



# Przegląd metod fototerapii w leczeniu łuszczycy

Whitney Lapolla, MD,<sup>a</sup> Brad A. Yentzer, MD,<sup>a</sup> Jerry Bagel, MD,<sup>d</sup> Christian R. Halvorson, BA<sup>a</sup>,  
Steven R. Feldman, MD, PhD<sup>a,b,c</sup>

Winston-Salem, North Carolina oraz East Windsor, New Jersey

Center for Dermatology Research, Departments of Dermatology,<sup>a</sup> Pathology<sup>b</sup> and Public Health Sciences,<sup>c</sup> Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem oraz Psoriasis Treatment Center of Central New Jersey, East Windsor.<sup>d</sup>

E-mail: sfeldman@wfubmc.edu

J Am Acad Dermatol 2011;64:936-49

Doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.054

Dermatologia po Dyplomie 2012;3(2):8-23

## STRESZCZENIE

Fototerapia jest podstawową metodą leczenia łuszczycy. Jest dostępna w postaci skojarzonego leczenia psoralenem z UVA (PUVA), szerokokresowego UVB (BB-UVB) i wąskozakresowego UVB (NB-UVB). Fototerapia może być stosowana w szpitalu, przychodni lub domu pacjenta. Celem opracowania jest przedstawienie praktycznych wskazówek dla dermatologów i lekarzy w trakcie specjalizacji dotyczących fototerapii, która mimo malejącej częstości stosowania pozostaje jedną z najbardziej bezpiecznych i skutecznych metod leczenia łuszczycy. Autorzy dokonali przeglądu piśmiennictwa dotyczącego fototerapii w domu, BB-UVB, NB-UVB i PUVA, wykorzystując bazy PubMed, MD Consult oraz pozycje piśmiennictwa. W różnych badaniach klinicznych wykorzystano różne schematy stosowania BB-UVB, NB-UVB i PUVA. NB-UVB jest skuteczniejsze niż BB-UVB i bezpieczniejsze niż PUVA. Zazwyczaj NB-UVB stosuje się 3 razy w tygodniu przez przynajmniej 3 miesiące. Leczenie musi być dopasowane do indywidualnych potrzeb pacjenta. Światło ultrafioletowe jest skuteczną, stosunkowo bezpieczną alternatywą leczniczą, stanowiącą cenne narzędzie w terapii łuszczycy. Fototerapia NB-UVB jest uważana za leczenie pierwszego rzutu rozległej łuszczycy plackowatej.

## SŁOWA KLUCZOWE

laser ekscymerowy, światło monochromatyczne, wąskozakresowe UVB, psoralen, łuszczycyca, PUVA, celowany ultrafiolet, UVA, UVB

## Wprowadzenie

Od tysięcy lat fototerapia naturalnym światłem słonecznym była stosowana do poprawy różnych schorzeń skóry. Chociaż wiele dowodów przemawia za skutecznością fototerapii w leczeniu łuszczycy, to na świecie schematy jej stosowania znacznie się różnią. Miejsce fototerapii wśród metod leczenia łuszczycy, takich jak preparaty miejscowe lub ogólne, jest obecnie analizowane. Aktualne wytyczne nie preferują jednej z metod leczenia (leków biologicznych/leków ogólnych/światłolecznictwa) nad innymi; wszystkie metody są zalecane w jednakowym stopniu.<sup>1-5</sup> Niektóre wytyczne zalecają – w razie dostępności – wąskozakresowe promieniowanie UVB (narrowband UVB, NB-UVB) jako metodę pierwszego rzutu, wskazując na jego liczne zalety w porównaniu z innymi metodami leczenia. NB-UVB może być stosowane u prawie wszystkich pacjentów, niezależnie od chorób współistniejących, w tym u dzieci i ciężarnych; a w przypadku łuszczycy plackowatej z obecnością tarczki o niewielkiej lub średniej grubości jego skuteczność jest taka sama lub prawie taka sama jak PUVA, przy braku działań toksycznych.<sup>6</sup> Leczenie psoralenami i UVA (PUVA) należy rozważyć u pacjentów długo chorujących na łuszczycę nieodpowiadającą na leczenie UVB lub u chorych z grubymi blaszkami łuszczycowymi i zajęciem rąk, podeszew lub paznok-



ci.<sup>7</sup> Fototerapia celowana jest wskazana w przypadku zmian ograniczonych, lub jako dodatkowe leczenie w przypadku zmian opornych na terapię oraz w okolicach trudno dostępnych.<sup>8</sup>

We wcześniejszych badaniach autorzy wykazali, że fototerapia jest coraz rzadziej stosowana.<sup>9</sup> Znajomość tej metody leczenia maleje mimo coraz większej liczby dowodów potwierdzających jej skuteczność. Celem pracy jest przedstawienie praktycznych wskazówek dla dermatologów oraz lekarzy w trakcie specjalizacji dotyczących zastosowania światłolecznictwa, które pozostaje jedną z najbezpieczniejszych i najbardziej skutecznych metod leczenia łuszczycy.

## Metody

Do opracowania przeglądu metod leczniczych i farmakodynamiki fototerapii łuszczycy, przeprowadzono przegląd piśmiennictwa. Zbadano wszystkie dostępne dowody naukowe dla każdej z metod bez ograniczeń co do daty publikacji, skupiając się na najbardziej aktualnych i istotnych danych dotyczących zastosowania każdego ze schematów leczniczych. Zaktualizowano również dane dotyczące farmakodynamiki fototerapii w celu zwiększenia zastosowania praktycznego tej metody. Korzystano z bazy PubMed, MD Consult i słów kluczowych: „UV”, „ultraviolet”, „narrowband”, „PUVA”, „psoralen”, „excimer”, „laser”, „psoriasis”, „RePuva”, „phototherapy”, „UVB”, „broadband”, „MEL”, „monochromatic excimer light”, „targeted”, „NB-UVB” i „UVA”.

### FARMAKODYNAMIKA FOTOTERAPII

Działanie lecznicze fototerapii, głównie miejscowe odbywa się na drodze wielu mechanizmów. Głównym celem dla promieniowania UVB (UVB) jest DNA jądra komórkowego, które pochłania światło, powodując powstawanie dimerów pirymidyny i innych fotoproduktów, które hamują syntezę DNA. Ekspozycja na UVB zwiększa ekspresję genu supresorowego p53, który uczestniczy w kontroli cyklu komórkowego. Dochodzi do zmniejszenia proliferacji keratynocytów a także do zahamowania proliferacji limfocytów. Ponadto promieniowanie UVB działa przeciwbakteryjnie, zarówno bezpośrednio na miejscową florę, m.in. *Staphylococcus aureus*, jak i pośrednio przez pobudzenie peptydów antybakteryjnych w ludzkich keratynocytach.<sup>10-12</sup>

Fotocemioterapia (PUVA) jest metodą polegającą na skojarzonym stosowaniu psoralenu i długofalowe-

- Fototerapia jest leczeniem pierwszego rzutu u wielu chorych na łuszczycę
- Wąskozakresowe promieniowanie UVB jest bardziej skuteczne niż szerokozakresowe UVB i bezpieczniejsze niż PUVA
- Standardowy schemat leczenia NB-UVB to 3 naświetlenia tygodniowo przez minimum 3 miesiące
- Wąskozakresowe UVB jest leczeniem pierwszego rzutu rozległej łuszczycy plackowatej

go promieniowania UV (UVA), których łączne działanie powoduje efekt leczniczy. Cząsteczka psoralenu wbudowuje się pomiędzy komplementarne łańcuchy dwuniciowego DNA; następnie pod wpływem promieniowania UVA foton ulega absorpcji następuje związanie zasady tyminowej, zaś absorpcja kolejnego fotonu powoduje związanie kolejnej zasady tyminowej i powstanie wiązań krzyżowych na sąsiadujących niciach DNA (przyp. red.). Obecność wiązań krzyżowych DNA-psoralen hamuje replikację DNA i powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego.<sup>13</sup>

Zarówno fototerapia PUVA, jak i UVB wpływa na syntezę cytokin przez komórki nacieku zapalnego, redukując cytokiny prozapalne, zmniejszając odsetek limfocytów T pomocniczych i zmieniając morfologię limfocytów T. Poprzez różne mechanizmy, fototerapia PUVA i UVB powoduje apoptozę limfocytów.<sup>14</sup> Promieniowanie UVA wnika do skóry głębiej niż UVB, co powoduje większą supresję proliferacji limfocytów. Wykazano, że fototerapia zmniejsza lub niszczy tkankowe komórki Langerhansa.<sup>15,16</sup> Wiadomo, że promieniowanie UV wywiera wielokierunkowe działanie, a efekt terapeutyczny powodowany jest przez zmiany w cyklu komórkowym i stężeniu cytokin oraz w wyniku supresji limfocytów T.

