



UNIVERZITA KARLOVA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň

Nina Benáková

**Metody a mechanismy fototerapie
v dermatovenerologii**

Phototherapy in dermatovenerology
- methods and mechanisms

Disertační práce

Praha, červenec 2011

Název školy: Lékařská fakulta Univerzity Karlova v Plzni,
katedra dermatovenerologie

Typ práce: disertační

Název práce: Metody a mechanismy fototerapie v dermatovenerologii
Autor: Nina Benáková

Studijní program: doktorandský, kombinované studium
Studijní obor: dermatovenerologie

Vedoucí práce: doc. MUDr. P. Cetková, PhD.
Pracoviště: dermatovenerologická klinika FN a LF UK Plzeň

Místo a rok obhajoby: Plzeň 2011

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu, které byly řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato disertační práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze, v červenci 2011

Nina Benáková

Poděkování

Poděkování patří především mé školitelce doc. MUDr. P. Cetkové, PhD. za odbornou i kolegiální pomoc po celou dobu doktorandského studia, vedoucímu pracoviště prof. MUDr. K. Pizingerovi, CSc., jakož i prof. MUDr. J. Štorkovi, CSc. z domovského pracoviště. Děkuji také mé rodině za pomoc a trpělivost.

Souhrn

Téma disertační práce jsem zvolila pro dlouholetý zájem o problematiku fototerapie. Fototerapie je léčebné využití světla, především ultrafialového záření. Mechanismy účinku ultrafialového záření na kůži lze označit jako fotobiologické a jejich výzkum nadále probíhá. Na obecné úrovni představuje fototerapie aplikaci energie do kůže, což zahrnuje dodání fotonů do chromoforů, absorpci fotonů v chromoforech a biologickou reakci absorbované energie fotonů. Ta vede v kůži ke vzniku tepla a k různým biochemickým účinkům. Dříve se hlavní role v léčebném účinku přisuzovala antimitotickému a antiproliferativnímu působení UV záření. V současnosti je zřejmé, že se kromě nich uplatňují mechanismy imunomodulační až imunosupresivní. S přibývajícimi poznatky o imunitním systému kůže se odhalují další možné mechanismy působení ultrafialového světla.

Pravidla a zvyklosti provádění fototerapie se na jednotlivých pracovištích liší a je žádoucí protokoly fototerapie usměrňovat tak, aby se dosahovalo optimálního poměru úspěšnosti léčby k její bezpečnosti. Také z těchto důvodů se realizovala epidemiologická studie Fototerapie v České republice. Vyplynulo z ní, že fototerapie představuje v České republice dostupnou a relativně často užívanou léčbu, umožňující ještě širší využití. Vybavení pracovišť je velmi dobré, převažují přístroje s úzkým spektrem okolo 311 nm UVB. Z tohoto průzkumu vyplynula potřeba a zájem o protokoly, formuláře a písemné poučení pacientům včetně informovaného souhlasu. Proto jsem pro praxi zpracovala souhrn zásad pro provádění fototerapie UVB a PUVA, návrhy strukturovaného formuláře pro fototerapii, poučení pro pacienty o fototerapii a informovaného souhlasu se světloléčbou ultrafialovým světlem. Dalším výstupem je vytvoření databáze dermatologů a pracovišť poskytujících fototerapii pro internetové stránky České dermatologické společnosti ČLS JEP.

I když je fototerapie relativně časově náročná, je pacienty vnímána jako pohodlná a účinná metoda léčby, což se odráží v dobré compliance. Nezbytností je ale docházení na fototerapii do zdravotnického zařízení. Pro pacienty se špatnou místní či časovou dostupností fototerapie se jako určitá možnost jeví fototerapie domácí, avšak pro své nároky na pacienta i jeho ošetřujícího lékaře je zatím reálná pouze pro malé procento pacientů.

