Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? *Br J Dermatol* 1998;138:833-9.
41. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized observer-blinded trial of twice vs. three times weekly NBUVB phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;147:973-8.
42. Köllner 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;152:750-4.
43. 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;76:666-70.
44. Scheinfeld N, Deleo V. A review of studies that have utilized different combinations of psoralen and UVB phototherapy and UVA phototherapy. *Dermatology On Line Journal* 2010;9(5):7-13.
45. Korting HC, Schollmann C, Cholcha W, Wolff L. Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial. *J Eur Acad Derm Venereol* 2010;24:1176-82.
46. Warnecke J, Wendt A. Antiinflammatory action of pale sulfonated shale oil in UVB erythema test. *Inflamm Res* 1998;47:75-8.
47. Otman SGH, Edwards C, Pearse AD, Gambles BJ, Anstey AV. Modulation of UV transmission by emollients: relevance to NBUVB phototherapy and PUVA photochemotherapy. *Br J Dermatol* 2006;154:963-8.
48. Gambichler T. Balneophototherapy for psoriasis saltwater baths and UVB irradiation revisited. *Arch Dermatol* 2007;143:647-8.
49. Klein A, Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Einsel-Kraemer H, Heinlin J, et al. A randomized clinical trial in psoriasis synchronous balneophototherapy with bathing in Dead Sea solution plus NBUVB (Tomesa) versus NBUVB alone. *J Eur Acad Derm Venereol* 2011;25:570-8.

50. Schiener R, Brockow T, Franke A, Salzer B, Peter RU, Resch KL. Bath PUVA and saltwater baths followed by UVB phototherapy as treatment for psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143:586-96.
51. Iest J, Boer J. Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin and UVB alone. *Br J Dermatol* 1989;120:665-70.
52. Naldi L. Malignancy concern with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cy-

closporin and biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:88-92.

53. Di Lernia V, Albertini G. Is anti TNF therapy combined with UVB phototherapy safe? *Br J Dermatol* 2010;162:1147-8.
54. Asawanonda P, Natteetongrungsak Y. Methotrexate plus NBUVB phototherapy versus NBUVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1013-8.

Acute Generalized Exanthematous Pustulosis in a Patient after Stem Cell Transplantation

Petra Cetkovská and Nina Benáková

Background: A severe generalized pustular eruption occurred several months after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma in a patient being treated with antibiotics for respiratory infection. Neither he nor his donor had a history of psoriasis.

Methods: The patient was treated with drug withdrawal and administration of cyclosporine and methylprednisolone without improvement; later, acitretin and methylprednisolone were used successfully. The eruption slowly subsided, and therapy was discontinued. Four months later, the patient experienced a recurrent severe pustular eruption associated with fever and leukocytosis, and the same treatment was used successfully again.

Results and Conclusion: The patient has not experienced relapses in the ensuing 3 years. Acute generalized exanthematous pustulosis is a rare cutaneous adverse reaction triggered most commonly by drugs with a tendency to resolve spontaneously. The surprisingly prolonged, refractory, and relapsing course of the eruption in our patient might be due to the immune alteration and the polypharmacologic therapy after stem cell transplantation.

Antécédents: Une éruption pustulaire généralisée aiguë s'est produite chez un patient traité aux antibiotiques contre une infection respiratoire, plusieurs mois après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour myélome multiple. Ni le patient ni le donneur n'ont des antécédents de psoriasis.

Méthodes: Le traitement actuel du patient a été interrompu et on lui a administré de la cyclosporine et de la méthylprednisolone sans remarquer d'améliorations. Un traitement à l'acitrétine et à la méthylprednisolone, commencé par la suite, a été efficace. L'éruption s'est lentement calmée et le traitement a été interrompu. Quatre mois plus tard, le patient a eu une récurrence de l'éruption pustulaire aiguë, associée à de la fièvre et à une leucocytose. Le même traitement a été administré de nouveau avec succès.

Résultats et conclusion: Aucune récurrence n'est survenue dans les 3 années suivantes. La pustulose exanthématique généralisée aiguë est une réaction cutanée adverse rare, déclenchée le plus souvent par les médicaments et tend à se résorber spontanément. Chez notre patient, le cours inusité de l'éruption—prolongée, réfractaire, et récurrente—peut être attribuable à une modification immunitaire à la suite de la pharmacothérapie suivant la transplantation des cellules souches.

ACU TE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS (AGEP) is a rare cutaneous adverse reaction triggered most commonly by drug administration with a tendency to resolve spontaneously after drug withdrawal. Acute onset of widespread, small, nonfollicular pustules, erythema, and edema with relevant histo-

pathologic changes is characteristic for AGEP. The skin eruption is accompanied by fever and leukocytosis.

We describe a patient who, after allogeneic stem cell transplantation and antibiotic administration, experienced a severe refractory AGEP that subsided only after treatment with systemic retinoids and corticosteroids.

Case Report

A 46-year-old man was treated with chemotherapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in 2004 and, after failure of this treatment, with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in May 2005 (after myeloablative conditioning with fludarabine and melphalan). Four months later, oral amoxicillin was administered for respiratory infection. After 3 days, the patient developed a pruritic rash in the intertriginous areas,

From the Department of Dermatovenereology, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, and Department of Dermatovenereology, Faculty of Medicine, Charles University Pilsen, Czech Republic.

Presented at the 5th European Academy of Dermatology and Venereology Spring Symposium, Istanbul, Turkey, 2008.

Address reprint requests to: Petra Cetkovská, MD, PhD, Department of Dermatovenereology, University Hospital, Dr. E. Beneše 13, 305 99 Pilsen, Czech Republic; e-mail: cetkovska@fnplzen.cz.

DOI 10.2310/7750.2010.09045

© 2010 Canadian Dermatology Association

DECKER



which spread to other skin areas. Unfortunately, he was treated only by the hematologist with antihistamines (cetirizine), other parenteral antibiotics (ceftazidime, amikacin), and topical sulfacetamidum natrium in ophthalmic drops. The usual prophylactic posttransplant therapy (cyclosporine, methylprednisolone, cefuroxime, acyclovir, fluconazole, omeprazole, allopurinol, and biphosphonate) was restarted by the hematologist again. One month later, in November 2005, he presented for the first time to the dermatologist with a high fever and a severe widespread edematous eruption with tiny superficial pustules and yellow crusts over the trunk, face, arms, and legs accentuated in the folds (Figure 1). The mucous membranes were spared. Onycholysis had previously developed in response to myeloablative conditioning regimens.

He and his family, as well as his stem cell donor, had no history of psoriasis. There was no contact with mercury or spider bites. Biopsy revealed a subcorneal pustule and papillary edema with neutrophilic infiltrate and some eosinophils in the dermis (Figure 2). Bacteriologic and mycologic cultures from skin swabs, blood, and urine were negative, as well as common virology screening, including

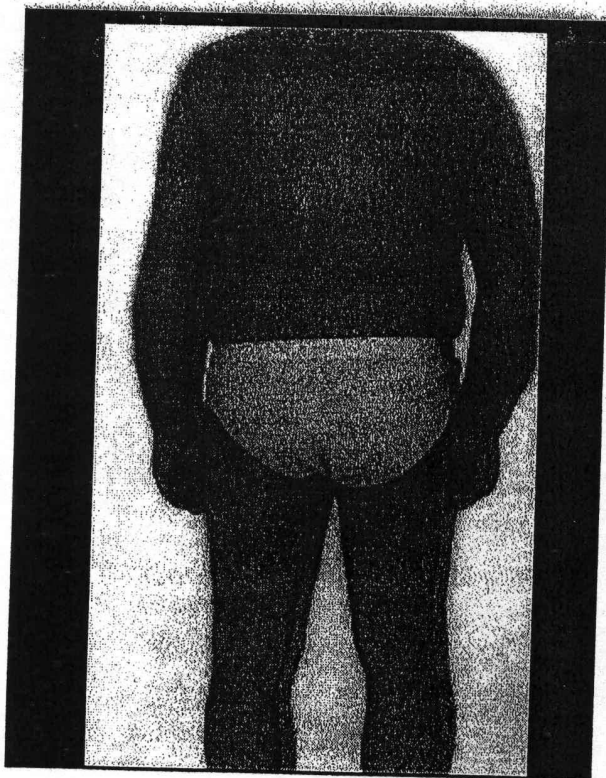


Figure 1. Erythematous eruption with desquamation over the trunk.

cytomegalovirus. Laboratory examination showed an elevated white blood cell count of $14.9 \times 10^9/L$ (normal range $4-10 \times 10^9/L$) and C-reactive protein of 133 mg/L (normal range 1-10 mg/L), as well as mild elevation of aminotransferases. Other biochemical and hematologic parameters were within the normal range.

A diagnosis of AGEP was considered. The patient was hospitalized. All drugs were withdrawn (except cyclosporine 200 mg every other day), and he was treated with methylprednisolone 1 mg/kg/d. After 10 days without improvement, the previous posttransplant prophylactic therapy with ciprofloxacin instead of cefuroxime was reinstated by hematologists.

Three weeks later, because of the prolonged course of the cutaneous reaction, treatment with methylprednisolone 32 mg/d in combination with acitretin 25 mg/d, topical treatment with corticosteroid creams, and withdrawal of all previous drugs were initiated by our staff. The eruption subsided very slowly within several weeks and was followed by a superficial desquamation.

In August 2006, a severe pustular eruption associated with fever, leukocytosis, and elevation of C-reactive protein recurred. Except for tobramycin ophthalmic drops prescribed by an ophthalmologist a week previously, artificial tears, and systemic biphosphonate, the patient was taking no other medications. Treatment with acitretin 25 mg/d and methylprednisolone 48 mg daily was commenced, and tobramycin was withdrawn. The eruption finally subsided after 4 months of therapy (Figure 3). The patient has not experienced a relapse in the subsequent 3 years.

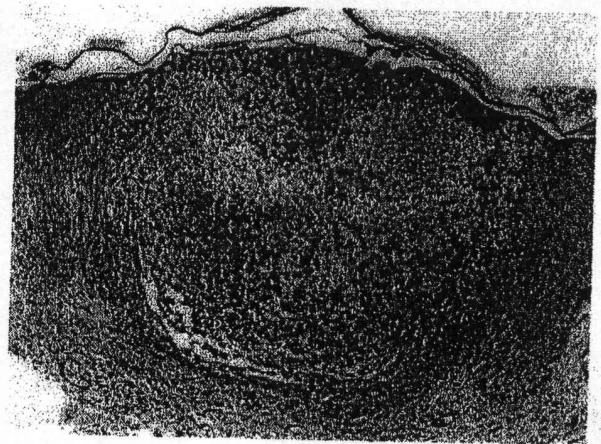


Figure 2. Histopathology shows a subcorneal pustule (hematoxylin-eosin stain; $\times 80$ original magnification).