### DANE KLINICZNE

#### Szerokopasmowe UVB

Leczenie szerokopasmowym UVB (broadband UVB, BB-UVB) było pierwszą, po świetle słonecznym, metodą światłolecznictwa zastosowaną w terapii łuszczycy. Obecnie w większości przypadków NB-UVB zastąpiło BB-UVB, ponieważ wykazano jego większą skuteczność w terapii łuszczycy. Pierwszy sposób leczenia polegał na aplikacji smoły węglowej i następowym naświetlaniu UVB i znany był jako „metoda Goeckermanna”.<sup>13</sup> Metoda Goeckermanna została zarzucona ze względu na obawy przed potencjałem nowotworowym prepara-



**Tabela 1. Schematy leczenia NB-UVB**

	Niemieckie Towarzystwo Dermatologiczne	Zanolli
Dawka początkowa	0,7 MED	0,5 MED
Częstość naświetlań	Początkowo 3 naświetlania tygodniowo co drugi dzień (do 5 naświetlań tygodniowo)	3-4 naświetlania tygodniowo
Zwiększanie dawki	Brak rumienia – zwiększenie dawki całkowitej o 30% Łagodny, ledwie widoczny rumień – zwiększenie dawki całkowitej o 20% Umiarkowany rumień – powtarzanie ostatniej dawki do ustąpienia rumienia, następnie ponowna próba zwiększania dawki Nasilony rumień – przerwanie naświetlań do normalizacji skóry, następnie 50% ostatniej dawki i zwiększanie o 10%	Zwiększać dawkę o 10% MED przy każdym naświetlaniu
Zakończenie terapii	Leczyć do uzyskania remisji klinicznej, potem zakończyć naświetlania	
Dowody naukowe	Wyniki 25 badań dotyczących fototerapii, 32 badań dotyczących PUVA i 5 badań dotyczących procedur leczniczych z laserami spełniającymi kryteria włączenia PASI: u ponad 75% pacjentów, co najmniej 75% redukcja wskaźnika PASI po 4-6 tygodniach leczenia	Opinia ekspertów

*MED – minimalna dawka rumieniowa, PASI – wskaźnik Psoriasis Area and Severity, PUVA – psoralen z UVA*

tów zawierających smołę węglową oraz ograniczenia czasowe leczenia. Co najmniej jedno zalecenie zawarte w niedawnym artykule Zanolliego, wymienia BB-UVB w leczeniu łuszczycy. Zanolli zaleca stosowanie początkowej dawki promieniowania wynoszącej 70% minimalnej dawki rumieniowej (minimal erythema dose, MED) i zwiększanie dawki o 20% przy każdej wizycie, zalecana częstość naświetlań to 3-5 tygodniowo. Do ustąpienia zmian wymagane jest 10-30 naświetlań.<sup>13,17</sup>

**NB-UVB**

W połowie lat 90. XX wieku wykazano, że fototerapia NB-UVB o długości fali 311 nm jest skuteczna, bezpieczna i efektywna kosztowo, a w kolejnych latach stała się dostępna w Ameryce Północnej. W Europie już wcześniej stosowano NB-UVB często z dobrymi efektami. Światłolecznictwo NB-UVB stało się leczeniem z wyboru łuszczycy ze względu na skuteczność i wiele korzyści.<sup>18</sup> Jest ono tak samo lub prawie tak samo skuteczne jak PUVA, a jednocześnie pozbawione jest niedogodności i toksyczności związanych z przyjmowaniem psoralenów.<sup>7,19-21</sup> Długotrwałe stosowanie fototerapii PUVA powoduje zwiększone ryzyko raka skóry; ryzyko kancerogenezy nie zostało ustalone dla BB-UVB i NB-UVB. Ponadto w co najmniej 6 badaniach wykazano znacznie lepsze działanie NB-UVB niż BB-UVB, w tym w badaniach kontrolowanych prawą lub lewą połową ciała danego pacjenta.<sup>19-25</sup> NB-UVB może być stosowane u prawie wszystkich pacjentów niezależnie od

chorób współistniejących, włączając dzieci i ciężarne.<sup>26</sup> NB-UVB jest szczególnie skuteczne ponieważ, co po raz pierwszy wykazali Parrish i Jaenicke, długość fali promieniowania (311 nm) wykazuje optymalne działanie w łuszczycy.<sup>27</sup> Leczenie może być prowadzone w domu chorego lub w placówkach ochrony zdrowia.<sup>28-31</sup> Parametry leczenia, takie jak dawka początkowa, sposoby zwiększania dawki oraz częstość naświetlań, były przedmiotem wielu dyskusji, w wyniku których opracowano różne schematy leczenia NB-UVB (tab. 1).

Według wielu badań najkorzystniejsza dawka początkowa zależy od minimalnej dawki rumieniowej (MED) i jest dostosowywana do każdego pacjenta. Uważa się, że leczenie oparte na MED jest najbezpieczniejsze dla chorego. Dla wielu lekarzy decydujący jest fototyp skóry pacjenta i wygoda stosowania metody.<sup>18</sup> Unowocześnienie urządzeń do pomiaru MED sprawia, że metody wykorzystujące MED są łatwiejsze w prowadzeniu. Przykładowo nowe podręczne urządzenie, w którym do pomiaru MED wykorzystuje się jednorazowe napromienianie, ma taką samą dokładność jak urządzenie tradycyjne, ale jest o wiele wygodniejsze w obsłudze.<sup>32</sup> Zalecana dawka początkowa NB-UVB wynosi 0,5-1 MED, przy czym najczęściej jest to 0,7 MED.<sup>17,33-37</sup> W niedawno opublikowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym z udziałem 109 chorych losowo przydzielonych do otrzymywania małych albo dużych dawek NB-UVB wykazano, że leczenie dużymi dawkami NB-UVB wiąże się z mniejszą



liczbą naświetlań, lepszą skutecznością długoterminową i efektywnością kosztową dla szpitali, chociaż nie obserwowano różnic w ustępowaniu zmian chorobowych.<sup>34</sup> Powszechną praktyką stosowaną u osób ciemnoskórych jest rozpoczęcie leczenia od dawki 100% MED. Praktyka ta znana jako „rumień ograniczający dawkę” stosowana jest w celu maksymalizacji działania fototerapii, zanim opalenizna zacznie to działanie hamować. Jednak dawka 0,7 MED jest tak samo skuteczna u osób o ciemnej skórze i ten sposób dawkowania powinien być zalecany.<sup>38</sup>

Leczenie NB-UVB można teoretycznie stosować co 24 godziny ponieważ szczyt występowania rumienia występuje po 8-24 godzinach od naświetlania.<sup>18</sup> Codzienne stosowanie nie jest jednak skuteczniejsze niż aplikowane co drugi dzień.<sup>39</sup> Popularnym schematem leczenia jest naświetlanie 2-3 razy tygodniowo; niektórzy autorzy zalecają nawet 5 naświetlań tygodniowo.<sup>19-21,40,41</sup> Badanie randomizowane z objętymi ślepą próbą badaczami przeprowadzone u 113 pacjentów, porównujące stosowanie NB-UVB dwa i trzy razy w tygodniu wykazało, że w przypadku dawkowania dwa razy w tygodniu do ustąpienia zmian łuszczykowych potrzeba było 1,5 raza więcej czasu, niż w przypadku leczenia stosowanego trzy razy w tygodniu.<sup>41</sup> W badaniu europejskim nie stwierdzono różnic statystycznych między chorymi leczonymi 3 razy w tygodniu a leczonymi 5 razy w tygodniu.<sup>39</sup> Fototyp skóry ma szczególne znaczenie przy określaniu częstości naświetlań. W badaniu przeprowadzonym w Azji wykazano, że cztery naświetlania w tygodniu były mniej skuteczne niż dwa w tygodniu.<sup>40</sup> Wydaje się, że dobrym początkowym schematem leczenia NB-UVB dla większości fototypów skóry jest naświetlanie trzy razy w tygodniu. Aby osiągnąć istotną poprawę przy leczeniu NB-UVB potrzeba zwykle 20 do 36 naświetlań.

Jak często dawka powinna być zwiększana, zależy od danego pacjenta i kliniki. Celem leczenia jest utrzymanie w trakcie leczenia ledwie zauważalnego rumienia.<sup>18</sup> Są różne metody zwiększania dawki. Niektórzy lekarze opowiadają się za zwiększaniem dawki o 10-20% MED w każdym cyklu naświetlań, podczas gdy inni na wcześniejszych etapach leczenia stosują większe dawki (15-20% MED), a później zwiększają ją o 10%.<sup>13,17</sup> Inne źródła zalecają zwiększanie MED o 30-40% co tydzień.<sup>42</sup> Skuteczne jest również zwiększanie dawki o 5-10%.<sup>35,37</sup>

Leczenie prowadzi się do uzyskania całkowitej remisji lub do momentu, kiedy nie uzyskuje się dalszej poprawy mimo kontynuacji fototerapii.<sup>13</sup> Chociaż pewne dowody wskazują na to, że podtrzymujące leczenie

NB-UVB może powodować dłuższe okresy remisji u chorych na łuszczycę plackowatą, nie ma ogólnego konsensusu dotyczącego użyteczności długoterminowego leczenia NB-UVB.<sup>43</sup>

#### PUVA

Wprowadzenie światłolecznictwa wykorzystującego UVA w połączeniu z psoralenami (PUVA) odbyło się tysiące lat temu, kiedy to w starożytnym Egipcie leczono w ten sposób chorych na bielactwo. Swoją współczesną formę PUVA przybrała w 1947 roku, kiedy została ponownie zastosowana w leczeniu bielactwa, a następnie, w 1951 roku, przez Pinkusa w leczeniu łuszczycy. PUVA jest przydatną metodą leczenia wszystkich typów łuszczycy, jednak postaci krostkowa i erytrodermiczna stwarzają większe trudności terapeutyczne i mogą wymagać leczenia skojarzonego z retinoidami.<sup>13</sup> Przedstawiono wiele schematów leczenia PUVA (tab. 2<sup>44-46</sup>), jednak dermatolodzy nie są zgodni co do stosowania konkretnego schematu, a leczenie jest zwykle dostosowywane do indywidualnych potrzeb chorego. W otwartym randomizowanym badaniu kontrolowanym przeprowadzonym w grupie 54 chorych na łuszczycę plackowatą światłolecznictwo NB-UVB, stosowane 3 razy w tygodniu, okazało się być tak samo skuteczne jak PUVA stosowana dwa razy w tygodniu.<sup>20</sup> W dodatkowych badaniach wykazano jednak, że remisja po NB-UVB była krótsza i zwykle osiągnana po większej liczbie zabiegów.<sup>19,21,47</sup> Van Weelden, Young i van der Leun<sup>48</sup> w 1980 roku oraz Cripps i Lowe<sup>49</sup> w 1979 roku wykazali, że remisja po zastosowaniu PUVA może trwać nawet 5 miesięcy. W badaniu randomizowanym przeprowadzonym z udziałem 100 chorych stosujących NB-UVB lub PUVA dwa razy w tygodniu stwierdzono istotnie większy wskaźnik ustępowania zmian po zastosowaniu PUVA w porównaniu z NB-UVB, wynoszący 84 vs 63%. Ponadto, po 6 miesiącach zmian skórnych nie stwierdzono u 12% badanych stosujących NB-UVB i 35% badanych leczonych PUVA.