Fototerapie je v 21. století nadále významnou léčebnou možností u řady dermatóz pro dobrý profil účinnosti, bezpečnosti a i compliance pacienta. I když výzkum ve fotobiologii a fototerapii neprobíhá tak dynamicky jako u biologik a systémových léků, nadále pokračuje.

Summary

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

The rules and usages of phototherapy in practice at individual dermatological departments and offices differ and there is a need to improve and/or coordinate the protocols in order to reach the optimal risk/benefit ratio. That was one of the reasons for conducting the epidemiological study Phototherapy in Czech Republic. The results shows phototherapy to be an available and relative frequently used therapy that enables further utilization. The equipment with UV devices is quite satisfactory, with narrowband UVB and photochemotherapy PUVA been mostly used. This survey also detected the dermatologists' need and interest for protocols, phototherapy forms and written patients' educational and consent materials. Therefore I prepared the review of practical rules and protocols for UVB and PUVA phototherapy, the draft for structured phototherapy record form, counselling text and informed consent. Another consequence is the creation of database of phototherapy departments and offices for the website of the Czech Dermatovenerologic Society.

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

Even in the 21st century phototherapy remains an important therapeutic modality for many dermatoses due to its good efficiency, safety and patients' compliance profile and represents an essential part of modern dermatological therapy.

Obsah

SEZNAM ZKRATEK.....	11
ÚVOD.....	13
KAPITOLA 1 FOTOTERAPIE V DERMATOVENEROLOGII.....	15
1.1 Mechanismy účinku.....	17
1.2 Indikace a kontraindikace, typy a metody, kombinace.....	23
1.3 Účinnost, snášenlivost a bezpečnost.....	27
1.4 Radiometrie, dávka a erytém.....	31
1.5 Protokoly a dokumentace fototerapie.....	33
KAPITOLA 2 FOTOTERAPIE PSORIÁZY, ATOPICKÉ DERMATITIDY A VITILIGA – ZÁSADY, VLASTNÍ ZKUŠENOSTI A DOPORUČENÍ.....	35
2. 1 Fototerapie psoriázy	37
2. 2 Fototerapie u atopické dermatitidy.....	43
2. 3 Fototerapie vitiliga	45
KAPITOLA 3 STUDIE FOTOTERAPIE V ČESKÉ REPUBLICE.....	47
3.1 Metodika studie.....	47
3.2 Výsledky a diskuse.....	47
3.3 Závěr studie.....	50
KAPITOLA 4 DOPORUČENÍ PRO PROTOKOLY A DOKUMENTACI FOTOTERAPIE.....	51
ZÁVĚR.....	67
PŘÍLOHY.....	73

Seznam zkratek

A	ACTH AP-1	adrenokortikotropní hormon aktivační protein 1
B	BBUVB	širokospektré UVB
D	DNA	desoxyribonukleová kyselina
I	ICAM IDEC IL INF	intercelulární adhezní molekula zánětlivá dendritická epidermální buňka interleukin interferon
L	LED LXR	světlo emitující dioda jaterní receptory X
M	MED MEL MOP MPD MSH	minimální erytémová dávka monochromatické excimerové světlo metoxypsoralen minimální fototoxická dávka melanostimulační hormon
N	NBUVB NFkB NK buňky NMSC	úzkospektré UVB nukleární faktor kappa B přirození zabíječi nemelanomová rakovina kůže
P	PASI PGE POMC PPAR PUVA	Psoriasis Area and Severity Index prostaglandin E propiomelanokortin receptory aktivované peroxisomovým proliferátorem psoralen + UVA (fotochemoterapie)
R	RANKL RNA	ligand receptoru aktivujícího NFkB ribonukleová kyselina
T	TACE TGF beta TLR TNF Th1 a Tc1	enzym konvertující TNF alfa transformující růstový faktor beta toll like receptory tumory nekrotizující faktor T lymocyty pomahačské a cytotoxické 1. typu
U	UVA, UVB	ultrafialové světlo spektra A a B
V	VDR VEGF	receptor pro vitamin D vaskulární endoteliální růstový faktor

Úvod

Téma práce jsem zvolila z důvodu dlouholetého zájmu o tuto problematiku, které se věnuji jak teoreticky, tak prakticky. S fototerapií jsem se seznámila prvně během atestační přípravy – tehdy byla většina pracovišť vybavena pouze jednoduchými zářiči typu horského slunce a jen málo pracovišť mělo celotělové zářiče pro fototerapii UVB či fotochemoterapii PUVA. V Čechách se o zavedení a rozšíření fotochemoterapie PUVA zasloužila zejména kožní klinika v Hradci Králové.