Drug exposition and course

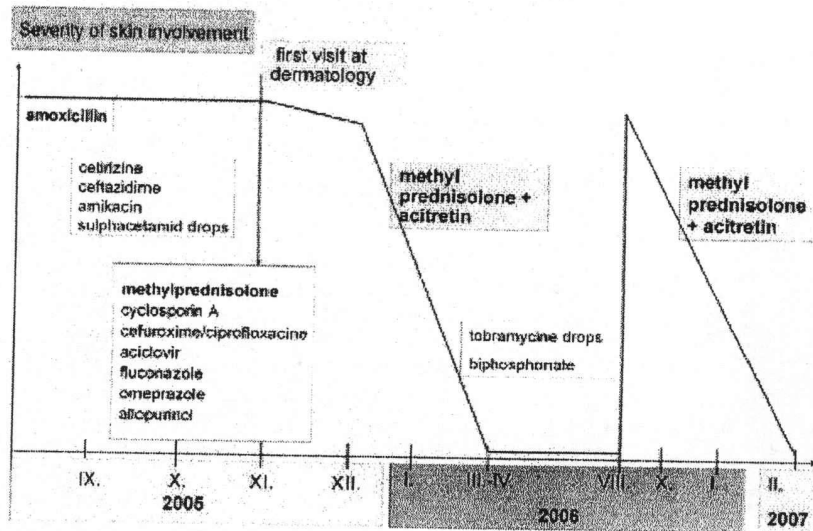


Figure 3. Drug exposition and course.

Discussion

AGEP is a rare drug hypersensitivity reaction, with antibiotics (aminopenicillins and macrolides) being the most frequent causative agents.¹⁻³ Additional cases have been described in association with other medications, such as calcium channel blockers, antimalarials, and antifungals.⁴ In sporadic cases, additional triggers, such as acute viral infections, spider bites, or hypersensitivity to mercury, have been reported.⁵⁻⁷ AGEP has a very characteristic course, with rapid development of lesions and prompt resolution. Therapy involves discontinuation of the suspicious drug and, eventually, administration of systemic corticosteroids.

AGEP is considered to be an immune reaction, with specific T cells producing high amounts of neutrophil-attracting cytokines, such as interleukin (IL)-8.² As this reaction substantially differs in an immunologic and clinical way from the classic delayed hypersensitivity reaction, some authors subclassify it as type IV d reaction.⁸ What is priming the drug-specific T cells and keratinocytes to produce preferentially IL-8 is still not known. There could be a genetic predisposition; abnormalities or similarities in antigen (drug) binding and recognition, or presentation. Also, the factors of innate immunity (cytokines of dendritic cells inducing T-helper 17 subtype with production of IL-17 and IL-22 and induction of IL-8, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and other proinflammatory cytokines in keratinocytes) can

play a role in shifting the reaction to the neutrophilic type. Also, depletion of the inhibitor of IL-1 (hereditary or experimental) is known to increase IL-8, IL-17, and tumor necrosis factor α under the clinical picture of pustulosis.⁹ The pathogenesis seems to have a complex character and resembles somewhat the reactions seen in pustular psoriasis and Behçet disease.¹⁰ More triggering factors are probably needed for eliciting this type of reaction. The drug (or combination of drugs) and cytokine imbalance (owing to the infection or cytokine storm after HSCT) seems to be the critical constellation for a genetically predisposed immune system to develop AGEP, as in our case. Amoxicillin was the most probable trigger of this reaction in the first episode. For confirmation of AGEP, some authors recommend patch tests with the suspicious drug. The role of patch testing is limited because a negative result may be a false negative, not a true negative. Patch testing was not conducted in our patient as the antirejection treatment program would preclude a positive result.

We cannot exclude that a topical antibiotic might be one of the causative agents in the second episode. The relapse of AGEP without any detectable drug raises further questions: the drug may not be a causative agent but a triggering factor for manifestation of latent disposition to a neutrophilic type of immune reaction; thus, the course can be prolonged and/or relapsing. More research is needed to clarify the pathogenesis.

There is strong evidence that AGEF is different from psoriasis, although it is very difficult to distinguish AGEF from pustular psoriasis.¹¹ The differences between pustular psoriasis and AGEF are the acuteness of the presentation and the drug history. In our patient, a family and personal history of psoriasis, as well as a history of psoriasis in his stem cell donor, were negative. Our patient was diagnosed as having a drug-induced AGEF because of the short interval between antibiotic administration and the onset of the skin eruption, the clinical appearance of pustular eruption starting in the intertriginous areas with fever and leukocytosis, and the characteristic histopathologic changes. Using the AGEF validation score of the EuroSCAR study group, our case scored 8 points¹ (interpretation: 8–12 = definite, 5–7 = probable, 1–4 = possible AGEF). The only exception from the criteria was the absence of a spontaneous resolution as the course was prolonged, relapsing, and refractory to the treatment. The prolonged course of AGEF and successful treatment with cyclosporine have also recently been described.¹² In our case, the combination of systemic corticosteroids and cyclosporine was not effective.

Acitretin and methylprednisolone were successfully used in both episodes of the disease. Acitretin was empirically used as systemic retinoids have been shown to be effective in pustular psoriasis and other pustular dermatoses, as well as in patients with chronic graft-versus-host disease resulting from allogeneic HSCT.

We suppose that the prolonged course of the reaction might be due to prolonged immune reconstitution after transplantation and because of following polypharmacologic therapy at a hematologic department instead of cessation of the antibiotic administration. These facts could also influence the failure of the first systemic treatment with corticosteroids and cyclosporine. The early diagnosis of AGEF is important to reduce the administration of other expensive and risky antibiotics. Optimal collaboration between the dermatologist and the hematologist is necessary for adherence to standard therapy regimens in such a severe adverse cutaneous reaction in a hematologic patient.

To our knowledge, there have been no previous reports of a severe AGEF in a patient after HSCT.

Acknowledgments

We thank Professors Roy S. Rogers and Alexis Sidoroff for helpful discussions.

Financial disclosure of authors: Supported by grant MSM 0021620819 from the Ministry of Education, Czech Republic.

Financial disclosure of reviewers: None reported.

References

- Sidoroff A, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113–9.
- Guevara-Gutierrez E, Uribe-Jimenez E, Diaz-Canchola M, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of 12 cases and literature review. *Int J Dermatol* 2009;48:253–8.
- Sulewski RJ, Blyumin M, Kerdel FA. Acute generalized exanthematous pustulosis due to clindamycin. *Dermatol Online J* 2008;14(7):14.
- Beltraminelli HS, Lerch M, Arnold A, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2005;152:780–3.
- Davidovici BB, Dyachenko P, Cagnano E, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis following a spider bite: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:525–9.
- Brouar MC, Prins C, Mach-Pascual S, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with STI571 in a patient with chronic myeloid leukemia. *Dermatology* 2001;203:57–9.
- Ofuji S, Yamamoto O. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with a human parvovirus B19 infection. *J Dermatol* 2007;34:121–3.
- Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2007;37:989–99.
- Aksentjevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An auto-inflammatory disease with deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426–37.
- Keller M, Spanou Z, Schaerli P, et al. T cell-regulated neutrophilic inflammation in autoinflammatory diseases. *J Immunol* 2005;175:7678–86.
- Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157:989–96.
- Di Lernia V, Grenzi L, Guareschi E, Ricci C. Rapid clearing of acute generalized exanthematous pustulosis after administration of ciclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2009. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03480.x.

Léčba palmoplantární pustulózy acitretinem a 8-MOP místně + UV-A

Ettler K.¹, Benáková N.², Zímová V.³

¹Kožní klinika LF UK, Hradec Králové
vedoucí doc. MUDr. Marie Nožičková, CSc.

²Sanatorium pro psoriaticky a ekzematiky, Praha
vedoucí prof. MUDr. František Novotný, DrSc.

³ROCHE s.r.o., Praha

Summary

Acitretin Therapy of Palmoplantar Pustulosis Combined with UV-A and 8-MOP Topically

Ten patients with palmoplantar pustulosis have been enrolled into six-months lasting study (1996 - 1997). Patients have been treated by acitretin within the first 3 months, next 3 months they have been followed-up. In the last 2 weeks of acitretin administration topical applied photochemotherapy PUVA has started and lasted for 1 up to 2 months. The response to therapy has been assessed by three-grades subjective scale and by PASI score.

Acitretin therapy showed marked improvement of clinical condition (more than 87 % PASI). However relaps in 2 weeks has appeared in many patients after acitretin therapy had been stopped despite of PUVA therapy.

Key words: palmoplantar pustulosis - PUVA - acitretin

Klíčová slova: palmoplantární pustulóza - PUVA - acitretin

ÚVOD

Palmoplantární pustulóza je typem lokalizované pustulózní psoriázy. Léčba tohoto onemocnění je většinou velmi svízelná.

Cílem naší studie bylo ověření účinnosti a bezpečnosti systémové léčby retinoidy (acitretinem) u palmoplantární pustulózy. Dalším úkolem bylo využití místní PUVA léčby k prodloužení remise navozené tříměsíční léčbou acitretinem.

MATERIÁL A METODIKA

Skupina nemocných: Do studie, která probíhala v letech 1996 - 1997, bylo zařazeno 10 osob s histologicky ověřenou palmoplantární pustulózou - 4 muži a 6 žen ve věkovém rozmezí 31 - 64 let (v průměru 48 let).

Do studie nemohli být zařazeni nemocní s celkovou léčbou (v předchozích 3 měsících) metotrexátem, cyk-

losporinem, kortikoidy a sulfonamidy, těhotné a ženy v laktaci, dále nemocní se závažnou hepatopatií, nefropatií, diabetem, s výraznými abnormitami v biochemických parametrech, se známou alergií na vitamin A a jeho deriváty a s fotosenzitivitou. Pro zařazení bylo požadováno věkové rozmezí 18 - 70 let a hmotností interval 55 - 85 kg.

Léčba acitretinem. Nemocní byli léčeni acitretinem (NEOTIGASON^R cps.) v počáteční dávce 50 mg/den po dobu 3 měsíců. V závislosti na příznivé léčebné odpovědi mohla být dávka po 2 - 4 týdnech snížena na 25 mg/den (v opačném případě a při dobré snášenlivosti léku mohla být dávka zvýšena až na 75 mg/den). Denní dávka byla rozdělena do dvou jednotlivých dávek, kapsle měly být užívány po jídle (a zapíjeny mlékem pro lepší biologickou dostupnost). Další 3 měsíce (již bez léčby acitretinem) byli nemocní sledováni.