Dostępnych jest kilka wariantów PUVA; jednak najczęściej stosuje się doustnie 8-metoksypsoralen (8-MOP). 8-MOP w postaci krystalicznej podaje się w dawce 0,6 mg/kg na 2 godziny przed naświetlaniem, UVA, a w kapsułkach w dawce 0,4 mg/kg na 90 minut przed naświetlaniem.<sup>50</sup> Do działań niepożądanych 8-MOP należą nudności i inne dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Jednym ze sposobów zmniejszenia nudności wywołanych działaniem 8-MOP jest zmniejszenie dawki 8-MOP i kompensacyjne zwiększenie dawki UVA o taki sam odsetek. Przy obecności działań niepożądanych 8-MOP, może być on zastąpiony 5-MOP w dawce



**Tabela 2. Leczenie PUVA**

	<b>Zalecenia Zanoliego<sup>17</sup></b>	<b>Niemieckie Towarzystwo Dermatologiczne<sup>18,44</sup></b>	<b>Brytyjska Grupa Fotodermatologii<sup>45,46</sup></b>
Początkowa dawka PUVA	Zależnie od fototypu skóry: I-III: 2 J/cm <sup>2</sup> IV-VI: 4 J/cm <sup>2</sup>	Doustna PUVA: 75% MPD PUVA kąpielowa: 20-30% MPD	Doustna PUVA: 70% MPD lub dawkowanie wg fototypu skóry PUVA kąpielowa: 40-50% MPD
Psoralen	0,5 mg/kg doustnego MOP Przyjęcie leku 1,5 godziny przed naświetlaniem	Doustna PUVA: 0,6 mg/kg 8-MOP 1,2 mg/kg 5-MOP PUVA kąpielowa: 0,5-1 mg/l 8-MOP 0,33 mg TMP	Doustna PUVA: doustny 8-MOP: jeśli występują nudności – zamiana na 5-MOP lub PUVA kąpielowa z 8-MOP lub TMP PUVA kąpielowa: 8-MOP: rozpuścić 30 ml 1,2% roztworu 8-MOP w 140 l wody w temperaturze 37°C, aby otrzymać stężenie 2,6 mg/l lub TMP: rozpuścić 50 mg TMP w 100 ml etanolu i wymieszać z 150 l. wody w temperaturze 37°C, aby otrzymać stężenie 0,33 mg/l Kąpiel powinna trwać 15 minut, bezpośrednio po niej ekspozycja na UVA, z wyjątkiem skóry dłoni i podeszew, ekspozycja tych okolic po 30-40 minutach
Zwiększanie dawki	Zwiększanie o 1 J/cm <sup>2</sup>	Jeśli obecny jest rumień – utrzymać dawkę do czasu jego ustąpienia W przypadku nasilonego rumienia – zaprzestać naświetlań do czasu całkowitego wygojenia się skóry, następnie podanie 50% ostatniej dawki, a potem zwiększanie dawki o maksymalnie 10%. Maksymalne zwiększenie dawki wynosi 30% MPD	Doustna PUVA i 8-MOP PUVA kąpielowa: W zależności od MPD: brak rumienia: 40% łagodny rumień: 20% nasilona odpowiedź: 0% W zależności od fototypu skóry: stałe zwiększanie dawki Przy zastosowaniu TMP: Zwiększanie o 50% dawki początkowej przy każdym naświetlaniu
Częstość	3 razy w tygodniu	2 do 4 razy w tygodniu (maksymalnie co 72 godziny)	2 razy w tygodniu
Liczba naświetlań		Do uzyskania remisji klinicznej	≤30 naświetlań w cyklu
Liczba naświetlań w ciągu życia		150 do 200 naświetlań	<200 naświetlań
Leczenie podtrzymujące		Bez leczenia podtrzymującego	Bez leczenia podtrzymującego
Leczenie skojarzone		Nie łączyć PUVA z cyklosporyną, można łączyć z MTX	
Dowody naukowe	Konsensus ekspertów brak opublikowanych dowodów	Wyniki 25 badań dotyczących fototerapii, 32 badań dotyczących PUVA i 5 badań dotyczących procedur leczniczych z laserami spełniającymi kryteria włączenia PASI: u ponad 75% pacjentów, co najmniej 75% redukcja wskaźnika PASI po 4-6 tygodniach leczenia	Przegląd piśmiennictwa + opinia ekspertów



1,2-1,5 mg/kg masy ciała.<sup>51,52</sup> 5-MOP jest prawie równie skuteczny jak 8-MOP, ale powoduje mniej działań niepożądanych; 5-MOP jest coraz częściej stosowany, zwłaszcza w Europie.<sup>52</sup> Kąpiele PUVA zostały po raz pierwszy opisane przez Fischera i Alsinsa.<sup>53</sup> W 1978 r. przeprowadzono pierwsze badanie porównujące działanie kąpiele PUVA z doustną PUVA i stwierdzono dużą skuteczność pierwszej formy leczenia, od tego czasu przewaga kąpiele PUVA została potwierdzona w wielu badaniach.<sup>7,54</sup> Do zalet tej metody leczenia należą krótszy czas naświetlań ze względu na większe uwrażliwienie skóry za pomocą preparatu miejscowego oraz brak dolegliwości żołądkowo-jelitowych i ogólnoustrojowych.<sup>13</sup> Główne wady kąpiele PUVA to niewygodność dla pacjenta oraz wyższe koszty. O wiele wygodniej jest przyjmując kilka razy w tygodniu tabletkę niż brać kąpiel bezpośrednio przed naświetlaniem. Mimo tych niedogodności PUVA kąpiel powinna być zalecana w kilku przypadkach, w tym u chorych z zaburzeniami czynności wątroby; z chorobami żołądkowo-jelitowymi, u których niepewne jest wchłanianie; u chorych na zaćmę, kiedy istnieje obawa, że ochrona oka nie jest odpowiednia, w sytuacjach wymagających krótszego czasu naświetlań oraz w przypadku ryzyka interakcji lek-psoralen, np. w przypadku przyjmowania warfaryny.<sup>55</sup>

Znanych jest kilka sposobów na zmniejszenie wysokich kosztów kąpiele PUVA przez oszczędzanie psoralenu. Kąpiel PUVA z zastosowaniem prześcieradła („sheet bath PUVA”) – polega na kąpiele w ciepłej wodzie, a następnie pokryciu ciała pacjenta prześcieradłem polietylenowym namoczonym w 10 litrach 8-MOP.<sup>56</sup> Kolejnym problemem jest zmienność leczenia w zależności od dnia. Aby zmniejszyć różnice, należy zapewnić natychmiastowe naświetlanie po kąpiele oraz stałą temperaturę wody wynoszącą 37°C.<sup>18</sup> Trimetylsoralen (TMP) i 8-MOP są dobrymi preparatami wykorzystywanymi w kąpielach PUVA; jednak TMP jest silniejszym światłouczulaczem. Dlatego czas naświetlania i dawka powinny być dobierane z większą ostrożnością.<sup>7,8,42</sup>

PUVA musi być ostrożnie dawkowana, ponieważ szczyt reakcji fototoksycznej przypada na 48-72 godzin, a więc później niż w przypadku UVB. Po wprowadzeniu PUVA w latach 70. XX w. amerykańskie i europejskie zespoły badawcze przeprowadzały badania kliniczne z zastosowaniem różnych schematów dawkowania w celu określenia najbezpieczniejszego i najskuteczniejszego schematu leczenia.<sup>57,58</sup> Grupa europejska oparła leczenie początkowo na minimalnej dawce fototoksycznej (minimal phototoxic dose, MPD), która jest najmniejszą dawką promieniowania UVA powodującą

powstanie jednolitego rumienia, zwykle ocenianego 72 godziny po przyjęciu psoralenu. Wyniki niektórych badań wskazują jednak na to, że maksymalny rumień może wystąpić 96 godzin po naświetlaniu, szczególnie po kąpiele PUVA.<sup>59,60</sup> Ocena MPD po 72 godzinach może powodować niedoszacowanie efektu fototoksycznego u niektórych chorych, prowadząc do ostrych reakcji fototoksycznych i zastosowania potencjalnie większej dawki kumulacyjnej UVA oraz związanymi z nią odległymi zdarzeniami niepożądanymi.<sup>61</sup> W związku z tym, korzystne może być oczekiwanie nawet tygodnia przed rozpoczęciem leczenia PUVA, aby upewnić się, że nie dojdzie do przeoczenia szczytu opóźnionej reakcji rumieniowej. W przeciwieństwie do grupy europejskiej, grupa amerykańska wyliczała dawkę początkową opierając się na fototypie skóry. Ogólnie, amerykański schemat dawkowania wymagał o 25% większej ekspozycji i prawie 8 dodatkowych tygodni ciągłego leczenia w porównaniu z metodą europejską. Ostatecznie, wytyczne zachęcały do stosowania europejskiego protokołu opartego na MPD. W 1996 roku, badanie przeprowadzone przez Collinsa i wsp.<sup>62</sup> nie wykazało jednak klinicznie istotnych różnic między pacjentami leczonymi metodą PUVA opartą na MPD i pacjentami leczonymi według schematu opierającego się na fototypie skóry. Dla wygody pacjenta i lekarza, często stosuje się protokoły PUVA oparte na fototypie skóry.<sup>8</sup>

W niedawno przeprowadzonych badaniach starano się zmniejszyć częstość i agresywność doustnej i miejscowej fototerapii oraz zmniejszyć kumulacyjną dawkę PUVA, przy jednoczesnym utrzymaniu czasu remisji. Zmniejszenie częstości PUVA do dwóch razy tygodniowo u chorych o jasnym fototypie nie wpływa na skuteczność PUVA.<sup>63-66</sup> W randomizowanym badaniu kontrolowanym przeprowadzonym z udziałem 28 chorych oceniono działanie PUVA stosowanej dwa razy tygodniowo na jedną połowę ciała i trzy razy tygodniowo na drugą połowę ciała nie wykazano różnic we wskaźniku PASI (Psoriasis Area and Severity Index) po 25 naświetlaniach, który wynosił 92,9% dla dwóch i 94,8% dla trzech naświetlań w tygodniu. Dawka kumulacyjna UVA w leczeniu stosowanym dwa razy w tygodniu była istotnie mniejsza i wynosiła 142,5 vs 241,4 J/cm<sup>2</sup> w grupie stosującej leczenie trzy razy w tygodniu.<sup>66</sup> Niedawno opublikowano wyniki randomizowanego badania kontrolowanego przeprowadzonego u osób z ciemniejszym fototypem, w którym potwierdzono taką obserwację w tej grupie chorych, wykazując że fototerapia prowadzona dwa razy w tygodniu podtrzymuje skuteczność PUVA i może poprawiać wskaźnik ryzyko/korzyść.<sup>67</sup>