Výzkum ve fotobiologii a technický pokrok přinesly zářiče s užším pásmem UVB - selektivní fototerapii na pomezí UVA a UVB, později úzkospektrou UVB fototerapii a nakonec monochromatické excimerové světlo (MEL), v současnosti doplněné o diodovou NB-UVB fototerapii. V oblasti UVA fototerapie nebyl vývoj tak výrazný - objevila se PUVA koupelová, k lokální fotochemoterapii pak PUVA krémová. Náročnou, ale pro těžké případy velmi účinnou, mimotělní variantou fotochemoterapie PUVA je extrakorporální fototerapie. Nejnovější metodou UVA spektra je vysokodávková UVA1 fototerapie, která zatím zůstává v kategorii výzkumné léčebné metody pro dosud málo prověřený dlouhodobý bezpečnostní profil. Mimo ultrafialové spektrum se slibně rozvíjí fotodynamická terapie, využívající viditelné světlo zejména v oblasti dermatoonkologie.

Kromě klasických zářičů lokálních, určených k léčbě nepříliš rozsáhlých ploch jako jsou křtice, dlaně či plochy se spektrem UVA i UVB, jsou k dispozici lokální zářiče se spektrem MEL, označované pro vysokou energii a malou ozařovací plochu jako fokusovaná či cílená fototerapie. Celotělové zářiče jsou v současnosti v řadě tvarových (lehátka, paravany, kabiny) i spektrálních variant, komfortních pro pacienty a praktických pro zdravotnická zařízení. Fototerapie se kombinuje s dalšími typy dermatologické léčby – s léčbou zevní a léčbou celkovou; v některých zemích je oblíbená kombinace s léčbou koupelovou. Smyslem kombinované léčby je zvýšení účinnosti, tedy i zkrácení doby léčby, a pokud možno i zlepšení bezpečnosti.

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

Mým záměrem od počátku bylo pojmout práci tak, aby výsledek měl přímé využití v klinické praxi. Proto jsem jednak navrhla studii Balneofototerapie u psoriázy, jednak zpracovala epidemiologickou studii Fototerapie v České republice. Cílem první studie bylo srovnání účinku nízkých koncentrací solné balneofototerapie oproti prosté hydrofototerapii. Jedná se o časově, prostorově personálně i materiálově náročnou léčbu. Záměrem bylo tedy i farmakoekonomické hodnocení této léčby. Příprava studie byla vypracována se všemi formálními náležitostmi, takže dosáhla schválení etickou komisí – viz příloha 10.

Cílem druhé studie bylo zjistit jednak situaci dostupnosti fototerapie pro pacienty v České republice - žádný seznam fototerapeutických pracovišť dosud nebyl vytvořen, protože se zatím nepodařilo získat a zkompletovat potřebné údaje. A dále jsem chtěla zjistit odborné aspekty týkající se pravidel a zvyklostí provádění fototerapie na jednotlivých pracovištích s cílem hledání rezerv pro zvýšení úspěšnosti léčby a současně i její bezpečnosti.

Studie získala podporu Fotobiologické komise ČDS ČLS JEP, výsledky byly prezentovány na mezinárodním dermatologickém kongresu ICD v Praze v květnu 2009 a publikovány v Česko-slovenské dermatologii [6]. Z tohoto průzkumu vyplynula též potřeba a zájem o protokoly, formuláře a písemné poučení pacientům včetně informovaného souhlasu. Proto jsem se během studia věnovala i jejich přípravě a zpracování.