Odpověď na léčbu byla hodnocena třístupňovou subjektivní stupnicí (zlepšen, beze změny, zhoršen) a pomocí PASI (3) skóre. Toto hodnocení bylo u každého pacienta provedeno před zahájením studie a po 12 týdnech léčby (tzn. při skončení léčby acitretinem).

Také byly v průběhu studie zaznamenávány vedlejší účinky léčby acitretinem (klinické a laboratorně prokázané).

Místní PUVA. V posledních 2 týdnech podávání acitretinu byla zahájena fotochemoterapie PUVA a trvala 1 až 2 měsíce s cílem prolongovat remisi, které bylo dosaženo léčbou acitretinem.

8-metoxypsoralen v 0,15% roztoku (OXSORALLEN^R sol.) byl aplikován místně na dlaně a chodidla a 30 - 60 min poté byla tato místa ozářena UV-A zářením (PUVA 180 a 200, Waldmann).

Každý léčený nemocný byl ozařován třikrát týdně, počáteční dávka 0,5 J/cm² se zvyšovala každé třetí sezení o 0,5 J/cm² až do 6 J/cm². Během fotochemoterapie bylo dovoleno použít mezi léčebnými ozářenými pouze lokální emolienca.

VÝSLEDKY

U jednoho nemocného došlo po 14 dnech léčby acitretinem k výsevu silně svědicího drobnopapulózního exantému na trupu a končetinách. Při zvýšení dávky acitretinu došlo navíc k otokům víček a ztíženému dýchání. Po předčasném ukončení podávání acitretinu se stav upravil. Nemocný byl tedy pro zjevnou nesnášenlivost acitretinu ze studie vyřazen.

Léčba acitretinem výrazně zlepšila klinický stav u většiny zbývajících nemocných (v průměru o více než 87 % PASI) (tab. 1).

Tab. 1. Hodnocení léčby acitretinem u palmoplantární pustulózy pomocí PASI (hodnoceno 9 nemocných)

	Prům. PASI	Zlepšeno
Před léčbou	10,32	87,1 %
Po léčbě	1,33	

Také subjektivní hodnocení úspěšnosti léčby acitretinem vykazovalo podobné výsledky (tab. 2).

Tab. 2. Subjektivní hodnocení léčby palmoplantární pustulózy acitretinem

Subjektivní hodnocení	n	(%)
Zlepšeno	8	(89 %)
Nezměněno	1	(11 %)
Zhoršeno	0	

Kožní nežádoucí účinky léčby acitretinem byly přítomny u všech 9 léčených, obzvláště cheilitida a suchost sliznice nosu a úst. Také hyperlipidémie byla velmi častá (tab. 3).

Tab. 3. Nežádoucí účinky léčby acitretinem (hodnoceno u 9 nemocných)

Vedlejší účinek	Výskyt	
	n	(%)
<i>Kožní</i>		
Cheilitida	9	(100 %)
Suchost sliznic	9	(100 %)
Suchost kůže	6	(67 %)
Olupování kůže	5	(56 %)
Výpad vlasů	3	(33 %)
Svědění	3	(33 %)
Exantém	1	(11 %)
<i>Jiné</i>		
Únava	5	(56 %)
Artralgie	4	(44 %)
Bolest hlavy	3	(33 %)
<i>Laboratorní</i>		
Hypercholesterolémie	9	(100 %)
Hypertriacylglycerolémie	7	(78 %)

Do 2 týdnů po skončení léčby acitretinem se u všech nemocných projevilo podstatné zhoršení kožního nálezu, a to bez ohledu na probíhající PUVA léčbu. Místní PUVA nebyla schopna uchránit nemocné před návratem onemocnění. U 2 nemocných dokonce bezprostředně po zahájení PUVA léčby došlo k výsevu nových pustulí. Po přerušení PUVA léčby se stav upravil.

DISKUSE

První část naší studie potvrdila účinnost léčby acitretinem u palmoplantární pustulózy. To je v souladu s všeobecnou zkušeností (4). Avšak výskyt vedlejších účinků léčby acitretinem se jeví poněkud vysoký, a proto je vhodné hledat bezpečnější typ léčby, nebo se snažit o snížení dávky acitretinu, např. kombinací s jinými léčebnými postupy.

Retinoidy a PUVA (10) jsou velmi účinné léčebné metody, ale mohou se objevit některé problémy v souvislosti se systémovým podáním 8-metoxypsoralenu (8-MOP) (1, 6, 7, 8). Zvolili jsme místní PUVA léčbu pro její vysokou účinnost (2, 5) a bezpečnost při lokální aplikaci 8-MOP (9). Bohužel však v našem souboru nebyla efektivita místní PUVA léčby tak vysoká, aby udržela remisi navozenou acitretinem.

LITERATURA

1. **Beitner, H.:** Clinical and experimental aspects of long-wave ultraviolet (UVA) irradiation of human skin. Acta Dermatovenerol. (Stock.) 66, 1986, Suppl. 123, s. 1-56.
2. **Davis, M. D. P., McEvoy, M. T., El-Azhary, E. A.:** Topical psoralen-ultraviolet. A therapy for palmoplantar dermatoses: experience with 35 consecutive patients. Mayo Clin. Proc. 1998, 73, s. 407-411.

3. Fredriksson, T., Petterson, U.: Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 157, 1978, s. 238-244.
4. Fritsch, P. O.: Retinoids in psoriasis and disorders of keratinization. *J. Amer. Acad. Derm.* 27, 1992, s. 8-14.
5. Layton, A. M., Sheehan-Dare, R., Cunliffe, W. J.: A double-blind, placebo-controlled trial of topical PUVA in persistent palmoplantar pustulosis. *Brit. J. Derm.* 124, 1991, s. 238-244.
6. Maier, H., Schemper, M., Ortel, B., Binder, M., Tanew, A., Hönigsmann, H.: Skin tumors in photochemotherapy for psoriasis: a single-center follow-up of 496 patients. *Dermatology* 193, 1996, s. 185-191.
7. Matsui, M. S. et al.: Longwave ultraviolet radiation and promotion of skin cancer. *Cancer Cells* 3, 1991, s. 8.
8. Morison, W. L., Baughman, R. D., Day, R. M. et al.: Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch. Derm.* 134, 1998, s. 595-598.
9. Pham, C. T., Koo, J. Y.: Plasma levels of 8-methoxypsoralen after topical paint PUVA. *J. Amer. Acad. Derm.* 28, 1993, s. 460-466.
10. Tanew, A., Guggenbichler, A., Hönigsmann, H., Geiger, J. M., Fritsch, P.: Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J. Amer. Acad. Derm.* 25, 1991, s. 682-684.

Došlo do redakce: 17. 9. 1998

*MUDr. Karel Ettler, CSc.
Kožní klinika FN
Pospíšilova 365
500 05 Hradec Králové*



ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ KONGRESOVÉ CENTRUM

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně má mnoholetou úspěšnou tradici v pořádání domácích i mezinárodních kongresů, sympozií, konferencí a dalších odborných setkání. Tým pracovníků kongresového centra spolupracuje při své činnosti se všemi odděleními sekretariátu ČLS JEP v Lékařském domě, udržuje přímý kontakt s odbornými společnostmi a spolky lékařů a využívá rozsáhlých kontaktů se zahraničními odborníky. To umožňuje poskytovat profesionální služby na vysoké úrovni za mimořádně výhodných finančních podmínek pro organizátory akcí.

Kongresové centrum ČLS JEP nabízí a zajišťuje:

- Komplexní organizaci kongresů, sympozií a konferencí včetně zajištění vhodných prostor
- Propagaci akcí v tuzemských a zahraničních odborných časopisech a jiném tisku s využitím bohaté databáze
- Vedení účetní agendy akcí
- Grafické návrhy i tisk kongresových materiálů
- Audiovizuální a tlumočnické služby
- Organizaci zajímavých kulturních a společenských programů pro účastníky akcí i doprovodné osoby
- Vhodné, cenově rozmanité ubytování pro účastníky akcí
- Organizaci doprovodných výstav našich i zahraničních firem

Bližší informace rádi poskytneme telefonicky i osobně. Jsme připraveni být vaším spolehlivým partnerem při organizaci vašich odborných akcí.

Kontakt:

KONGRESOVÉ CENTRUM ČLS JEP
Sokolská 31, 120 26 Praha 2
Tel.: 02/297271, 296889
Fax: 02/294610
E-mail: senderova@cls.cz
<http://congress.cls.cz>

Synchronní balneofototerapie přístrojem TOMESA – dvouleté zkušenosti v ambulantním provozu

F. Novotný, N. Benáková

Léčebné centrum pro psoriatiku a ekzematiky Praha
vedoucí lékař prof. MUDr. F. Novotný, DrSc.

ÚVOD

Fototerapie je léčebná metoda využívající účinků UV záření a je nedílnou součástí dermatologické léčby. Terapeuticky se využívá zejména účinků antiproliferačních, cytotoxických a imunomodulačních; v některých případech i účinků vedoucích ke stimulaci melanogeneze (7, 8, 11, 13, 14, 18).

Fototerapie zaznamenává v poslední době velký rozmach, a to díky vývoji nových UV zářičů, které umožňují zavedení moderních fototerapeutických postupů se snížením nežádoucích účinků, které jsou u zářičů klasických.

Typickým představitelem klasických zářičů je horské slunce, které je již anachronismem a nedoporučuje se používat právě pro příměs škodlivého UVC spektra. Další zářiče – UVA, UVB, SUP, též UVA/UVB – jsou stále zlepšovány, takže je například možno přesněji monitorovat dávky. Nejnovější zařízení jsou komputerovaná tak, že každý pacient má svou chipovou kartu s navoleným protokolem a po vložení do přístroje se nastaví příslušné parametry ozáření. Na chipové kartě je též evidována kumulativní dávka, což vítají fotodermatologové, na druhé straně se registruje počet absolvovaných procedur, což zase vítají pojišťovny, neboť je to průkazný materiál pro výkaznictví. U lepších přístrojů bývá zabudována automatická regulace expozice podle intenzity, tj. při stárnutí lamp s průvodním snižováním intenzity přístroj automaticky zvyšuje expoziční čas. (V praxi jsou naopak varující případy zářičů, kde lampy nejsou měněny i po několik let, a proto emitují zcela neúčinné spektrum, o intenzitě ani nemluvě.)

Kromě celotělových zářičů kabinového nebo lehátkového typu je na trhu řada zářičů na léčbu lokalizovaných projevů: na pokožku křtice, zářiče na plošky a dlaně, ruční zářiče na inverzní projevy a těžko dostupné partie, na nehty atd.