**Tabela 3. PUVA dłoni/stóp**

PUVA dłoni/stóp	8-MOP	TMP
Stężenie	0,5 ml 1,2% roztworu 8-MOP w 2 litrach wody, stężenie roztworu 3 mg/l	5 mg TMP w 10 ml etanolu, wymieszać z 15 l wody
Moczenie	Moczyć 15 minut, przed UVA 30 minut przerwy	Moczyć 15 minut, przed UVA 30 minut przerwy
Dawka początkowa	1-2 J/cm <sup>2</sup>	1-2 J/cm <sup>2</sup>
Zwiększanie dawki	0,5-1 J/cm <sup>2</sup>	0,5-1 J/cm <sup>2</sup>
Częstość	2 razy w tygodniu	2 razy w tygodniu
Dowody naukowe	Przegląd piśmiennictwa + opinia ekspertów	

Często stosuje się leczenie podtrzymujące PUVA, mimo ograniczonych danych dotyczących ryzyka i korzyści takiego postępowania. Wśród dermatologów pochodzących z Francji, Belgii i Holandii przeprowadzono ankietę, aby ocenić korzystanie z PUVA w praktyce klinicznej i określić, czy zalecenia dotyczące bezpieczeństwa są przestrzegane. Wyniki pokazały, że 15-40% dermatologów w tych krajach stosuje PUVA w terapii podtrzymującej.<sup>68</sup> W wielu wytycznych odradza się stosowanie podtrzymującej PUVA u chorych na łuszczycę, podczas gdy inne zalecają jej stosowanie u pacjentów ze szczególnie agresywną postacią choroby.<sup>8,44,45</sup> Aby ocenić znaczenie krótkoterminowego leczenia podtrzymującego u chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą po osiągnięciu całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian, przeprowadzono prospektywne badanie porównujące prawą i lewą połowę ciała. Średni czas do nawrotu bez terapii podtrzymującej wynosił 4,5±3,4 miesiąca. Natomiast średni czas do nawrotu u chorych stosujących terapię podtrzymującą wynosił 4,6±3,4 miesiąca. W badaniu jednoznacznie stwierdzono, że krótkoterminowa terapia podtrzymująca nie jest skuteczna w zapobieganiu wczesnym nawrotom łuszczycy i powinno się jej unikać.<sup>69</sup>

PUVA kąpielowa w leczeniu dłoni stóp jest stosowana nieco inaczej niż PUVA innych okolic ciała. Zalecenia podają większe stężenia psoralenu, 3-5 mg/l.<sup>18</sup> W tabeli 3 przedstawiono schemat Brytyjskiej Grupy Fotodermatologii opracowany w 1994 roku w postaci konsensusu i uaktualniony w 2000 roku.<sup>45,46</sup>

#### Leczenie domowe UV

Od początku jego stosowania, czyli od połowy lat 70. XX wieku, leczenie domowe UV nie zostało jednogłośnie zaakceptowane przez dermatologów. Wiadomo, że

duży odsetek chorych na łuszczycę leczy się na własną rękę korzystając z solariów.<sup>30</sup> Koncepcja leczenia domowego powstała po to, by zwiększyć wygodę, zmniejszyć koszty, a jednocześnie zachować bezpieczeństwo leczenia. Przegląd piśmiennictwa i badanie kwestionariuszowe przeprowadzony wśród 343 dermatologów z Holandii i 142 z 32 innych państw wykazały, że najważniejszymi przyczynami zalecenia domowej fototerapii są zbyt duża odległość od ośrodka dysponującego sprzętem oraz poświęcanie zbyt długiego czasu na leczenie. Największą wadą leczenia domowego jest niewłaściwe serwisowanie i użytkowanie sprzętu.<sup>28</sup> Obecnie w leczeniu domowym stosuje się głównie lampy NB-UVB, ze względu na większą skuteczność w porównaniu z BB-UVB i większe bezpieczeństwo w porównaniu z UVA (PUVA). W licznych badaniach wykazano, że domowe leczenie UV jest praktycznym i przydatnym narzędziem o podobnej skuteczności do fototerapii prowadzonej w klinikach, a jednocześnie jest metodą bezpieczną i efektywną kosztowo, jeśli dostępne są szkolenia z zakresu działania sprzętu i odpowiednia pomoc.<sup>28,70</sup>

Przeciwnicy rozpowszechniania fototerapii domowej zalecają ostrożność ze względu na niestosowanie się chorych do zaleceń, słabą kontrolę leczenia, suboptymalną skuteczność i większe ryzyko fototoksyczności. W badaniu przeprowadzonym u 27 chorych oceniających fototerapię domową w połączeniu z acyretyną, wykazano, że badani przestrzegali schematów fototerapii, stosując przeciętnie 2-3 naświetlenia tygodniowo.<sup>29</sup> Niestety, ponad 55% dermatologów uważa, że fototerapia UVB prowadzona w domu jest mniej skuteczna w porównaniu do fototerapii w warunkach ambulatoryjnych. Niektórzy spośród nich sądzą, że fototerapia UVB w domu niesie za sobą większe ryzyko wystąpie-



nia rumienia, oparzeń, kancerogenezy oraz fotostarzenia skóry w porównaniu z fototerapią stosowaną w szpitalu.<sup>28</sup> Dostępne dane potwierdzają natomiast, że nie ma różnic pod względem bezpieczeństwa i wyników leczenia między fototerapią prowadzoną w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych a fototerapią w warunkach domowych.<sup>71,72</sup> Dermatolodzy zalecają, aby wykorzystanie fototerapii domowej ograniczyć do chorych mających trudności z dojazdem do szpitala.<sup>30</sup> Mimo przestróg domowe leczenie UVB jest zalecane u około 5% pacjentów na całym świecie (z pewną zmiennością w różnych krajach).<sup>28</sup>

W niedawno przeprowadzonym w Holandii badaniu z pojedynczą ślepą próbą PLUTO uczestniczyło 196 chorych na łuszczycę, których losowo przydzielano do grup otrzymujących fototerapię w warunkach domowych i w placówce ochrony zdrowia. Nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności leczenia, 70% badanych leczonych w domu i 73% leczonych ambulatoryjnie osiągnęło 50% redukcję wskaźnika PASI. Jakość życia badanych wzrastała niezależnie od metody leczenia. Badani częściej oceniali swoje doświadczenia z leczeniem jako doskonałe, kiedy leczeni byli w domu (42%), niż kiedy leczeni byli ambulatoryjnie (23%). Chorzy leczeni w domu zgłaszali również istotnie mniejsze obciążenie leczeniem w porównaniu z pacjentami leczonymi ambulatoryjnie.<sup>72</sup>

#### **UVB z lub bez leczenia miejscowego lub systemowego**

Miejscowe stosowanie steroidów jest leczeniem początkowym z wyboru w przypadku łagodnej łuszczycy plackowatej, które może być bezpiecznie łączone z fototerapią, potencjalnie prowadząc do szybszej odpowiedzi na leczenie. Skojarzenie miejscowych steroidów z promieniowaniem UVB przynosi jednak niewielkie długoterminowe korzyści, dlatego nie jest powszechnie zalecane.<sup>13,17,73-75</sup> Kalcypotriol może wspomagać działanie fototerapii – wymaga jednak pewnych środków ostrożności, aby takie skojarzone leczenie nie zahamowało lub nie zmieniło cząsteczki kalcypotriolu. Jeśli kalcypotriol jest aplikowany na skórę bezpośrednio przed ekspozycją na UV, światło może inaktywować jego cząsteczkę. Dlatego promieniowanie UV powinno być stosowane w pierwszej kolejności, a następnie tego samego dnia należy zastosować miejscowy kalcypotriol. W ostateczności kalcypotriol może być aplikowany co najmniej dwie godziny przed naświetlaniem UV.<sup>76</sup> Miejscowe retinoidy skutecznie zwiększają rezultaty leczenia UV.<sup>77</sup>

Badanie przeprowadzone u 54 chorych na łuszczycę plackowatą wykazało skuteczność połączenia tazarotenu z UVB. Chorzy otrzymujący takie leczenie skojarzone osiągnęli większą redukcję blaszki łuszczycowej przy istotnym zmniejszeniu liczby naświetlań UVB.<sup>78</sup> Tolerancję leczenia ograniczają reakcje z podrażnienia, takie jak pieczenie, złuszczenie oraz zapalenie skóry związane z działaniem retinoidów.

Skojarzenie antralin z UVB jest skutecznym i uznanym sposobem leczenia.<sup>13</sup> Smoła węglowa jest od dawna uznawana za skuteczną opcję terapeutyczną w łuszczycy, chociaż wielu chorych nie toleruje jej zapachu, kłopotliwego nakładania i brudzenia ubrań. W Stanach Zjednoczonych smoła węglowa popadła w niełaskę ze względu na obawy związane z kancerogenezą. W żadnych badaniach epidemiologicznych nie potwierdzono jednak zwiększonego ryzyka nowotworów związanego ze stosowaną zewnątrznie smolą węglową.<sup>79</sup> W jednym z badań oceniających nowy roztwór smoły węglowej przedstawiono obiecujące efekty po połączeniu preparatu z NB-UVB. Badani nakładali smołę węglową (liquor carbonis detergens, LCD) na jedną połowę ciała dwa razy dziennie, a następnie całe ciało było naświetlane NB-UVB 3 razy w tygodniu przez maksymalnie 12 tygodni. Pod koniec 4 tygodnia zaobserwowano statystycznie istotną odpowiedź w grupie stosującej NB-UVB z LCD w porównaniu z grupą stosującą samo NB-UVB.<sup>80</sup>

Niektóre badania zalecają stosowanie balneoterapii w leczeniu łuszczycy,<sup>81</sup> inne natomiast są w tej kwestii sceptyczne.<sup>55</sup> Balneoterapia polega na zanurzeniu pacjenta w bogatym w magnez 5-15% roztworze soli, a następnie zastosowaniu naświetlania NB-UVB na jeszcze mokrą skórę. Jony magnezu zmniejszają prezentację antygeny w skórze.<sup>82</sup> Skóra wykąpana w słonej wodzie wymaga mniejszej dawki promieniowania UVB do wystąpienia rumienia, co pozwala na ograniczenie dawek. Aby jednak określić korzyści związane z połączeniem NB-UVB z leczeniem miejscowym potrzeba nieco więcej danych.