Jako pomůcku pro praxi jsem pak zpracovala na základě vlastních publikovaných prací a zkušeností a domácí i zahraniční odborné literatury shrnutí současných zásad a doporučení pro provádění fototerapie, návrhy poučení pro pacienty o fototerapii a informovaného souhlasu se světloléčbou ultrafialovým světlem a základní formulář pro protokol fototerapie. Práce by mohla posloužit jako určitým východisko pro další klinický výzkum vedoucí k optimalizaci a standardizaci protokolů fototerapie a jako základ pro přípravu Doporučených postupů Fotobiologické sekce ČDS ČLS JEP.

Dalším výstupem bude vytvoření databáze dermatologů a pracovišť poskytujících fototerapii pro internetové stránky České dermatologické společnosti ČLS JEP, která umožní ostatním kolegům přehled, kam mohou své pacienty na fototerapii posílat.

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

Kapitola 1 Fototerapie v dermatovenerologii

Fototerapie je léčebné využití světla, v užším slova smyslu ultrafialového záření (UV). Historie novodobé fototerapie začala na počátku 20. století objevem použití uhlíkové lampy v léčbě lupus vulgaris, za což byla Finsenovi v roce 1903 udělena Nobelova cena. Vývoj fototerapie pokročil, zejména v 70. - 90. letech, se zavedením fotochemoterapie PUVA, později selektivní a pak úzkospektré fototerapie UVB o vlnové délce 311 nanometrů, rozvíjí se i monochromatická excimerové fototerapie. V současnosti je k dispozici řada spekter a metod - viz tab. 1.1.

Fototerapie je tradiční a standardní součástí dermatologické léčby, která pracuje v těchto akčních pásmech: UVA - širokospektré UVA 320-400 nm, vrchol 355 nm a UVA1 spektrum 340-400 nm, vrchol 365 nm, UVB - širokospektré UVB 290-320 nm, vrchol 305 nm, selektivní 295-330, vrchol 313 nm a úzkospektré UVB, vrchol 311 nm. Nejvíce používané metody jsou úzkospektrá UVB fototerapie a celková fotochemoterapie PUVA. Díky fotobiologickému výzkumu a technickému pokroku je fototerapie v současnosti považována za účinnou, nákladově příznivou a relativně bezpečnou léčbu [44,49,53,59,70].

Tabulka 1.1. Přehled metod fototerapie [6]

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, extrakoroporní fototerapie	BB UVA, PUVA, ECP	320-400
UVA 1 fototerapie	UVA 1	340-400
Viditelné vysokoenergetické světlo	HEV	400-500
Intenzivní pulzní světlo	IPL	515 (-1250)
Fotodynamická terapie	PDT	600-750
LED fototerapie	LED	630, 830 a 308

Legenda: NB UVB= narrowband UVB; úzkospektrá UVB; PUVA= fotochemoterapie psoraleny + UVA; BBUVB broadband UVB, širokospektrá UVB; SUP= selective ultraviolet phototherapy, selektivní UVB; MEL = monochromatic excimer light, monochromatické excimerové světlo; LED = Light Emitting Device; PDT= photodynamic therapy, fotodynamická terapie; IPL= intensive pulse light, intenzivní pulzní světlo; HEV = High Energy Visible; ECP = extrakoroporní fotochemoterapie

Fototerapie se využívá i v jiných oborech, tradičně například v pediatrii při novorozeneckém ikteru. Ve formě fotodynamické terapie se kromě dermatologie používá i v oftalmologii, onkologii, otorinolaryngologii, gastroenterologii, pneumologii, gynekologii a urologii. Fotodynamický efekt nastává po lokální aplikaci fotosenzibilizátoru s následným ozářením zdrojem viditelného světla - modré spektrum pro povrchnější, červené pro hlubší afekce. Díky vzniklým reaktivním formám kyslíku dochází k selektivní destrukci tkání, a to neinvazivní cestou. Tento princip se využívá i v diagnostice k vizualizaci nádorového pole, protože metabolicky aktivní tkáně (nádor, zánět) fotosenzibilizátor vychytávají více než tkáně zdravé [23,44]. Velký rozmach zaznamenává fototerapie v oblasti estetické medicíny, kde se používají lasery, intenzivní pulzní světlo i fotodynamická terapie.