Tzv. úzkopásmová, monochromatická UVB fototerapie (single band, narrow band, 311 nm UVB) před-

stavuje špičku v současné dermatologické fototerapii. Na všech zahraničních odborných forech je tato fototerapie uznávána jako mezinárodní standard. Je totiž prokázáno, že ze všech dosavadních UVB zářičů jsou úzkopásmové zářiče, zejména při léčbě psoriázy, nejúčinnější (4, 7, 8). Přitom jsou redukovány nežádoucí účinky klasického UVB spektra (tj. je minimalizována erytémogenost, což umožňuje aplikovat až 10krát vyšší dávky UVB) a i z hlediska bezpečnosti nejsou rizikovější než klasické zářiče. Srovnatelná je snad pouze metoda PUVA, která je však rizikovější z hlediska používání psoralenů, a to pro nežádoucí účinky jak akutní (UV dermatitida, keratitidy), tak dlouhodobé (předčasné stárnutí a atrofie kůže, vznik nemelanomových kožních neoplazií, katarakty, hepatální léze), a proto je pro zmíněné diagnózy upřednostňována právě úzkopásmová UVB fototerapie.

SYSTÉM TOMESA

Modifikací úzkopásmové UVB fototerapie je tzv. *synchronní balneofototerapie* přístrojem TOMESA, která představuje kombinaci současného (synchronního) léčebného působení úzkopásmové UVB fototerapie a balneoterapie s použitím speciálního solného roztoku (imituje složení soli Mrtvého moře) a reprezentuje nejmodernější, účinnou fyzikální metodu léčby dermatózy, zejména psoriázy a atopického ekzému.

Balneoterapie má výhodu v tom, že se opírá převážně o přírodní zdroje, které nemají vedlejší účinky ve srovnání s jinou zevní či vnitřní terapií. Koupelová léčba u řady dermatóz má velkou empirickou tradici (1, 3, 5, 9, 13, 16, 17, 20), ale teprve v poslední době opravňují nové farmakologické poznatky její racionální použití. Ačkoli koupele nemohou být hlavním lékem, mají v kombinaci s jinými léčebnými postupy značný podíl na výsledku léčby. Nelze opomenout ani reflexní působení na CNS a také jejich psychoterapeutický vliv.

Z hlediska mechanismu účinku zde díky UVB dominují zejména účinky imunomodulační, tj. snížení počtu a funkce Langerhansových buněk, zvýšení produkce protizánětlivého interleukinu 10 a též zvýšení syntézy vitamínu D₃ v kůži s jeho antiproliferačními, diferenciacními a imunomodulačními účinky (1, 6, 10, 18).

Solná koupel působí keratolyticky, eluuje některé mediátory zánětu a zvýšenou hydrataci potencuje účinky ultrafialového záření. Magnezium působí protizánětlivě inhibicí fosfolipázy A a 5-lipoxygenázy a následně dochází ke snížení hodnot LTB₄. Jako kofaktor adenylátcyklázy blokuje mitotickou aktivitu keratinocytů. Ačkoliv ionty magnezia potencují léčebné účinky UV paprsků, na druhé straně brání díky antiflogistickým účinkům vzniku solární dermatitidy. Natriumchlorid váže v pokožce vodu, hydratuje ji, ovlivňuje osmotický tlak v kůži, zlepšuje prokrvení, působí slabě keratolyticky, eluuje některé mediátory zánětu, např. leukocytární elastázu. Selen snižuje produkci interleukinů a stroncium produkci TNF- α . Brom působí sedativně. Kalcium má tišící, protizánětlivé účinky, podílí se na rovnováze minerálů v buňce (1, 3, 5, 6, 9, 10, 14-16, 19, 20).

Současná kombinace solné koupele a ultrafialového záření je mnohem účinnější nežli samotné ultrafialové záření a samotná koupel.

Historie

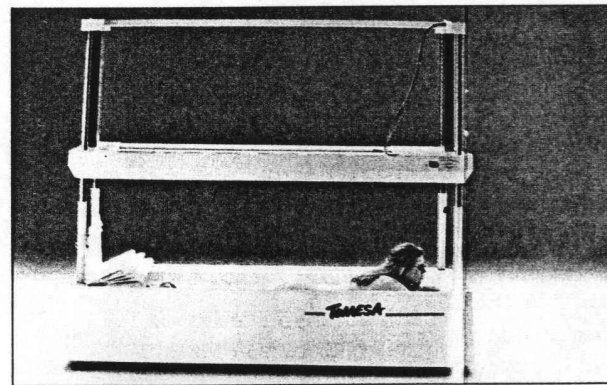
Kombinace solných koupelí a umělé fototerapie je známa několik desetiletí. Většinou byla prováděna asynchronně, tj. nejdříve pacient absolvoval koupel a pak ozáření ultrafialovými paprsky. Použití mořské soli a umělého ozařování je dlouho známé, např. v německých lázních Benthheim, kde se těží sůl, vzniklá z usazenin prehistorického moře, přímo na místě. Metoda se označuje TSFT (Thermasolefototherapie). V přirozených podmínkách se balneofototerapie provádí u Mrtvého moře, v Modré Laguně na Islandu atd. Iniciátorem napodobení léčby u Mrtvého moře, kde je největší koncentrace solí a i intenzivní a filtrované UV záření, byl K. Schneider, který analogické procedury zavedl v roce 1983 v hessenských lázních Bad Salzschlirf. Šlo již o první synchronní balneofototerapii, tedy současné použití solné koupele se světloléčbou. Pro mimořádné léčebné úspěchy se v roce 1992 původní penzion rozšířil na dva léčebné domy. Celé centrum dostalo název TOMESA-Fachklinik (1, 5, 9, 16, 20).

TOMESA je akronymem z Totes Meer Salz. Metoda Tomesa byla postupně úspěšně vyzkoušena na kožní klinice Charité v Berlíně, na Německé klinice pro diagnostiku ve Wiesbadenu a na kožní klinice Philipsovy univerzity v Marburgu. Dále se ujala v kožních ambulancích zařízeních po celém Německu. Například v Bavorsku používalo v roce 1995 metodu Tomesa 13 dermatologických ambulancí. Metoda byla dále zavedena v řadě lázní (např. Salza v Duryňsku, Trenčianské Teplice na Slovensku, aj.). V Sana-

toriu pro psoriaticky a ekzematiky v Praze se začala používat od května 1995.

Popis zařízení

Systém Tomesa představuje zářič celotělového typu. (Příkladem lokální synchronní balneofototerapie je např. přístroj Aqua-SUP, kde má pacient ponořeny dlaně či plošky ve vodě či léčebném roztoku, které jsou současně ozařovány ve směru od dna.) Léčebnou soupravu TOMESA vyrábí německá firma Grünbeck (obr. 1). V pražském Sanatoriu je instalováno 12 přístrojů se systémem Tomesa. Každý box je uzavíratelný pro jednoho pacienta. V boxu je umístěn sprchový kout k použití před léčebnou vanovou koupelí (u ekzematiků též po koupeli) a vybavení k odkládání oděvů, dále vlastní zařízení, kterým je anatomická vana, spojená konstrukcí s nadvanovými „nebesy“, kde jsou umístěny trubicové zářiče. V boxu je dále agregovaná regulační a filtrační skříň, jejíž displej je přístupný z chodby, takže pacient má své soukromí. Vana má příhodnou výšku 45 cm, je z plastické hmoty a je anatomicky tvarována tak, že umožňuje pohodlné položení hlavy a končetin i otáčení pacienta. Je koncipována na objem 250 l solného roztoku. Jde o synteticky vyráběnou sůl, jejíž složení je prakticky stejné jako v Mrtvém moři. Nad vanou jsou ozařovací nebesa s reflexním obložím, vybavená 5 lampami Philips TL 01 (100 Watt) o délce 150 cm, které vyzařují úzkopásmové UVB spektrum (311 nm). Toto spektrum je optimální pro léčbu psoriázy. Pro subakutní fáze atopického ekzému, akné, vitiligo a sklerodermii lze instalovat také lampy emitující UVA paprsky.



Obr. 1. Přístroj TOMESA k synchronní balneofototerapii.

Popis vlastní procedury

Po uložení pacienta do vany sjíždí ozařovací nebesa do vzdálenosti 75 cm nad hladinou vody. V případě jakékoliv komplikace pacient zatáhne za mechanický vypínač zařízení. Pacient se ve voně otáčí z důvodů rovnoměrného ozáření, a to podle zvukových signálů v intervalech naprogramovaných v ovládacím počítači. Instruktaž pacienta, navolení příslušných parametrů do počítače podle pokynů lékaře i kontrolu bě-

hem procedur provádějí zaškolené sestry. Sestra na vnějším displeji nastavuje vhodnou teplotu koupele (36–37 °C), pH (7,0), dobu koupele (5–30 minut), expoziční dobu záření (1–30 minut) a časové povely k otáčení pacienta. Protože oblast hlavy je blíže k zářičům, lze ji podle potřeby zakrývat rouškou či plenou. Nezbytnou podmínkou pro pacienty i personál jsou ochranné brýle s UV filtrem a dodržování dalších bezpečnostních opatření. Pro dětské pacienty se do velké vany vkládají speciální vaničky s perforací, umožňující průnik solného roztoku. Po vystoupení pacienta z vany odsaje sanitárka speciálním vodním vysavačem vlasy, šupiny a jiné mechanické nečistoty a vydezinfikuje vanu, sprchu a podlahu boxu. Solný roztok se přečerpává do filtrační skříně, kde se čistí mechanicky, chemicky a baktericidně s UVC lampami. Na závěr se roztok dechloruje (chlorovaná voda by vadila, zejména ekzematikům). Celý proces trvá 15–20 minut. Poté se roztok jako hygienicky nezávadný vrací zpět do vany, obsah solí zůstává zachován. Do koupele je možno přidat vonné esence jako pomocnou aromaterapii. Veškeré procesy filtrace a čištění jsou automatizovány, řízeny a kontrolovány počítačem. Zařízení je pod stálou 24hodinovou technickou kontrolou a má celou řadu bezpečnostních prvků pro případ poruchy funkce jednotlivých částí. V nočních hodinách probíhá pravidelná údržba, výměny solných roztoků, filtrů, lamp atd. Právě tento systém umožňuje racionálně ekonomické šetření vody i poměrně drahého solného koncentrátu – roztok lze totiž použít pro 15 provozních hodin či 30 pacientů. Používaná originální sůl německé proveniencí má toto procentuální složení: chloridy 62,8, natrium 12,9, magnezium 12,3, kalcium 3,4, kalium 2,2, sulfáty 2,4, stroncium 0,7, HCO₃ 0,9, dále brom, jod, selen aj. stopové prvky 2,5.