Wykazano, że UVB działa również dobrze w połączeniu z metotreksatem; ostatnio wykazano to w randomizowanym badaniu kontrolowanym przeprowadzonym u 24 chorych na łuszczycę plackowatą zajmującą co najmniej 20% powierzchni ciała, którzy otrzymywali 15 mg metotreksatu tygodniowo w 3 dawkach podzielonych lub placebo przez 3 tygodnie przed włączeniem fototerapii NB-UVB. Pacjenci byli leczeni preparatem doustnym i fototerapią przez 24 tygodnie lub do momentu, kiedy wskaźnik PASI zmniejszył się poniżej 10%



**Tabela 4. Połączenie terapii UVB z leczeniem lub bez leczenia miejscowego lub systemowego**

Steroidy miejscowe	Mogą skracać czas do uzyskania odpowiedzi, ale nie stwierdzono istotnej poprawy wyników leczenia <sup>73</sup>
Kalcipotriol	Skojarzenie korzystne, jeśli kalcipotriol stosowany jest prawidłowo (2 godziny przed naświetlaniem UV lub po naświetlaniu)
Retinoidy miejscowe (głównie tazaroten)	Zalecane
Metotreksat	Może być kojarzony z UVB, nie zaleca się łączenia go z PUVA Należy rozpocząć leczenie MTX w dawce 15 mg 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia UVB Należy odstawić MTX po ustąpieniu zmian skórnych
Cyklosporyna	Nie zaleca się leczenia skojarzonego z UVB
Leczenie biologiczne	Alefacept może być bezpiecznie łączony z promieniowaniem UV
Antralina	Zalecane
Smoła węglowa	Skuteczne, chociaż pacjenci mogą skarżyć się na nieprzyjemny zapach, kłopotliwą aplikację i brudzenie ubrań
Balneoterapia	Niejasne korzyści
MTX – metotreksat, UV – promieniowanie ultrafioletowe	

wartości początkowej. Ostatecznie wykazano, że chorzy leczeni metotreksatem+NB-UVB osiągnęli wymagany wskaźnik PASI w ciągu mediany czasu wynoszącej 4 tygodnie, wartość ta była istotnie mniejsza w porównaniu do grupy stosującej placebo i NB-UVB, a badani wymagali mniejszej liczby naświetlań.<sup>83</sup> Ponadto metotreksat może być łączony z PUVA, chociaż właściwie powinno się unikać tego skojarzenia ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju raka skóry.<sup>17</sup> Dodatkową obawą związaną z leczeniem skojarzonym z metotreksatem jest możliwość wystąpienia tzw. reakcji przypomnienia (recall reactions). Oparzenia słoneczne lub reakcje przypomnienia po ekspozycji na UV były obserwowane u niewielu pacjentów, którzy wcześniej doświad-

czyli oparzeń słonecznych, a następnie zostali poddani leczeniu metotreksatem. Objaw polega na wystąpieniu ostrych zapalnych zmian rumieniowych, które pojawiają się w ciągu 3-5 dni leczenia.<sup>84-86</sup>

Cyklosporyna, skuteczna w leczeniu łuszczycy, nie powinna być łączona z UVB, ze względu na wysokie ryzyko raka skóry. W jednym badaniu kohortowym stwierdzono siedmiokrotnie większą częstość raka kolczystokomórkowego w grupie chorych leczonych cyklosporyną i PUVA.<sup>87</sup> Do tej pory przeprowadzono niewiele badań oceniających skojarzenie leków biologicznych i fototerapii. W 2008 roku w badaniu UNITE oceniano bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność NB-UVB stosowanego 3 razy w tygodniu w połączeniu z etanerceptem w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu w leczeniu łuszczycy. Po 12 tygodniach 26% spośród 86 badanych osiągnęło PASI 100, 58,1% PASI 90, a 84,9% osiągnęło PASI 75. Nie zaobserwowano działań niepożądanych, a leczenie było dobrze tolerowane.<sup>88</sup> Wstępne wyniki leczenia skojarzonego NB-UVB z adalimumabem są również obiecujące.<sup>89</sup> Randomizowane badanie porównawcze przeprowadzone u 14 chorych na łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej, porównujące działanie alefaceptu w monoterapii na jednej połowie ciała i połączenie alefaceptu z NB-UVB na drugiej połowie ciała wykazało szybsze i skuteczniejsze ustępowanie zmian łuszczycowych w przypadku leczenia skojarzonego. Średnie wskaźniki PASI na połowach ciała poddawanych naświetlaniu UV i nienaświetlanych były istotnie zmniejszone o odpowiednio 81 i 62%.<sup>90</sup> Leczenie skojarzone z lekami biologicznymi może być w przyszłości korzystną metodą leczenia łuszczycy, ale w chwili obecnej jest zbyt mało dowodów, aby w pełni zalecać taką terapię.<sup>17</sup>

Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia skojarzonego z UVB przedstawiono w tabeli 4.

#### RePUVA/ReUVB

Leczenie skojarzone opornych postaci łuszczycy, w szczególności wykorzystujące retinoidy, jest bardzo skuteczną metodą powodującą ustępowanie zmian. NB-UVB w monoterapii lub w skojarzeniu z doustnym retinoidem – acytretyną – znajduje się wśród metod leczenia pierwszego rzutu u chorych z rozległą łuszczycą, udowodniono, że leczenie skojarzone przyspiesza remisję łuszczycy w porównaniu ze stosowaniem tych dwóch metod osobno.<sup>17,91-95</sup> W 1990 roku Ruzicka i wsp.<sup>94</sup> przeprowadzili badanie z udziałem 40 chorych, którzy byli leczonych acytretyną z UVB, i 38 chorych leczonych UVB i placebo. W grupie leczonej

**Tabela 5. Leczenie ReUVB****Leczenie acytretyną (retinoid) z UV krok po kroku<sup>92</sup>**

Krok 1: przed leczeniem	Wykonać badania czynności wątroby i lipidogram przed leczeniem oraz w zalecanych odstępach czasowych Wykonać test ciąży; acytretyna nie jest zalecana dla kobiet ciężarnych ani planujących ciążę, należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie leczenia i co najmniej 3 lata po jego zakończeniu
Krok 2: Podanie retinoidu	Rozpocząć leczenie małą dawką acytretyny 25 mg/24 h lub 0,3-0,5 mg/kg/24 h na 2 tygodnie przed fototerapią U chorych wcześniej leczonych acytretyną w monoterapii z suboptymalną odpowiedzią należy zmniejszyć dawkę przed rozpoczęciem leczenia UVB lub PUVA w celu minimalizacji rumienia spowodowanego ścięciem warstwy rogowej w wyniku leczenia acytretyną
Krok 3: Fototerapia	W celu ustalenia dawkowania należy korzystać z MED: jeśli nie jest to możliwe dawkowanie należy oprzeć na fototypie skóry Leczenie NB-UVB należy rozpoczynać od dawki 30-50% MED Zwiększanie dawki: o 10-30% MED w przypadku braku rumienia o 0% w przypadku łagodnego rumienia. Zrezygnować z naświetlania, jeśli skóra jest zaczerwieniona i bolesna. W przypadku dodawania retinoidu do już rozpoczętej fototerapii: Zmniejszyć leczenie UV o 50% i utrzymać dawkę przez 6 naświetlań Zakrywać oczy i chronić męskie narządy płciowe
Krok 4: Leczenie podtrzymujące	4 tygodnie po ustąpieniu zmian z użyciem 70-90% ostatniej dawki UV
Dowody naukowe	Konsensus ekspertów wraz z przeglądem piśmiennictwa

MED – minimalna dawka rumieniowa, ReUVB – retinoid + leczenie UVB

acytretyną z UVB stwierdzono istotnie większy odsetek badanych z co najmniej 75% zmniejszeniem wskaźnika PASI w porównaniu z grupą stosującą placebo, odpowiednio 60 i 24%. Mediana kumulacyjnej dawki UVB potrzebnej do osiągnięcia poprawy wskaźnika ciężkości łuszczycy wynosiła odpowiednio 11,8 i 6,9 J/cm<sup>2</sup>.<sup>94</sup> Leczenie skojarzone retinoidem i UVB powinno być rozważane u chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą, umiarkowaną do ciężkiej, u których zmiany nie ustąpiły po wcześniejszym leczeniu UVB, PUVA lub acytretyną w monoterapii, u pacjentów z ograniczonym dostępem do fototerapii w celu uzyskania szybszej odpowiedzi lub u pacjentów, u których nieskuteczne jest leczenie metotreksatem lub cyklosporyną albo leczenie to powoduje nietolerowane działania niepożądane. Jeden z takich schematów został przedstawiony w tabeli 5.<sup>92</sup> Leczenie skojarzone acytretyną z NB-UVB jest zalecane częściej niż leczenie acytretyną z PUVA ze względu na udowodnione ryzyko roz-

woju raka kolczystokomórkowego w przypadku tego ostatniego.<sup>92</sup> Ogólnie, RePUVA i ReNB-UVB powodują zwiększenie skuteczności fototerapii, zmniejszenie liczby i czasu trwania naświetlań oraz dawki kumulacyjnej leczenia potrzebnej do ustąpienia zmian, poprawia wygodę pacjenta oraz zmniejsza koszty leczenia. W jednym z badań wykazano zmniejszenie dawek UVA o 42% i skrócenie czasu do ustąpienia zmian o 10 dni w porównaniu z leczeniem PUVA+placebo. Z drugiej strony, fototerapia umożliwia zmniejszenie dawki retinoidów.<sup>91</sup>