Lékař provádějící fototerapii musí vědět, jak fototerapie působí, aby mohl léčbu individualizovat k dané chorobě a konkrétnímu pacientovi. Avšak odborné literatury zabývající se implikací teoretických poznatků o etiopatogenezi kožních chorob do praxe fototerapie - jako jsou mechanismy účinku různých metod a dávkovací režimy fototerapie pro konkrétní choroby, tedy volba vhodné metody fototerapie a optimálních protokolů pro jednotlivé dermatózy - je relativně málo. Výrobci zářičů nemají takový výzkumný potenciál jako farmaceutické firmy a také metodologie a realizovatelnost takovýchto studií je značně náročná.

1.1 Mechanismy účinku

Mechanismy účinku UV záření při fototerapii lze označit jako fotobiologické a dosud ne zcela přesně objasněné. Na obecné úrovni představuje fototerapie aplikaci energie do kůže, což zahrnuje tři základní kroky: dodání fotonů do chromoforů (především DNA, ale i melanin, urokanová kyselina), absorpci fotonů v chromoforech a biologickou reakci absorbované energie fotonů. Absorbovaná energie v kůži vede ke vzniku tepla a k různým biochemickým účinkům. Ty jsou časově závislé a představují změny na úrovni jaderné a mitochondriální DNA, RNA a s nimi spojené syntézy strukturálních bílkovin či enzymů [28,29,34,44].

Fotoimunologické mechanismy, které jsou terapeuticky významné, lze rozdělit do tří skupin: ovlivnění solubilních mediátorů, modulaci povrchových molekul a indukci apoptózy, především u T lymfocytů [44,66]- viz dále v textu. Na tkáňové úrovni dochází k ovlivnění až poškození epidermis, pojiva a cév [29]. Obecně se tedy u fototerapie jedná o dvě kategorie účinků: účinky **antimitotické/ antiproliferativní** a účinky **imunomodulační/ protizánětlivé** [44,53,61,63]. Souhra a interakce jednotlivých fotobiologických procesů není dosud zdaleka objasněna, avšak oproti předchozím výzkumům in vitro nebo na zvířecích modelech přibývá i výsledků od pacientů léčených fototerapií [41].

Antimitotické a antiproliferativní účinky vznikají v důsledku **přímého poškození DNA**. K poškození DNA dochází po UVB prostřednictvím tvorby cyklobutylpyrimidinových dimérů (thyminových) a dalších fotoproduktů (6-4 pyrimidin-pyrimidon). Dochází tak ke snížení syntézy, resp. replikace DNA a zpomalení proteosyntézy, a tedy snížení proliferace buněk. UV záření působí kromě DNA i na mimojaderné struktury - membránové a cytoplasmatické (povrchové receptory, kinázy, fosforylázy, transkripční faktory), a dochází tedy i k ovlivnění molekulárního přenosu signálů. Dále vznikají zejm. po UVA oxidované lipidy a reaktivní formy kyslíku, dochází k poškození buněčné matrix a uvolňují se metaloproteinázy [21,59,47,63].