Podle diagnózy a stadia dermatóz používáme 15% a 8% koncentraci zejména pro psoriázu, 1% a 0,5% koncentraci, zejména pro atopický ekzém.

INDIKACE A KONTRAINDIKACE

Indikace se řídí obecnými zásadami fototerapie, tj. je vhodná pro stavy, které jsou rozsáhlé (nad 25 % povrchu), nebo kde jsou lokální léčba i klasická fototerapie málo efektivní (2a, 11, 13, 14).

Mezi hlavní diagnózy patří:

- psoriáza všech forem, včetně artropatické
- atopický ekzém, zejména chronická stadia (pro akutní a subakutní stadia je doporučována vysokodávková UVA 1 či „Kaltlicht“ fototerapie)
- vitiligo
- parapsoriasis guttata
- seboroická dermatitida
- lichen planus
- akné (těžké formy)
- ichtyózy – všechny typy
- mycosis fungoides, stadium I a II

- prurigo nodularis, pruritus
- další kožní choroby, např. sklerodermie
- artropatie

Kontraindikace jsou obdobné jako u jiných druhů fototerapie či balneoterapie:

- akutní exacerbace (povšechně iritabilní stadium choroby)
- fotodermatózy a vnitřní či zevní používání fotosenzibilizátorů
- kožní prekancerózy a nádory s výjimkou mycosis fungoides, stadium I a II
- onkologičtí pacienti léčení chemoterapií
- infekční onemocnění, včetně impetiginizovaných kožních chorob, dále pemfigus a pemfigoid
- pacienti nepohybliví či velmi obtížně pohybliví
- pacienti s těžkými chorobami srdce a cév, látkové přeměny (diabetes mellitus, tyreopatie, hepatopatie a nefropatie) a pacienti s poruchami imunity
- katarakta a afakie
- pacienti s těžkými duševními chorobami a epilepsií; osoby drogově závislé.

SCHÉMA LÉČBY (protokol) synchronní balneofototerapie

Pro úzkopásovou UVB fototerapii existuje řada protokolů (schémat) – podle pracovišť, neboť neexistuje zcela jednotný standardní postup.

Mezi obecné zásady však patří (2, 11):

1. Používání těsně suberytemových dávek. Určujeme fototyp, event. provádíme fototesty, rozepisujeme průvodní formulář s expozičními časy i časy pro koupel. Procedury probíhají za pečlivého dozoru školeného zdravotnického personálu a lékaře. Počáteční dávka se pohybuje v intervalu 1–8 minut (31–248 mJ/cm²), zvyšování expozičních se děje podle tolerance o 1–2 minuty (31–62 mJ/cm²) do 20, max. 30 minut. Vzhledem k otáčení pacienta tak připadá na každé přístupné místo kožního povrchu cca 7 min expoziční. Střední kumulativní dávka se pohybuje okolo 7–8 J/cm².

Nízkodávková fototerapie se u psoriázy příliš nedoporučuje (s výjimkou fototypů I–II), neboť dochází k tvorbě pigmentu, který zabraňuje průniku UVB, a tím snižuje terapeutický efekt. Navíc je účinná spíše na lehké formy: na středně těžké a těžké má malý efekt (11, 18).

Při přerušení léčby se po pauze musí úměrně jejímu trvání snížit dávka, resp. ozařovací časy.

Fergusson, Photobiology Unit, Medical School Dundee, upřednostňuje pomalý (nízký) vzestup – a to o 10–20 % MED při jednotlivých expozičních, protože tento režim vede až k 10% redukci kumulativních dávek UVB a též má o 50 % nižší výskyt erytému. Ozařovací frekvence je 3krát týdně. Při rychlém (vy-

sokém) vzestupném režimu se začíná 70 % MED jako počáteční dávkou a pak dochází k 40% vzestupu při dalších expozicích (při erytému redukuje dávku o 10–20 %) (18).

V našem Sanatoriu upřednostňujeme rychlejší vzestup, i když není tak razantní jako ten, co jsme popsali. Rychlejší nástup efektu je totiž pozitivním stimulem jak pro pacienta, tak pro lékaře. Strmější zvyšování expozic se osvědčilo u psoriázy, kde průběh hojení je lineární, kdežto pozvolné opatrné zvyšování je vhodnější u atopického ekzému, kde průběh hojení je i během fototerapie kolísavý. Samozřejmě je pečlivě monitorován možný erytém, který jsme však zaznamenali jen velmi sporadicky.

2. Frekvence počtu ozařování v týdnu se v základní kúře pohybuje v rozmezí průměrně 5–6krát týdně. Obecně by neměla být nižší než 3krát týdně a vyšší než 6krát týdně. Základní kúra představuje 24 procedur, na níž podle potřeby navazuje udržovací léčba v rozsahu 20 procedur v méně časté frekvenci – podle stavu pacienta.

Při ozařování 3krát týdně je nástup efektu pomalejší – ke zhojení dochází v průběhu až za 2,5 měsíce (17).

Udržovací kúra signifikantně prodlužuje dobu trvání remise, podle klinického stavu se provádí v rozmezí 2–4 měsíců. Frekvence se pohybuje v průměru 3–1krát týdně, dávka se ponechává poslední dosažená a tolerovaná. Udržovací frekvence 1krát týdně je dostačující pro pouze cca 30 % pacientů, ostatní vyžadují vyšší frekvenci, což odpovídá literárním údajům (11).

U žen po dobu menstruace překrýváme toto období pomocí fototerapie SUP nebo HS.

3. Ke zlepšení průniku UVB záření do kůže provádíme:

- sprchu s podpůrně léčebným tělovým mýdlem (umožňuje eluaci UV absorbujících látek z kůže – kyselina urokanová aj.), se současným šetrným mechanickým odstraňováním šupin žínkou či lufou,
- aplikaci lehkých emoliencií, např. olejových, neboť redukuje optickou bariéru šupin.

4. U refrakterních ložisek, zejména na dolních končetinách, doplňujeme ještě léčbu o lokální dodatečnou fototerapii těchto partií. Naše zkušenosti nám potvrdily i literární údaje (12). Navíc jsou v Sanatoriu k dispozici i další druhy zářičů – celotělové i lokální (na ruce a plošky, na nehty, intertriga a flexury, pokožku křtice atd.).

5. Bezpečnostní zásady pro pacienty i personál jsou stejné jako u klasické fototerapie: brýle, krytí obličeje (není-li postižen), krytí pigmentových projevů (např. náplastí); u recidivujícího herpes simplex tyto partie preventivně též kryjeme. V den ozařování se nelze vystavovat dalšímu přirozenému či umělému UV záření.

6. Samozřejmě jsou kontroly lékařem, které se pravidelně provádějí po 2 prvních expozicích, kdy vsouváme den pauzy, dále v polovině a na závěr zá-

kladní kúry, event. i častěji – podle aktuálního stavu pacienta.

Kritéria úhrady zdravotními pojišťovkami

Synchronní balneofototerapie je hrazena zdravotními pojišťovkami pouze u rozsáhlých či torpidních forem psoriázy a atopického ekzému, a to plně pouze 1krát ročně, v rozsahu 24 procedur (základní léčba: 5–6krát týdně po dobu 1 měsíce) + 10–20 procedur (udržovací léčba po dobu 1–3 měsíců ve frekvenci 1–3krát týdně). Při potřebě opakování této fototerapie ještě jednou za rok hradí zdravotní pojišťovny 50 % částky, tj. nastane částečná úhrada pacientem. Při event. třetím opakování nehradí pojišťovny již nic, tj. částka má být plně hrazena pacientem.

Částečná 50% úhrada v rozsahu 24+20 procedur je poskytována pacientům se seboroickou dermatitidou, s jinými ekzémy než atopickými, s lichen planus, těžkou akné, ichthyózou, parapsoriázou nebo mycosis fungoides. Pacienti s ostatními diagnózami, včetně vitiliga, si léčbu hradí plně.

Výhody péče v Sanatoriu:

- Ojedinele rozsáhlý provoz, a to pondělí – pátek od 6.00 do 22.00 h, v sobotu a neděli od 7 do 18 h, takže jak vyšetření, tak léčbu lze absolvovat v termínech mimo pracovní dobu. Recepce se při stanovování termínů vyšetření i léčebných procedur snaží vyjít maximálně vstříc časovým možnostem pacienta, objednáva je na přesně určený časový termín.
- Snadná dostupnost díky lokalizaci v centru Prahy. Umístění v přízemí umožňuje přístup i méně pohyblivým pacientům.
- Umožňuje ambulantní léčbu bez nutnosti hospitalizace, pod odborným dozorem s edukací, včetně pravidelného lokálního ošetření (proti často nedůslednému a nepořádnému domácímu léčení), takže není zapotřebí provádět doma technicky náročnou zevní terapii.
- Komplexní léčba – provádějí se epikutánní testy a fototesty, k dispozici je i psycholog. Je zajištěna návaznost na veškerý další laboratorní a jiný diagnostický komplement.
- Těžké stavy dispenzarizujeme. Zavádíme preventivní opatření za účelem eliminace či redukce provokačních faktorů, včetně dietního režimu. K dispozici jsou i písemná poučení a pokyny.

VLASTNÍ VÝSLEDKY

Od května 1995 do května 1997 bylo v našem Sanatoriu kartotéčně zaevidováno 9.126 pacientů s různými kožními diagnózami. K terapii metodou TOME-SA bylo vybráno 2.341 pacientů v těžkém, terapeuticky torpidním stavu: zhruba každý druhý psoriatik,

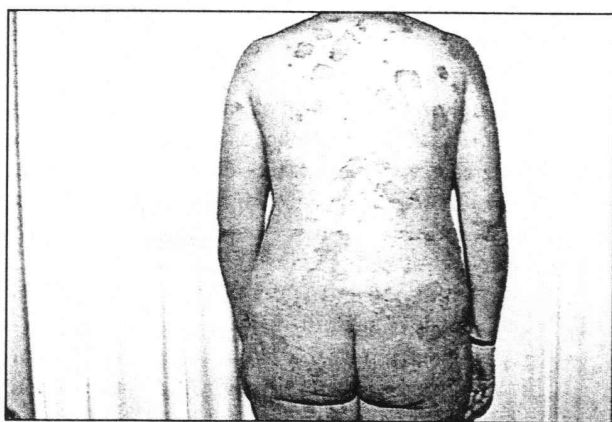
každý třetí ekzematik a každý pátý pacient s vitiligem. Zařazení do terapie TOMESA také ovlivňuje smlouva se zdravotními pojišťovnami (viz dříve).