**Laser ekscymerowy, monochromatyczne światło ekscymerowe, fototerapia celowana**

Jeśli zmiany łuszczycowe zajmują ograniczone obszary lub występują pod postacią dyskretnych blaszek, dobrą i skuteczną opcją terapeutyczną jest celowane leczenie UV.<sup>96,97</sup> Zaletami celowanego leczenia UV w porównaniu z fototerapią całego ciała jest zmniejszenie toksycz-

**Tabela 6. Schemat leczenia laserem ekscymerowym według Mysore<sup>8</sup>**

Schemat leczenia laserem ekscymerowym według Mysore	Według MED	Według fototypu skóry
Dawka początkowa	Rozpocząć leczenie od 2 razy MED	I: 300 mJ/cm <sup>2</sup> II: 400-600 mJ/cm <sup>2</sup> III: 800 mJ/cm <sup>2</sup> IV do VI: 1000 mJ/cm <sup>2</sup>
Zwiększanie dawki	W zależności od rumienia	10-20% jeśli dobrze tolerowane
Dawka maksymalna		4000 mJ/cm <sup>2</sup> w fototypach IV-VI
Czas naświetlania		10-15 minut
Dowody naukowe	Doświadczenia autora z 4 lat	

ności, liczby naświetlań oraz kumulacyjnej dawki UV.<sup>98</sup> Terapia celowana UV może być leczeniem podstawowym łuszczycy lub innych chorób skóry lub stanowić dodatek do innych metod leczniczych (włączając inne metody fototerapii), ale nie ma zastosowania do leczenia całego ciała.<sup>96</sup> Laser ekscymerowy jest przykładem fototerapii celowanej dostępnej w leczeniu łuszczycy. Wykorzystuje on połączenie gazu obojętnego i reaktywnego, które powoduje powstanie wzbudzonego dimeru lub ekscymeru, który z kolei wyzwala światło lasera w zakresie ultrafioletu. Laser ekscymerowy jest szczególnie przydatny w przypadku zmian ograniczonych, zajmujących mniej niż 10% powierzchni ciała, u małych dzieci, w okolicach nieeksponowanych (skóra owłosiona głowy, uszy, pachy, pachwiny, szpara międzypośladkowa), w przypadku zmian opornych na leczenie (zmiany na łokciach, kolanach, podudziach i kostkach, przewlekłe zmiany wywołane urazem powstałe w wyniku koebneryzacji, zmiany na dłoniach o niewielkiej grubości) oraz w sytuacjach, kiedy istotne jest dokładne dawkowanie. Standardowy schemat leczenia opracowany przez Mysore przedstawiono w tabeli 6.<sup>8</sup> W randomizowanym badaniu prospektywnym przeprowadzonym u 256 chorych przydzielonych do grupy leczonej PUVA w monoterapii lub naświetlaniami PUVA z laserem ekscymerowym zmniejszenie wskaźnika PASI o co najmniej 90% określono jako całkowite ustąpienie zmiany (complete clearing, CR), a zmniejszenie PASI o co najmniej 50% jako częściową remisję. W badaniu nie wykazano statystycznie istotnej różnicy skuteczności między dwoma grupami, CR w grupie stosującej naświetlania PUVA w monoterapii wynosiła 67,3%,

a w grupie leczonej laserem ekscymerowym wynosiła 63,6%. Pacjenci leczeni w sposób skojarzony osiągnęli remisję po połowie czasu leczenia ( $15 \pm 6$  vs  $27 \pm 7$  dni) oraz przy wykorzystaniu połowy dawki kumulacyjnej ( $22,9 \pm 5,8$  vs  $53,2 \pm 26,3$ ).<sup>99</sup> Wynikiem końcowym był skrócony czas hospitalizacji i szybsza rehabilitacja chorych na łuszczycę od umiarkowanej do ciężkiej.<sup>8,99</sup> Laser ekscymerowy może być stosowany 2-3 razy w tygodniu bezpośrednio przed lub po naświetlaniach PUVA lub NB-UVB całego ciała. Dawkowanie ustala się na podstawie MED lub fototypu skóry, pod uwagę bierze się również grubość blaszki łuszczycowej.<sup>97</sup> Czas do osiągnięcia remisji po leczeniu laserem ekscymerowym jest taki sam lub krótszy niż w przypadku standardowego leczenia miejscowego.<sup>100</sup> W ostatnich latach pojawiło się kilka nowych, bardziej specjalistycznych możliwości wykorzystujących działanie światła. Monochromatyczne światło ekscymerowe (monochromatic excimer light, MEL) jest laserem emitującym światło o długości 308 nm dzięki wykorzystaniu ksenonu i chloru. Zaletą MEL w porównaniu z laserem ekscymerowym jest możliwość leczenia większych obszarów skóry przy potencjalnie mniejszych kosztach zabiegu. MEL okazał się skuteczny w przypadku łuszczycy zwykłej, w postaci łagodnej do umiarkowanej, w szczególności w przypadku łuszczycy dłoni i stóp.<sup>101-103</sup> Miejscowa PUVA jest uznaną metodą leczenia łuszczycy dłoni i stóp. Badanie randomizowane z zaślepionymi badaczami porównujące działanie MEL na jednej połowie ciała i cream-PUVA na drugiej połowie ciała w leczeniu niekrostkowej łuszczycy dłoni i stóp wykazało podobną skuteczność obydwu metod



(redukcja PASI o 63,57% w przypadku MEL i 64,64% w przypadku cream-PUVA).<sup>102</sup> W tej sytuacji klinicznej MEL może być wygodniejszy dla pacjenta, ponieważ nie wymaga nakładania psolarenu przed zabiegiem. Dostępnych jest niewiele badań klinicznych dotyczących wskazań do leczenia MEL.

Wykorzystująca światło fototerapia celowana okazała się również skuteczna w leczeniu łuszczycy. Urządzenia emitują światło zarówno w paśmie UVA, jak i UVB, a ponadto są mniejsze i tańsze niż większość laserów. Te źródła światła są szczególnie przydatne w leczeniu niewielkich zmian chorobowych.<sup>8</sup> Wstępne badania dotyczące celowanej fototerapii BB-UVB wskazują na korzyści w leczeniu łuszczycy plackowatej. Jedno z badań wykazało skuteczność celowanej fototerapii BB-UVB przy mniejszej liczbie naświetlań (6-8) potrzebnych do ustąpienia zmian i kosztach niższych niż w przypadku lasera ekscymerowego. Badanie objęło 28 kolejnych chorych na łuszczycę plackowatą. Byli oni leczeni dwa razy w tygodniu celowaną lampą UVB emitującą światło w zakresie 290-320 nm przez łącznie 16 tygodni. Początkowa dawka UVB wynosiła od 150 do 350 mJ/cm<sup>2</sup> MED. Największą poprawę wskaźnika PASI zaobserwowano po 6 tygodniach z 73% poprawą, zmniejszenie wskaźnika do 63% obserwowano po 16 tygodniach. Ogólnie, u 36% pacjentów stwierdzono większą niż 75% poprawę PASI, a 21% całkowite ustąpienie zmian.<sup>104</sup> Badanie przeprowadzone w 2008 roku oceniało działanie miejscowego 8-metoksypsoralenu z celowanym leczeniem NB-UVB i wykazało poprawę wyników leczenia przy mniejszej liczbie naświetlań i zmniejszonej dawce kumulacyjnej NB-UVB.<sup>105</sup> Ocena zastosowania nowych laserów i źródeł światła jest ciągle na wczesnych etapach z perspektywą rozwojowych możliwości w najbliższych latach.

#### WADY FOTOTERAPII

Mimo że fototerapia jest zasadniczo skuteczna w terapii łuszczycy, to indywidualna odpowiedź na leczenie i jego optymalna długość do ustąpienia zmian skórnych jest zmienna. Wielu pacjentów obawia się ryzyka wystąpienia raka skóry, szczególnie po PUVA. Dodatkowo, niektórzy pacjenci leczeni PUVA skarżą się na świąd z towarzyszącą bolesnością i pieczeniem, który może utrzymywać się miesiące po zakończeniu leczenia. Ponadto fototerapia może być dla pacjentów czasochłonną i niewygodną metodą leczenia. Badanie, które przeprowadzili Novakovic, Cotton i Hawk<sup>106</sup> potwierdziło, że śródskórna analiza spektrofotometryczna jest szybką, łatwą i nieinwazyjną metodą przewidywania

skuteczności fototerapii w leczeniu łuszczycy, umożliwia ona wcześniejsze zakończenie leczenia u niektórych pacjentów, co oszczędza czas i koszt leczenia, minimalizuje działania niepożądane oraz umożliwia wczesne rozpoczęcie innego leczenia. Potrzebne są jednak dalsze badania.

Podsumowując, promieniowanie ultrafioletowe jest skuteczną, stosunkowo bezpieczną metodą leczenia, stanowiącą ważne narzędzie w terapii łuszczycy. Fototerapia NB-UVB jest uważana za leczenie pierwszego rzutu w przypadku rozległej łuszczycy plackowatej. Niezależnie od tego, czy stosuje się promieniowe ultrafioletowe, preparaty miejscowe, leczenie doustne czy wstrzyknięcia, leczenie łuszczycy wymaga poświęcenia czasu zarówno przez lekarza i pacjenta. Leczenie musi być indywidualnie dobierane do potrzeb pacjenta. Włączenie fototerapii do algorytmów leczenia umożliwia poprawę efektywności kosztowej leczenia łuszczycy i jego wyników.

Center for Dermatology Research jest wspierane częściowo przez nieograniczone granty naukowe z Laboratoriów Galderma, L.P. oraz National Biological Corporation.