Poškozením DNA prostřednictvím UVB vznikají oligonukleotidy, které stimulují expresi transkripčního faktoru *p53* a působí jako signály pro řadu dějů, zejména pro zahájení apoptózy a regulaci buněčného cyklu. Zpočátku se uvolňují též prozánětlivé solubilní cytokiny jako reakce na poškození (injury reaction) jako jsou interleukiny IL-1, 6, 8, 12, 18 a 23, dále INF gamma a TNF alfa [21,44,47,63,66]. Uvedené látky i jednotlivě působí jako signál pro zahájení procesu **reparace DNA**. V procesu reparace se buněčný cyklus přechodně zastavuje a dle rozsahu poškození buňky buď podlehnou apoptóze nebo přežijí s malým poškozením (ale mutagenním potenciálem) anebo jsou příslušné nukleotidy a báze opraveny, zejména excizním mechanismem. Kromě excizního mechanismu („vystřihnutí a záplata“) existují i další reparační mechanismy: u některých zvířat existuje tzv. fotoreaktivace, kdy viditelné světlo je schopno aktivovat reparační fotolyázu. U člověka tento enzym nebyl prokázán, ale využívá se léčebně ve formě lokálního léčiva (podobně se léčebně využívá lokální endonukleáza, působící výše uvedenou reparaci excizní). Dalším mechanismem je postreplikační reparace, kdy DNA není opravena přímo, ale při replikaci je tento úsek ignorován a dále se nereplikuje. Je to nepřímý mechanismus, který s sebou nese potenciál přetrvávání mutací s rizikem kancerogeneze [63].

Ultrafialové záření může způsobovat v buňkách kůže i mutace protoonkogenů, např. *ras*, a tumory suprimujících genů, např. *p53*, který řídí spuštění reparace a apoptózy. Důsledkem jeho mutace je dysregulace apoptózy, nekontrolovaná proliferace a expanze mutovaných keratinocytů a buněčná transformace jako počátek prekanceróz a kožních karcinomů [52]. Na **kancerogenezi** se podílí nejen poškození DNA s následnými genovými

mutacemi, ale i imunosuprese, oxidativní stres a zánětlivá odpověď. Rovnováha mezi rozsahem poškození a reparační kapacitou ovlivňuje ve značné míře frekvenci mutací, a tak vznik fenoménů aktinického stárnutí kůže a kancerogeneze. Součástí procesu reparace je i **zvýšení melanogeneze** jako fylogeneticky stará reakce ochrany genomu před genotoxickým stresem („danger reaction“). Přenašečem signálu pro pigmentaci se zdá být právě *p53* – váže a transaktivuje promotor pro POMC s následným zvýšením sekrece melanogenních peptidů alfa MSH a ACTH. Aktivuje ale i další cytokiny - růstové faktory tvořené keratinocyty, které regulují proliferaci melanocytů a melanogenezi: ligand pro c-kit (KITLG), endotelin (EDN 1 a 2), růstový faktor pro fibroblasty (FGF-2), růstový faktor pro hepatocyty (HGF), leukemický inhibiční faktor (LIF). Ve světle současných poznatků se *p53* jeví jako ústřední regulátor v cytokinovém přenosu signálu a je třeba dále zkoumat signální molekuly, které se díky *p53* tvoří v keratinocytech a fibroblastech - mohou být významné pro vznik a progresi melanomu [7].

Zvýšení melanogeneze je podkladem **pigmentace** vzniklé po expozici UVB, která je tzv. pozdního typu (podobně i po fotochemoterapii PUVA). Pigmentace indukovaná UVA, v menší míře ale i dlouhovlnným UVB a viditelným světlem, je časného typu a je zprostředkována oxidací preformovaného pigmentu a redistribucí melanozomů. Pigmentace po UVB má větší protektivní efekt než po UVA, protože štítové melanozomy (melaninové čepičky) jsou přítomny v buňkách všech vrstev epidermis, zatímco po UVA jen ve vrstvě bazální. K dalším obranným mechanismům patří na tkáňové úrovni zesílení rohové vrstvy, která představuje mechanickou bariéru pro průnik UV záření („Lichtschwiele“ německých autorů), na molekulární úrovni pak antioxidační buněčné systémy [21].