Pro hodnocení jsme z důvodu velkého množství pacientů, malého počtu lékařů a jejich časového vytížení nevypočítávali klasicky PASI skóre – rozsah jsme hodnotili v % postižení tělesného povrchu, intenzitu jednotlivých parametrů pak slovně.

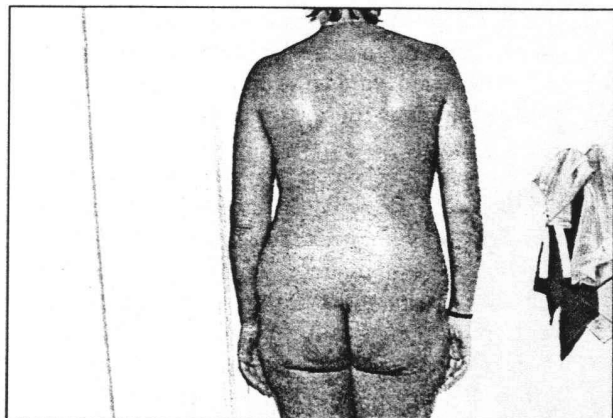
Věkové složení se u psoriázy pohybovalo v rozmezí 8–75 let, u atopického ekzému 2–50 let.

Z hlediska zastoupení pohlaví bylo u psoriázy 46,5 % mužů a 53,5 % žen, u atopického ekzému bylo zastoupení pohlaví rovnoměrné.

Z hlediska závažnosti šlo o těžší či těžké postižení – dáno vstupními kritérii zdravotních pojišťoven, podle kterých léčbu TOMESA u lehčích a středně těžkých forem nehradí. Tito pacienti jsou v Sanatoriu léčeni lokální léčbou, event. klasickou fototerapií SUP či PUVA.



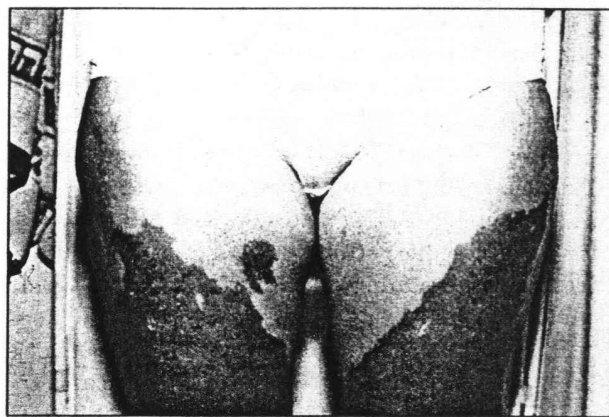
Obr. 2a. Pacient s psoriázou před léčbou.



Obr. 2b. Pacient s psoriázou po základní kúře.

U vitiliga byli k indikaci upřednostněni pacienti mladší, s kratší anamnézou a event. s tendencí k spontánním repigmentacím (anamnesticky). U všech se laboratorně a klinicky vyšetřují endokrinní parametry, včetně štítné žlázy, jaterní testy, glykémie, krevní obraz a základní imunologický scre-

ening (2). První měsíční kúra je testační, tj. pokud dojde alespoň k minimální repigmentaci, následuje s odstupem měsíce ještě druhá a třetí kúra. Pokud se repigmentace neobjeví, nemá v léčbě smysl pokračovat. Vzhledem k faktu, že zdravotní pojišťovny léčbu nehradí, je psychologicky nereálné, aby pacient v léčbě pokračoval, i když po odborné stránce by to bylo jistě zajímavé. Prezentované výsledky tedy zahrnují skupinu s pozitivní odezvou na první testační kúru (viz obr. 3a a 3b).



Obr. 3a. Pacient s vitiligem před léčbou.



Obr. 3b. Pacient s vitiligem po 2 kúrách.

U vitiliga s malým rozsahem provádíme lokální koupelovou či potírací PUVA léčbu a v intervalech mezi kúrami fototerapie vsouváme podle současných zásad (2b) aplikaci kortikoidů 3. generace. Někdy též doporučujeme v období mimo fototerapii celkové užívání β -karotenu – výrazný klinický efekt jsme však nepozorovali.

Tabulky 1 a 2 ukazují počty nemocných a léčebné výsledky.

Mezi nemocnými s ostatními diagnózami léčenými metodou TOMESA byly případy acné conglobata, ichthyózy, mycosis fungoides II. st., parapsoriáza, seboroidní dermatitidy, lichen planus, prurigo nodularis Hyde a cirkumskriptní sklerodermie.

Z hlediska léčby jsme u psoriázy preskribovali jen keratolytika, obvykle salicylovou vazelínu nebo urea-

Tab. 1. Statistika při terapii TOMESA

Diagnóza	Počet pacientů	Průběžná efektivita po 24 procedurách
Psoriasis chronica disseminata generalisata verrucosa arthropathica	1 582	91,1 %
Eczema atopicum disseminatum	623	78,8 %
Ostatní	136	83 %
Celkem	2 341	87 %

Tab. 2. Terapie vitiliga metodou TOMESA

Počet pacientů	Efektivita		
	po 1. kúře	po 2. kúře	po 3. kúře
35	5–15 %	20–45 %	60–92 %

(% vyjadřují procento repigmentovaného tělesného povrchu)

laktát vazelínu. U atopického ekzému vzhledem ke kolísavému průběhu jsme kromě emoliencií dočasně nebo intermitentně používali antiseptickou mast s velmi slabou kortikoidní přísadou, u vitiliga jen emolienca či zcela indiferentní externa. Obecně se dá říci, že lokální léčba byla volena co nejméně diferentní, zejména jsme usilovali umožnit pacientům „kortikoidní prázdny“.

Kumulativní dávky UV záření dosahovaly průměrně okolo 7–8 J/cm².

Po skončení základní, 24denní kúry, zhruba 2/3 nemocných docházely ještě dvacetkrát na udržovací procedury v intervalech 1–3krát týdně. Remise po ukončení terapie trvaly od 2–8 měsíců, průměrně 6 měsíců, a to v závislosti na výskytu provokačních faktorů. V případě recidiv byl rozsah postižení pouze 10–15% oproti výchozímu stavu před léčbou.

Pozorovali jsme též zlepšení kloubních obtíží cca u 55 % pacientů s artropatickou psoriázou, s čímž jsme se u klasické fototerapie nikdy nesetkali.

Jinak mají samozřejmě lepší a rychlejší průběh hojení ti pacienti indikovaní k fototerapii, kteří mají kratší anamnézu, středně těžké postižení, méně infiltrovaná ložiska a dobrou předchozí odpověď na helioterapii.

Žádné závažné průvodní nežádoucí účinky a komplikace nebyly pozorovány. Ojedinele se vyskytl mírný přechodný erytém, který však považujeme za léčebně účelný. Spokojenost pacientů byla mimořádná, mnoho pacientů hodnotilo léčbu ve srovnání s jinými předchozími metodami jako nejlepší.

DISKUSE A ZÁVĚR

V přehledu uvádíme heslovitě nevýhody a výhody této metody.

Nevýhody synchronní balneofototerapie

Jedinou nevýhodou je finanční náročnost. Je dána náklady na sůl, na čištění a úpravu vody, včetně technické údržby. Nehraje zde úlohu provenience náhradních dílů či surovin, protože se pohybují ve stejné cenové relaci, i když jsou vyrobeny v ČR.

Tato náročnost je však relativní, uvážíme-li, že:

- balneoterapie s jednorázovým solným roztokem pro jednotlivého pacienta by byla daleko dražší;
- v porovnání s hospitalizací či lázeňskou léčbou je metoda levnější a pro pacienta přijatelnější;
- ekonomické indikování této metody je regulováno přísnými vstupními kritérii zdravotních pojišťoven pro poskytování této léčby;
- tato metoda je hrazena plně jen 1krát ročně, kdežto jiné typy celkové fototerapie se mohou opakovat i vícekrát ročně.

Výhody synchronní balneofototerapie

1. Oproti klasické fototerapii a PUVA fototerapii má synchronní balneofototerapie obecně tyto výhody:

- léčba je velmi účinná, dosahuje 78 až 91% úspěšnosti podle diagnózy (viz tab. 1 a 2), nástup účinku je rychlejší. Zhojení nastává v průměru po 30 procedurách. Recidivy probíhají v menším rozsahu (cca 10–15 % původního postižení);
- k léčbě nejsou kromě vysloveně závažných a těžkých případů zapotřebí perorální medikace (retinoidy, cyklosporin A, metotrexát) ani účinnější lokální léčiva (kortikoidy, dehty, analoga vitamínu D₃);
- léčba je relativně ekonomicky nenáročná z hlediska času i financí;
- léčebné protokoly jsou snadno srozumitelné i dodržovatelné pro pacienta i lékaře;
- koupelí po celou dobu ozařování je dosaženo jednak lepšího průniku UV do kůže, lepší hydratace, eluace fotoabsorbčních látek, jednak dochází k přímému podpurně léčebnému působení aktivních látek, obsažených v solném léčebném roztoku. Výsledky jsou o 15–20 % lepší při synchronizaci než bez ní (5).

2. Oproti pobytu u Mrtvého moře (dále jen MM) jsou tyto výhody:

- možnost léčby po celý rok (u MM jen na jaře a na podzim);
- možnost dlouhodobější léčby, resp. základní a udržovací léčby (u MM jsou organizovány pobyty pouze 2–3týdenní);
- mnohým pacientům nevyhovuje, resp. stav zhoršuje vysoká teplota u MM;
- léčení je finančně méně nákladné než pobyt u MM;

- pacient si nemusí brát dovolenou, pracovní neschopnost, zůstává doma u rodiny.
- 3. Oproti hospitalizaci a lůžním je výhoda v tom, že:
 - léčba je bez pracovní neschopnosti, což má vliv na ekonomiku jedince i zdravotních pojišťoven;
 - nejsou psychologické dopady hospitalizace a odloučení od domácího a rodinného prostředí.

Závěrem lze konstatovat, že jde o moderní, velmi účinnou metodu, zajímavou pro pacienta i lékaře. Finanční náročnost je v porovnání s jinými relevantními metodami léčby relativní a je vyvážena vysokou účinností, rychlým nástupem účinku, kratší dobou hojení, minimálními nežádoucími účinky a vysokou komplancí pacienta.