Klauzula jawności: Dr Feldman otrzymał wynagrodzenie za badania, wykłady lub konsultacje od firmy Connetics, Roche, Amgen, Biogen and Genentech. Dr Bagel otrzymał wynagrodzenie za badania, wykłady lub konsultacje od firmy Amgen, Abbott, Centacor, Neostata, Galderma, Warner-Chilcott, ponadto jest właścicielem Psoriasis Treatment Center of Central New Jersey. Żaden z pozostałych autorów nie zgłosił konfliktu interesów.

Wnioski o odbitki: Steven R. Feldman, MD, PhD, Department of Dermatology, Wake Forest University School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157-1071, Stany Zjednoczone.

©2011 by the American Academy of Dermatology, Inc. Reprinted from J Am Acad Dermatol 2011;64:936-49 A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment by Whitney Lapolla, MD, Brad A. Yentzer, MD, Jerry Bagel, MD, Christian R. Halvorson, BA, Steven R. Feldman, MD, PhD with permission from Elsevier.

#### Piśmiennictwo

1. Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M, McBurney EI, Mease P, Menter A, et al. AAD consensus statement on psoriasis therapies. J Am Acad Dermatol 2003;49:897-9.
2. Guenther L, Langley RG, Shear NH, Bissonnette R, Ho V, Lynde C, et al. Integrating biologic agents into management of moderate-to-severe psoriasis: a consensus of the Canadian Psoriasis Expert Panel. February 27, 2004. J Cutan Med Surg 2004;8:321-37.
3. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. Br J Dermatol 2004;151 (Suppl. 69):3-17.
4. Delrosso G, Bornačina C, Farinelli P, Bellinzona F, Leigh G, Colombo E. Bath PUVA and psoriasis: is a milder treatment a worse treatment? Dermatology 2008;216:191-3.
5. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. J Am Acad Dermatol 2003;49(2 Suppl):S78-86.



6. Feldman SR, Koo JY, Lebwohl MG, Menter A, Van Voorhees A. The Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pocket Guide: Treatment algorithms and management options. National Psoriasis Foundation; 2005.
7. Kostovic K, Pasic A. Phototherapy of psoriasis: review and update. *Acta Dermatovenerol Croat* 2004;12:42-50.
8. Mysore V. Targeted phototherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:119-25.
9. Housman TS, Rohrbach JM, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Phototherapy utilization for psoriasis is declining in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:557-9.
10. Yoshimura M, Namura S, Akamatsu H, Horio T. Antimicrobial effects of phototherapy and photochemotherapy in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1996;135:528-32.
11. Dotterud LK, Wilsaard T, Vorland LH, Falk ES. The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Int J Circumpolar Health* 2008;67:254-60.
12. Glaser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Harder J, Schroder JM, et al. UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1117-23.
13. Honigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:343-50.
14. Morita A, Krutmann J. Ultraviolet A radiation-induced apoptosis. *Methods Enzymol* 2000;319:302-9.
15. Gruner S, Zwirner A, Strunk D, Sonnichsen N. The influence of topical dermatological treatment modalities on epidermal Langerhans cells and contact sensitization in mice. *Contact Dermatitis* 1992;26:241-7.
16. DeSilva B, McKenzie RC, Hunter JA, Norval M. Local effects of TL01 phototherapy in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:268-9.
17. Zanolli M. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004;22:397-406, viii.
18. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol* 2008;26:464-76.
19. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2006;142:836-42.
20. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:325-8.
21. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:728-32.
22. Storbeck K, Holzle E, Schurer N, Lehmann P, Plewig G. Narrow-band UVB (311 nm) versus conventional broadband UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:227-31.
23. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:893-900.
24. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997;133:1514-22.
25. Pasic A, Ceovic R, Lipozencic J, Husar K, Susic SM, Skerlev M, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2003;20:71-7.
26. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilisland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:196-9.
27. Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981;76:359-62.
28. Koek MB, Buskens E, Bruijnzeel-Koomen CA, Sigurdsson V. Home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: discrepancy between literature, guidelines, general opinions and actual use. Results of a literature review, a web search, and a questionnaire among dermatologists. *Br J Dermatol* 2006;154:701-11.
29. Yentzer BA, Yelverton CB, Pearce DJ, Camacho FT, Makhzoumi Z, Clark A, et al. Adherence to acitretin and home narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:577-81.
30. Sarkany RP, Anstey A, Diffey BL, Jobling R, Langmack K, McGregor JM, et al. Home phototherapy: report on a workshop of the British Photodermatology Group, December 1996. *Br J Dermatol* 1999;140:195-9.
31. Cameron H, Yule S, Moseley H, Dawe RS, Ferguson J. Taking treatment to the patient: development of a home TL-01 ultraviolet B phototherapy service. *Br J Dermatol* 2002;147:957-65.
32. Morita A, Shintani Y, Nishida E, Kato H, Yoshida H, Minamoto M, et al. Feasibility and accuracy of a newly developed hand-held device with a flat-type fluorescent lamp for measuring the minimal erythema dose for narrowband UVB therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009;25:41-4.
33. Valkova S. UVB phototherapeutic modalities. Comparison of two treatments for chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007;16:26-30.
34. Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J, van de Kerkhof PC, Evers AW, Gerritsen MJ. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *Br J Dermatol* 2009;161:1351-6. Epub April 10.
35. Boztepe G, Akinci H, Sahin S, Karaduman A, Evans SE, Erkin G, et al. In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy: is it time to quit 20% increments? *J Am Acad Dermatol* 2006;55:269-71.
36. Ibbotson SH, Bilisland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151:283-97.
37. Wainwright NJ, Dawe RS, Ferguson J. Narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy for psoriasis: which incremental regimen? *Br J Dermatol* 1998;139:410-4.
38. Youssef RM, Mahgoub D, Mashaly HM, El-Nabarawy E, Samir N, El-Mofty M. Different narrowband UVB dosage regimens in dark skinned psoriatics: a preliminary study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:256-9.
39. Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, Ferguson J. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? *Br J Dermatol* 1998;138:833-9.
40. Leenutaphong V, Nimkulrat P, Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:202-6.
41. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;147:973-8.
42. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M, Szeimies RM. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology* 2001;202:108-15.
43. Boztepe G, Karaduman A, Sahin S, Hayran M, Kolemen F. The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: a prospective randomized clinical trial. *Int J Dermatol* 2006;45:245-50.
44. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007;299:111-38.
45. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994;130:246-55.
46. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J, et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group. *Br J Dermatol* 2000;142:22-31.
47. Morison WL. Phototherapy and photochemotherapy: an update. *Semin Cutan Med Surg* 1999;18:297-306.



48. van Weelden H, Young E, van der Leun JC. Therapy of psoriasis: comparison of photochemotherapy and several variants of phototherapy. *Br J Dermatol* 1980;103:1-9.
49. Cripps DJ, Lowe NJ. Photochemotherapy for psoriasis remission times. Psoralens and UV-A and combined photochemotherapy with anthralin. *Clin Exp Dermatol* 1979;4:477-83.
50. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
51. Kornhauser A, Wamer WG, Giles AL Jr. Psoralen phototoxicity: correlation with serum and epidermal 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen in the guinea pig. *Science* 1982;217:733-5.
52. Tanew A, Ortel B, Rappersberger K, Honigsmann H. 5-Methoxypsoralen (Bergapten) for photochemotherapy. Bioavailability, phototoxicity, and clinical efficacy in psoriasis of a new drug preparation. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:333-8.
53. Fischer T, Alsins J. Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps. *Acta Derm Venereol* 1976;56:383-90.
54. Hannuksela M, Karvonen J. Trioxsalen bath plus UVA effective and safe in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1978;99:703-7.
55. Gawlik C, Gibis B, Sander G, Rheinberger P. [Usefulness and necessity of unsynchronized photosolotherapy and bath-PUVA two variants of balneophototherapy—in funded ambulatory health care]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2001;95:509-12. German.
56. Streit V, Wiedow O, Christophers E. Treatment of psoriasis with polyethylene sheet bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:208-10.
57. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977;68:328-35.
58. Henseler T, Wolff K, Honigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981;1:853-7.
59. Ibbotson SH, Farr PM. The time-course of psoralen ultraviolet A (PUVA) erythema. *J Invest Dermatol* 1999;113:346-50.
60. Behrens-Williams S, Gruss C, Grundmann-Kollmann M, Peter RU, Kerscher M. Assessment of minimal phototoxic dose following 8-methoxypsoralen bath: maximal reaction on average after 5 days. *Br J Dermatol* 2000;142:112-5.
61. Gonzalez-Sixto B, Roson E, Mayo E, Garcia-Doval I, Conde A, Cruces M. Minimal phototoxic dose determination at 72 h vs. 120 h. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1419-20.
62. Collins P, Wainwright NJ, Amorim I, Lakshminpathi T, Ferguson J. 8-MOP PUVA for psoriasis: a comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen with a skin-type approach. *Br J Dermatol* 1996;135:248-54.
63. Diette KM, Momtaz T, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Psoralens and UV-A and UV-B twice weekly for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1984;120:1169-73.
64. Sakuntabhai A, Sharpe GR, Farr PM. Response of psoriasis to twice weekly PUVA. *Br J Dermatol* 1993;128:166-71.
65. Legat FJ, Hofer A, Quehenberger F, Kahofer P, Kerl H, Wolf P. Reduction of treatment frequency and UVA dose does not substantially compromise the antipsoriatic effect of oral psoralen-UVA. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:746-54.
66. Valbuena MC, Hernandez O, Rey M, Sanchez G, de Quintana LP. Twice- vs. thrice-weekly MPD PUVA in psoriasis: a randomized-controlled efficacy study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:126-9.
67. El-Mofty M, El Weshahy H, Youssef R, Abdel-Halim M, Mashaly H, El Hawary M. A comparative study of different treatment frequencies of psoralen and ultraviolet A in psoriatic patients with darker skin types (randomized-controlled study). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:38-42.
68. Faguer K, Roelands R, Domp Martin A, van der Veen W, Coster J, Stoof T, et al. Photo(chemo)therapy in private practice in Belgium, France and The Netherlands. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:59-63.
69. Radakovic S, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Failure of short-term psoralen and ultraviolet A light maintenance treatment to prevent early relapse in patients with chronic recurring plaque-type psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009;25:90-3.
70. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
71. Carlin CS, Callis KP, Krueger GG. Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:436-42.
72. Koek MB, Buskens E, van Weelden H, Steegmans PH, Bruijnzeel-Koomen CA, Sigurdsson V. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO study). *BMJ* 2009;338:b1542.
73. Meola T Jr, Soter NA, Lim HW. Are topical corticosteroids useful adjunctive therapy for the treatment of psoriasis with ultraviolet radiation? A review of the literature. *Arch Dermatol* 1991;127:1708-13.
74. Morison WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Controlled study of PUVA and adjunctive topical therapy in the management of psoriasis. *Br J Dermatol* 1978;98:125-32.
75. Schmoll M, Henseler T, Christophers E. Evaluation of PUVA, topical corticosteroids and the combination of both in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1978;99:693-702.
76. Kragballe K. Vitamin D and UVB radiation therapy. *Cutis* 2002; 70(5 Suppl):9-12.
77. Guenther LC. Optimizing treatment with topical tazarotene. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:197-202.
78. Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Vasilopoulos AI, Lue JC, Sefton J, et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:821-8.
79. Paghdal KV, Schwartz RA. Topical tar: back to the future. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:294-302.
80. Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol* 2009;8:351-7.
81. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Wolff G, Landthaler M, Glassl A, Walther T, et al. Evaluation of a multicentre study of synchronous application of narrowband ultraviolet B phototherapy (TL-01) and bathing in Dead Sea salt solution for psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2000;142:740-7.
82. Schempp CM, Dittmar HC, Hummler D, Simon-Haarhaus B, Schulte-Monting J, Schopf E, et al. Magnesium ions inhibit the antigen-presenting function of human epidermal Langerhans cells in vivo and in vitro. Involvement of ATPase, HLA-DR, B7 molecules, and cytokines. *J Invest Dermatol* 2000;115:680-6.
83. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1013-8.
84. Kaya TI, Tiftik N, Tursten U, Ikizoglu G, Yalcin A. Ultraviolet recall phenomenon associated with methotrexate and cytarabine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:353-4.
85. Goldfeder KL, Levin JM, Katz KA, Clarke LE, Loren AW, James WD. Ultraviolet recall reaction after total body irradiation, etoposide, and methotrexate therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:494-9.
86. Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:758-62.
87. Marciel I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042-5.
88. Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmetts CA, Koo J, et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol* 2008;7:245-53.
89. Lucas A, Belinchon I, Perez-Crespo M, Mataix J, Betloch I. Successful response to narrow-band UVB in a patient undergoing concomitant treatment with adalimumab for psoriasis. *Australas J Dermatol* 2008;49:173-4.