Člověk se v rámci fylogeneze na určité malé dávky ultrafialového světla adaptoval a dokonce je i potřebuje. Jedná se o tvorbu vitamínu D, antimikrobiálních peptidů a také o imunoregulaci - kůže je denně vystavována obrovskému množství antigenních a alergenních stimulů, což by bez navození tolerance a regulace, též díky UV záření, vedlo ke vzniku nekontrolovaného zánětu a autoimunity. Kůže má k vyrovnání poškození ultrafialovým zářením vyvinuté určité **kompensační mechanismy**. Pokud jsou ale tyto mechanismy nefunkční - geneticky (např. xeroderma pigmentosum) či farmakologicky (imunosupresiva) či kapacitně překročeny neúměrnou dávkou, projeví se nežádoucí účinky plně.

Léčebné účinky fototerapie se dříve přisuzovaly antimitotickému působení UV záření s antiproliferativními účinky. Rostoucí poznatky při používání současných protokolů dávkování ozřejmují, že se navíc uplatňují mechanismy **imunomodulační až imunosupresivní** [19,28,29,34,47,63], tedy účinky protizánětlivé.

Ultrafialové záření má tlumivé či regulační účinky zejména na vrozené, nespecifické imunitní děje, ale i stimulační jako např. syntéza vitamínu D a tvorba antimikrobiálních peptidů. Na specifické, získané imunitní procesy má vliv v menší míře, a to prostřednictvím apoptózy T lymfocytů. Avšak tyto děje jsou v kůži vzájemně provázané a často není zřejmé, který je primární a který děj je sekundární či průvodní. Kůže jako orgán má z hlediska výzkumu imunitních dějů výhodu, protože je dobře přístupná zraku i histopatologickým a imunohistochemickým vyšetřením. Dokonce je modelovým imunitním orgánem pro výzkum obecných fyziologických i patologických imunitních procesů a také účinků imunomodulačních léčiv. Např. nedávno se objevila zpráva, že na základě výzkumu solární dermatitidy byl objeven cytokin CXCL5, který se podílí na zánětlivé imunitní reakci a především řídí citlivost vůči bolesti po UVB záření. Tento mediátor se podílí na vzniku zánětu a bolesti i mimo kůži, takže nyní probíhá intenzivní výzkum použití monoklonálních protilátek proti CXCL5 v léčbě chronické bolesti, především u muskuloskeletárních chorob.

Spouští se tak výzkum zcela nové skupiny analgetik [Kelland K. Sunburn offers clues for pain drug development. Medscape News Dermatology 6.7.2011, www.medscape.com].

Fototerapie má imunosupresivní účinky jak lokální - zprostředkované buněčnými imunitními mechanismy, tak částečně i systémové - zprostředkované humorálními mechanismy [63,66]. Tyto účinky jsou známy řadu let z modelů potlačení kontaktně alergické reakce či rejekce transplantátu. S pokrokem ve fotoimunologii se odkrývají mechanismy imunosuprese po UV záření na molekulární úrovni. Vlastní působení UVA a UVB se liší, což souvisí s fyzikálními vlastnostmi a jejich biologickými účinky. Energie UV záření je nepřímá úměrná vlnové délce. Hloubka průniku a účinky UV záření tedy závisí na vlnové délce [44]. A tak UVA jako dlouhovlnné, nízkenergetické elektromagnetické záření proniká až do dermis, zatímco UVB jako krátkovlnné, vysokenergetické záření proniká jen do epidermis, kde se absorbuje, a pouze částečně se dostává i do papilární dermis. UVB tak působí na keratinocyty, melanocyty, Langerhansovy buňky, mastocyty a epidermální T lymfocyty. UVA pak může působit hlouběji- na fibroblasty, mastocyty, dermální T lymfocyty a dendritické buňky.

Přímý a silnější imunosupresivní vliv má UVB – přes tvorbu fotoproduktů a poškození DNA, které jsou na počátku jak zpomalení buněčného cyklu a apoptózy, tak i části imunomodulačních procesů (tvorba IL-10 a downregulace ICAM-1 závisí na tvorbě fotoproduktů, a to v přímé závislosti na dávce UV záření). Thyminové diméry se zdají mít pro terapeutický efekt UVB zásadní význam [44]. Na rozdíl od UVB jsou imunomodulační účinky UVA spektra nepřímé, zprostředkované reaktivními formami kyslíku (ROS) [44,49,53,61,66]. Případné imunomodulační účinky PUVA terapie nebyly dosud podrobněji zkoumány [44].