LIERATURA

1. Boer, J., Schothorst, A. A., Boom, B.: Influence of water and salt solution on UVB irradiation of normal skin and psoriasis. Arch. dermat. Res. 273, 1982, s. 254-259.
- 2a) Drake, L. A. et al.: Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy. J. Amer. Acad. Derm. 31, 1994, s. 643-648.
- 2b) Drake, L. A. et al.: Guidelines of care for vitiligo. J. Amer. Acad. Derm. 35, 1996, s. 620-626.
3. Even Paz, Z. et al.: Evaluation of treatment factors in the Dead Sea therapy of psoriasis. Abstrakta z kongresu Psoriasis - from gene to clinic. Londýn, 5.-7.12.1996. Brit. J. Derm. 135, 1996, s. 845.
4. Ferguson, J., Collins, P.: Narrowband (TLO1) air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children. Brit. J. Derm. 133, 1995, s. 653-667.
5. Gambichler, T. et al.: Balneophototherapie bei Patienten mit Psoriasis vulgaris. Z. Derm. 181, 1995, s. 176-181.
6. Gruner, S., Zwirner, A., Sönnichsen, N.: Die Wirkung der Tomesa-Therapie auf epidermale Langerhanszellen im Experiment. Derm. Mschr. 176, 1990, s. 399-402.
7. Karvonen, J.: Treatment of psoriasis and other dermatoses with UVB and single band UVB 312 nm. Přednáška z bloku fototerapie na 5. kongresu EADV, Lisabon 1996.
8. Kostner, W., Wiskemann, A.: Phototherapie mit UVB bei Vitiligo. Z. Hautkr. 65, 1990, s. 1022-1039.
9. Meffert, H. et al.: Balneophototherapie der Psoriasis - ein System zur ambulanten Behandlung. Derm. Mschr. 179, 1993, s. 128-131.
10. Ludwig, P., Petrich, K., Schewe, T., Diezel, W.: Inhibition of eicosanoid formation in human PMN leukocytes by high concentrations of magnesium ions. Biol. Chem. 376, 1995, s. 739-744.
11. Morrison, W. L.: Phototherapy and Photochemotherapy of Skin Diseases. 2. vyd., Raven Press, New York, 1991.
12. Ferguson, J.: Phototherapy and photochemotherapy. J. Derm. Treatm. 1, 1997, 8, s. 37-40.
13. Orfanos, C. E., Garbe, C.: Therapie der Hautkrankheiten. Springer, 1995, Berlin, Heidelberg, New York, s. 203-228, 265-304.
14. Roeningk, Jr., H. H., Maibach, H. I.: Psoriasis. 2. vyd., Dekker, New York 1990.
15. Schuh, H., Diezel, W.: Heliotherapie und äusserliche Behandlung mit Magnesium-Ionen. Z. Hautkr. 67, 1992, s. 1096-1098.
16. Stander, M.: Thermasole-Phototherapie - 15 Jahre Erfahrungen. Dtsch. Derm. 39, 1991, s. 1552-1556.
17. Streit, V., Wiedow, O., Christophers, E.: Innovative Balneotherapie mit reduzierten Badevolumina. Hautarzt 45, 1994, s. 140-144.
18. Růžní autoři: Abstrakta z kongresu Psoriasis - from gene to clinic. Londýn, 5.-7.12.1996, Brit. J. Derm. 135, 1996.
19. Wolf, V., Diezel, W., Manke, A., Schuh, H.: Psoriasis-therapie mit Magnesium-Ionen (topische Applikation) und UV-Licht. Dtsch Dermat. 10, 1993, s. 3-6.
20. Zimmermann, J., Utermann, S.: Photosoletherapie bei Patienten mit Psoriasis und Neurodermitis atopica. Hautarzt 45, 1994, s. 849-853.

Došlo do redakce: 11. 8. 1997.

Prof. MUDr. F. Novotný, DrSc.
Léčebné centrum pro psoriaticky a ekzematiky
Štěpánská 24
110 00 Praha 1



HELP
LINE
AIDS

0800 1 44444

NÁRODNÍ LINKA PREVENCE AIDS

ZDARMA

Etická komise
Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
ETHICS COMMITTEE
of the General University Hospital, Prague

Letterhead of the Ethics Committee (hereafter EC) including address

Na Bojišti 1
128 08 Praha 2
tel. 224964131, 224964132
Fax: 224964132

Vážená paní
Prim.MUDr.Nina Benáková
Sanatorium Achillea
Libčická 397
181 00 Praha 8 - Čimice

18.1. 2007
čj.: 50/07 S - IV

Vážená paní primářko,

Etická komise VFN projednala na své schůzi dne 18.1. 2007 Vaši **předloženou žádost o schválení studie** čj.: 50/07 S – IV (individuální výzkum)

Předložená žádost o schválení studie: Balneofototerapie u středně těžké až těžké psoriázy

Zadavatel/Sponsor: -----

Lhůta pro podání písemné zprávy o průběhu KH od jeho zahájení/ Time schedule for submission of the written Annual Report from the CT commencement:

1x ročně/Once a year Jiná lhůta/ Other

Úhrada nákladů spojených s posouzením žádosti a vydáním stanoviska /Reimbursement of costs related to assessment and issue of the EC opinion:

Ano/Yes Ne , zdůvodnění/ No, reasons:.....

Datum doručení žádosti/Date of submission of the Application Form: 5. 1. 2007
(Dokumentace nebyla kompletní, materiály byly doručeny dne 12.1.07)

Seznam míst hodnocení s označením míst, ke kterým se EK vyjádřila jako místní EK a kde vykonává dohled/List of clinical trial sites in the Czech Republic where EC has given its opinion and will perform supervision:

Místo hodnocení/ Jméno zkoušejícího <i>Trial Site / Name of Investigator</i>	Místní EK <i>Local EC</i>	Adresa místní EK <i>Address</i>
Prim.MUDr. Nina Benáková, Specializované ambulantní dermatologické zařízení, Sanatorium Achillea, Libčická 397, 171 00 Praha 8-Čimice	Nemá	EK při VFN, Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2

Na základě těchto předložených dokumentů:

- 1) Žádost o schválení studie ze dne 6.1.2007
- 2) Popis projektu
- 3) Návrh tabulky – Seznam pacientů – identifikace
- 4) CRF – Záznamy o nemocném
- 5) Informace pro pacienty / Formulář Informovaného souhlasu, česká verze
- 6) Prohlášení o působivosti zdravotnického zařízení k výkonu projektu
- 7) Dokumenty (kopie): Rozhodnutí o registraci nestátního zdr.zařízení, Diplomy o specializaci
- 8) Životopis

Stanovisko komise:

EK VFN nemá etických námitek proti předloženému projektu a souhlasí s jeho realizací.

MUDr. Josef Šedivý, CSc.
předseda EK VFN

W. Sedivy
Etická komise
všeobecné fakultní nemocnice
v Praze

Balneofototerapie u středně těžké až těžké ložiskové psoriázy

Úvod a cíl: balneofototerapie (BFT) je standardní metoda a součást léčby psoriázy.

V odborné literatuře a i v praxi jsou používány různé koncentrace solné koupele od 0,5 až po 25%. Z dosavadních prací vyplývá, že účinnost není lineárně úměrná koncentraci soli, resp. že k efektu budou patrně dostačující i nízké koncentrace soli. Cílem této práce je zjistit rozdíly v účinnosti v oblasti nízkých koncentrací solné koupele, tj. 0,5% a 1% a porovnat je s prostou hydrofototerapií s ohledem na poměr nákladnosti k účinnosti léčby.

Design:

- prospektivní randomizovaná srovnávací studie se zaslepeným hodnotitelem
- 3 ramena studie: 0,5%, 1% solná koupel a prostá vodní koupel

Pacienti a metodika:

- 3 skupiny a 15 (30) pacientů, muži a ženy nad 18 let
- vstupní kritéria: muži a ženy se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (BSA >10), věk nad 18 let
- populace – pacienti stacionáře Sanatoria Achillea, Praha
- vylučovací kritéria: psoriáza s BSA <10, věk pod 18 let, kontraindikace k BFT
- povolená souběžná medikace: emoliencia, cignolin, ichthamol, víkendová léčba lokálními kortikoidy
- nepovolená souběžná medikace: celková medikace (ACI, CSA, MTX), domácí fototerapie, domácí solná balneoterapie, kontinuální léčba lokálními kortikoidy
- wash out období: celková medikace (ACI, CSA, MTX) vysadit 4 týdny před zařazením do studie
- zahájení zařazování pacientů: 1.1.2007; ukončení zařazování pacientů 30.6.2009
- zařazování do jednotlivých skupin randomisace - losováním
- 0,5 % a 1 % solná balneoterapie a hydrofototerapie (voda z vodovodního řádu) na 15 minut s následnou s 311 nm UVB fototerapií, po dobu 12 týdnů
- protokol 311 nm UVB fototerapie: 8 týdnů 3x týdně, 4 týdny 2x týdně, celkem 32 procedur; úvodní dávka dle fototypu, fixní stoupání dávek do maximálně 2 J/cm²

Hlavní sledované parametry:

- účinnost : BSA, PASI, subjektivní hodnocení pacientem, a to před léčbou, po 8 a 12 týdnech

Vedlejší sledované parametry:

- hydratace kůže: korneometrické měření před a po léčbě
celková kumulativní dávka UVB, průměrná doba a počet procedur k dosažení PASI 75, procento relapsů za 2 a 3 měsíce od ukončení léčby, procento nežádoucích účinků BFT, u artralgií: hodnocení změn intenzity bolesti kloubů před a po léčbě, přítomnost onychodystrofie, doba trvání a etiologie;
- screening na parametry metabolického syndromu před léčbou: Bi, AST, ALT, GMT, lipidogram a glykémie; u artralgií ASLO, CRP; klinické: hmotnost, výška a TK

Hodnocení ve 3 ramenech a dle compliance ITT (intention to treat) a AT (as treated), případně dle demografických údajů: pohlaví, věk, doba trvání psoriázy;

Konsultanti: balneofototerapie prof. Dr. R. Peter, dermatologická klinika Ulm, SRN; statistika: RNDr. M. Malý, odd. biostatistiky a informatiky SZÚ Praha; revmatologie: as. MUDr. D. Tegzová, RÚ Praha

Studie je řešena v rámci vzdělávacího grantu České akademie dermatovenerologie a je součástí postgraduálního studia na téma Metody a mechanismy fototerapie v dermatovenerologii.