90. Legat FJ, Hofer A, Wackernagel A, Salmhofer W, Quehenberger F, Kerl H, et al. Narrowband UV-B phototherapy, alefacept, and clearance of psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143:1016-22.
91. Tanew A, Guggenbichler A, Honigsman H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, doubleblind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:682-4.
92. Lebwahl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:544-53.
93. Kampitak T, Asawanonda P. The efficacy of combination treatment with narrowband UVB (TL-01) and acitretin vs narrowband UVB alone in plaque-type psoriasis: a retrospective study. *J Med Assoc Thai* 2006;89(Suppl. 3):S20-4.
94. Ruzicka T, Sommerburg C, Braun-Falco O, Koster W, Lengen W, Lensing W, et al. Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol* 1990;126:482-6.
95. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:591-4.
96. Feldman SR, Mellen BG, Housman TS, Fitzpatrick RE, Geronemus RG, Friedman PM, et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:900-6.
97. Gerber W, Arheilger B, Ha TA, Hermann J, Ockenfels HM. Ultraviolet B 308-nm excimer laser treatment of psoriasis: a new phototherapeutic approach. *Br J Dermatol* 2003;149:1250-8.
98. Stein KR, Pearce DJ, Feldman SR. Targeted UV therapy in the treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2008;19:141-5.
99. Trott J, Gerber W, Hammes S, Ockenfels HM. The effectiveness of PUVA treatment in severe psoriasis is significantly increased by additional UV 308-nm excimer laser sessions. *Eur J Dermatol* 2008;18:55-60.
100. Feldman SR. Remissions of psoriasis with excimer laser treatment. *Dermatol Online J* 2002;8:23.
101. Han L, Somani AK, Huang Q, Fang X, Jin Y, Xiang LH, et al. Evaluation of 308-nm monochromatic excimer light in the treatment of psoriasis vulgaris and palmoplantar psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:231-6.
102. Neumann NJ, Mahnke N, Korpusik D, Stege H, Ruzicka T. Treatment of palmoplantar psoriasis with monochromatic excimer light (308-nm) versus cream PUVA. *Acta Derm Venereol* 2006;86:22-4.
103. Aubin F, Vigan M, Puzenat E, Blanc D, Drobacheff C, Deprez P, et al. Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses. *Br J Dermatol* 2005;152:99-103.
104. Lapidot M, Adatto M, David M. Targeted UVB phototherapy for psoriasis: a preliminary study. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:642-5.
105. Asawanonda P, Amornpinyokeit N, Nimnuan C. Topical 8-methoxypsoralen enhances the therapeutic results of targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:50-5.
106. Novakovic L, Cotton S, Hawk JL. Spectrophotometric intracutaneous analysis as an early non-invasive predictor of efficacy in the phototherapy of psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009;25:81-5.

## KOMENTARZ

**Prof. dr hab. n. med. Hanna Wolska**

Katedra i Klinika Dermatologii WUM

Przedstawiony artykuł jest klasycznym przykładem pracy poglądowej, w której autorzy w minimalnym zakresie prezentują własne stanowisko lub doświadczenie. W większości cytowane są w nim opinie i dane znane lekarzom zajmującym się fototerapią, a z rzeczy nowych nieco szerzej omówione jest stosowanie tzw. fototerapii celowanej. Metoda ta opiera się na użyciu przede wszystkim lasera ekscymerowego, samego lub w połączeniu z naświetlaniami całego ciała metodą PUVA lub wąskozakresowym UVB. Użycie światła laserowego ma w tych ostatnich przypadkach zastąpić terapię skojarzoną – światłem i preparatami miejscowymi. Niewątpliwie takie postępowanie pozwala na szybsze całkowite usunięcie zmian skórnych, jednak w naszych warunkach jest to nadal opcja eksperymentalna i mało dostępna. Jeśli chodzi o dane dotyczące zastosowania terapii świetlnych w połączeniu z lekami biologicznymi, to należy zgodzić się z autorami, że liczba przeprowadzonych

do tej pory badań kontrolowanych na ten temat jest mała, jednak obserwacje wskazują na przydatność stosowania takich połączeń. Na podstawie dostępnych danych należy założyć, że w takich przypadkach najbezpieczniejsze jest stosowanie wąskozakresowego UVB. Generalnie konkluzje autorów są oczywiste. Podstawowymi metodami fototerapii są obecnie naświetlania metodą PUVA i UVB (głównie wąskozakresowym, WZ-UVB ~311 nm). Zatrzymując się na chwilę na naświetlaniach WZ-UVB, warto podkreślić to, co przytaczają autorzy, że do uzyskania istotnej poprawy potrzeba w łuszczycy 20-36 naświetlań. Ocenianie terapii wąskozakresowym UVB jako nieskutecznej po kilku lub kilkunastu zabiegach jest całkowicie błędne. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że naświetlania WZ-UVB powinny być leczeniem pierwszego rzutu w rozległej łuszczycy plackowatej. Z tym trudno się zgodzić. Naświetlania WZ-UVB są może najbezpieczniejszą formą fototerapii, ale przy



rozległych, bardziej nacieczonych zmianach, zwłaszcza zlokalizowanych na kończynach dolnych, ich skuteczność (o ile nie są prowadzone w połączeniu z ogólnie podawanymi retinoidami) często jest znikoma. Ponadto należy pamiętać o tym, co przytaczają też autorzy, że te naświetlania nie wpływają tak korzystnie na długość remisji jak PUVA!

Warto zwrócić uwagę na problem terapii podtrzymującej. Długie rozważania autorów na temat stosowania podtrzymującej terapii PUVA wydają się bez sensu, gdyż niekorzystny wpływ takiej formy leczenia na rozwój przyspieszonego starzenia się skóry i zwiększoną zapadalność na raki kolczystko-mórkowe został dawno udowodniony. Komentarza wymaga też akapit dotyczący leczenia przez pacjentów w domu. Autorzy koncentrują się głównie na skuteczności takiej terapii. Nie można podważyć badań, że jest ona równie skuteczna jak prowadzona w ośrodkach specjalistycznych i że stanowi mniejszy kłopot dla pacjenta. Problem polega jednak na jej nadmiernym stosowaniu, nie tylko na jakości sprzętu. Lekarz nie ma praktycznie żadnej kontroli nad

częstością zbiegów stosowanych przez chorego. Co prawda terapia ta jest obecnie prowadzona głównie za pomocą lamp emitujących UVB, co zmniejsza ryzyko odległych działań niepożądanych, takich jak po PUVA, niemniej całkowite wykluczenie ich jest niemożliwe.

Jeszcze parę uwag na temat terapii skojarzonej. Autorzy słusznie wyodrębniają podrozdział o Re-PUVA, Re-UVB, gdyż są to jak dotychczas (przed lekami biologicznymi) najskuteczniejsze metody terapii nasilonej łuszczycy plackowatej, z zaznaczeniem jednak, że ze skuteczniejszym działaniem Re-PUVA. Nieco dziwne jest kategoryczne stwierdzenia, że nie należy łączyć cyklosporyny z naświetlaniami UVB, a w końcówce tego stwierdzenia przytoczenie pracy o cyklosporynie i PUVA. Jeśli już jakaś forma fototerapii wydaje się wskazana u pacjentów leczonych cyklosporyną, to właśnie naświetlania UVB. W sumie w pracy zawarte są jednak praktyczne, powszechnie akceptowane wskazówki dotyczące terapii PUVA, local-PUVA i naświetlań WZ-UVB, może więc być ona przydatna dla lekarza dermatologa.