Harmonogram kontrol

Parametr/ návštěva	0 před	1. 8 t.	2. 12 t.	3. 24 t. po
Informovaný souhlas	X			
PASI, BSA	X	X	X	X
Obj. relaps				X
Subj. relaps				X
Subj. hodnocení léčby pacientem		X	X	
Odběr krve, váha, výška, TK	X			
Korneometrie	X		X	(X)
Nežádoucí účinky BFT		X	X	
Kumulativní dávka UVB			X	
Počet absolvovaných procedur				
Artralgie - subj. hodnocení pacientem	X	X	X	X

Obj. relaps je definován jako zhoršení PASI či BSA o více jak 50% oproti stavu po léčbě

Subj. relaps - hodnocení stavu pacientem oproti stavu po ukončení léčby

Hodnocené – cílové parametry

1. obj. a subj. hodnocení účinnosti- po 8 a 12 týdnech léčby PASI, BSA, subj. hodnocení pacientem, procento pacientů s PASI 75
2. vliv léčby na hydrataci kůže - korneometrie po 8 a 12 týdnech léčby, za 3 měsíce po léčbě
3. celková kumulativní dávka UVB, průměrná doba a počet procedur
4. procento obj. a subj. relapsů za 3 měsíce po léčbě
5. procento nežádoucích účinků BFT po 8 a 12 týdnech léčby
6. u artralgií vliv BFT na zlepšení bolesti kloubů
7. screening na parametry metabolického syndromu u středně těžké až těžké psoriázy:
 - a. abnormity v jaterních testech- lipidogramu-glykemii (% případů)
 - b. obezita (% případů s nepoměrem hmotnost – výška)
 - c. hypertenze (% případů TK >150/90)

KONTROLA 0 – před léčbou

Datum:

Pořad. č.

Iničiály:
Hmotnost:

Věk:
Výška:

TK:

A. PASI skóre a BSA

Podpis lékaře:

Lokalisace/ Parametr	Hlava	HK	Trup	DK	Výsledky
Erytém					Rozsah hlava %
Infiltrace					Rozsah HK %
Deskvamace					Rozsah trup %
E+I+D					Rozsah DK %
Plocha					Součet = BSA %
(E+I+D) x P					X
(E+I+D) x P x koeficient	x 0,1 = +	x 0,2 = +	x 0,3 = +	x 0,4 =	Součet=PASI =

B. Artralgie

ano - ne

C. Vstupní kritéria splněna, Informovaný souhlas podepsán

ano - ne

E. Odběr krve

ano - ne

KONTROLA 1 – po 8 týdnech léčby

Datum:

Pořad. č.

A. PASI skóre a BSA

Podpis lékaře

Lokalisace/ Parametr	Hlava	HK	Trup	DK	Výsledky
Erytém					Rozsah hlava %
Infiltrace					Rozsah HK %
Deskvamace					Rozsah trup %
E+I+D					Rozsah DK %
Plocha					Součet = BSA %
(E+I+D) x P					X
(E+I+D) x P x koeficient	x 0,1 = +	x 0,2 = +	x 0,3 = +	x 0,4 =	Součet=PASI =

B Subjektivní hodnocení léčby psoriázy pacientem: *oproti výchozímu stavu*
Zhoršeno - Beze změny - Zlepšeno - Výrazně zlepšeno - Zhojeno

C. Nežádoucí účinky BFT: ne - ano

- subj - obj. známky iritace (pálení, svědění, erytém, puchýře)
- jiné:

D. Subjektivní hodnocení vlivu léčby na artralgie pacientem

oproti výchozímu stavu při kontrole 0

Zhoršeno - Beze změny - Zlepšeno - Výrazně zlepšeno - Bez bolesti
E. Pacient pokračuje - nepokračuje v léčbě (důvod):

KONTROLA 2 – po 12 týdnech
 A. PASI skóre a BSA

Datum:
 Podpis lékaře:

Pořad. č.

Lokalisace/ Parametr	Hlava	HK	Trup	DK	Výsledky
Erytém					Rozsah hlava %
Infiltrace					Rozsah HK %
Deskvamace					Rozsah trup %
E+I+D					Rozsah DK %
Plocha					Součet = BSA %
(E+I+D) x P					X
(E+I+D) x P x koeficient	x 0,1 =	x 0,2 =	x 0,3 =	x 0,4 =	Součet=PASI =

B. Subjektivní hodnocení léčby psoriázy pacientem:

Zhoršeno - Beze zmény – Zlepšeno - Výrazně zlepšeno - Zhojeno

C. Nežádoucí účinky BFT:

- ne - ano
- subj - obj: známky iritace (pálení, svědění, erytém, puchýře)
 - jiné:

D. Subjektivní hodnocení vlivu léčby na artralgie pacientem

oproti výchozímu stavu při 0. kontrole

Zhoršeno - Beze zmény – Zlepšeno - Výrazně zlepšeno - Bez bolesti

E. Souhrnné údaje při ukončení léčby

- Počet procedur
- Počet týdnů
- Kumulativní dávka UVB

Korrometrie

Měřené body/ návštěva	0. před	1. ukončení 12. týden	3. po 24. týden
1 střed čela			
2 jugulární jamka			
3 intescapulární			
4 nad interglut. rýhou			
5 pravá kubitá			
6 střed volár. pravé paže			
7 centrum hrudníku			
8 pod pupkem			
9 pravá poplitea			
10 střed bérce			
Průměr			
Rozdíl 0. - 12. týden			
Rozdíl 12. - 24. týden			

Příručka pro výpočet

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Body Surface Area (BSA)

1 Bodování závažnosti postižení (severity) u PASI

0 = bez příznaků, 1 = ojediněle, 2 = mírné, 3 = výrazné, 4 = velmi výrazné

Detailní popis bodování závažnosti postižení :

Erytém: 1 = světle červený, 2 = červený, ale ne temně červený, 3 = rudý, 4 = temně rudý.

Infiltrace: 1 = lehká, jasně hmatná, 2 = snadno hmatná, s povlovným okrajem, 3 = zřetelně hmatná s vyvýšenými tvrdými okraji, 4 = výrazně vyvýšená s velmi tvrdými ostrými okraji.

Deskvamace: 1 = jemné šupení, některá ložiska částečně pokryta, 2 = lamelózní šupiny, většina ložisek částečně pokryta, 3 = lamelózní hrubé šupiny, skoro všechna ložiska pokryta, drsné, 4 = lamelózní silné hrubé šupiny, všechna ložiska pokryta, velmi drsné

2 Bodování postižené plochy (area) u PASI

0 = 0%, 1 = do 10%, 2 = 10-30, 3 = 30-50%, 4 = 50-70% a 6 = 90-100%

3 Odhad rozsahu postižení – BSA :

Vychází z „pravidla devíti“: hlava = 9%, obě horní končetiny = 18% , trup = 36%, obě dolní končetiny = 36%, genitál = 1%.

Pomůcka - plocha dlaně i s prsty = 1 %

KONTROLA 3 – po 24 týdnech

Datum:

Pořad. č.

A. PASI skóre a BSA

Podpis lékaře:

Lokalisace/ Parametr	Hlava	HK	Trup	DK	Výsledky
Erytém					Rozsah hlava %
Infiltrace					Rozsah HK %
Deskvamace					Rozsah trup %
E+I+D					Rozsah DK %
Plocha					Součet = BSA %
(E+I+D) x P					X
(E+I+D) x P x koeficient	x 0,1 = +	x 0,2 = +	x 0,3 = +	x 0,4 =	Součet=PASI =

Rozdíl PASI skóre a BSA oproti 0. kontrole

Relaps: ano - ne

B. Subj. hodnocení psoriázy pacientem

Zhoršeno - Beze změn - Zlepšeno

C. Subjektivní hodnocení artralgií pacientem

oproti stavu při 2. kontrole

Zhoršeno - Beze změny - Zlepšeno - Výrazně zlepšeno – Bez bolesti

Informovaný souhlas

Studie: Balneofototerapie u středně těžké až těžké ložiskové psoriázy
Místo: Sanatorium Achillea, Libčická 397, 181 00 Praha 8

Vážená paní,
Vážený pane,

byl (a) jste navržen do výzkumné studie, jejímž cílem je zjistit rozdíly v účinnosti léčebných koupelí se solí Mrtvého moře při balneofototerapii lupénky (koupelová léčba + světloléčba), a to na kůži, případně klouby.

Nejedná se o neznámé či nepoužívané metody, ale o porovnání účinnosti hydroterapie (vodní koupel) a solné koupele v 0,5 a 1% koncentraci s následnou světloléčbou. Budete zařazeni do jedné ze 3 zmíněných skupin. Zařazení bude znáhodněné, tedy nebude o něm rozhodovat ani lékař ani zdravotní sestra ani Vy. Lékař bude provádět jednak hodnocení změn lupénky a jednak změn hydratace kůže. Výsledky poslouží pro praxi – jak ve zdravotnických zařízeních, tak i pro Vás k případné domácí léčbě.

Po praktické stránce se pro Vás z hlediska vlastní procedury oproti běžnému provozu nic nemění - úvodní zevní léčba, léčebná koupel, světloléčba a závěrečná zevní léčba. Jedná se o standardně používanou léčebnou metodu, takže případné nežádoucí účinky nejsou odlišné. Na začátku studie Vám provedeme jednorázové preventivní vyšetření krve na cukr, tuky a jaterní testy, které mohou být u lupénky zvýšeny. U kloubních obtíží vyšetření na ukazatele zánětu. Na začátku a konci studie Vám bude změřena hydratace kůže korneometrem (kontaktní bezbolestný měřicí přístroj).

Po celou dobu studie budete mít intenzivnější lékařskou péči a hodnocení.

Příprava a provedení studie je pro lékaře i další personál náročná. Z těchto důvodů a samozřejmě pro objektivitu výsledků dodržujte, prosím, zásady docházky do stacionáře:

- docházejte pravidelně na procedury: 2 měsíce 3 x týdně, 1 měsíc 2 x týdně (32 procedur)
- mimo běžné kontroly na oddělení budou následující kontroly, kde proběhne hodnocení : 0. před zahájením, 1. za 8 týdnů, 2. za 12 týdnů a 3. za 24 týdnů
- nemůžete-li se dostavit, spojte se s lékařem Sanatoria a dohodněte další postup (telefon recepce - kartotéka: 233 553 758)
- budete používat, jako obvykle, zevní léky předepsané lékařem. Budete-li chtít používat nějaké volně prodejné léky, poraďte se napřed s ošetřujícím lékařem.

Žádné další povinnosti ani náklady z Vaší účasti nevyplývají. Standardní léčbu hradí zdravotní pojišťovna, náklady na vyšší koncentraci solné koupele a veškeré další studijní materiály bude hradit naše zdravotnické zařízení a též s využitím výzkumného grantu.

Výše uvedeným informacím jsem porozuměl (a) a souhlasím s účastí ve studii.

V Praze dne.....

Podpis pacienta

V Praze dne.....

Podpis lékaře