Fotoimunologické mechanismy uplatňující se ve fototerapii lze klasifikovat do tří skupin: ovlivnění solubilních mediátorů, modulaci povrchových molekul a indukci apoptózy,

1. Modulace povrchových molekul (exprese, downregulace, ovlivnění funkce) jako jeden z hlavních mechanismů imunomodulačního působení UV záření je zastoupena adhezivními molekulami a receptory pro cytokiny a růstové faktory.

Obě spektra záření, více však UVB, snižují expresi adhezivních molekul (ICAM-1) na zánětlivých buňkách (keratinocyty, Langerhansovy buňky), což vede k anergii Th1 a aktivaci Th2 lymfocytů [44].

Oba typy záření vedou k fotoizomeraci kyseliny urokanové z trans na cis formu. Tato kyselina vzniká zejména ve stratum granulosum a corneum z aminokyseliny histidinu a funguje jako epidermální chromofor. Tvořená cis forma se váže na receptory pro 5-OH-tryptamin na dendritických a Langerhansových buňkách a také na mastocytech, což vede k jejich funkční imunosupresi, včetně blokování uvolnění histaminu z mastocytů. Po expozici UV záření dále dochází k migraci mastocytů z kůže do uzlin. A tak dochází v kůži prostřednictvím kyseliny urokanové k imunosupresi, a to i bez závislosti na poškození DNA. Imunosupresivní vliv má jak na imunitu protiinfekční, tak protinádorovou [44].

UVB spektrum reguluje kožní zánět (resp. nadměrnou zánětlivou reakci keratinocytů po stimulaci IL-1, který je ústředním cytokinem při zahájení kožního zánětu) prostřednictvím receptorů pro IL-1 (komplex inflamazomu), a to dichotomicky- jednak zvýšením exprese „regulačního“ IL-1 RII a jednak snížením exprese (downregulace) signálního IL-1 RI [44].

Spektrum 311 nm UVB stimuluje **populace regulačních T lymfocytů**, především cestou signální dráhy RANK/RANKL. UVB totiž stimuluje tvorbu ligandu pro RANK (receptor activator of NFκB ligand) na keratinocytech. Tento protein patří k rodině TNF ligandů (TNF ligand superfamily-TNSF 11, TRANCE) a jedná se o signální molekulu

zprostředkující přenos imunitního signálu. Ligandy RANK exprimují také keratinocyty v zánětlivé kůži a aktivované T lymfocyty (také thymocyty, ale i osteoklasty, synoviocyty a fibroblasty). RANKL se fyziologicky podílí na maturaci a přežívání dendritických buněk, je důležitý pro komunikaci T lymfocytů s dendritickými buňkami, má zásadní význam pro navození a udržení imunitolerance, pro regulaci imunitní odpovědi a proti vzniku autoimunity.

Po expozici záření 311 nm UVB dochází k expresi RANKL na keratinocytech, což vede v Langerhansových buňkách (přes receptory RANK) k tvorbě cytokinů indukujících subpopulace T reg lymfocytů, k jejich proliferaci, atrahování do kůže a i k delšímu přežívání. RANKL na keratinocytech patrně též reguluje aktivaci a přežívání imunosupresivních Langerhansových buněk v kůži, které mají pod kontrolou počty T reg lymfocytů. Ostatně tvorba ligandu RANKL je dle novějších poznatků stimulována také vitamínem D či kortikosteroidy - u obou byl již dříve pozorován vliv právě na indukci regulačních T lymfocytů, jen nebyl znám mechanismus tohoto působení. RANKL je též v pozadí inhibice kontaktní alergické reakce prostřednictvím UVB, kde tato fotoimunosuprese, resp. vzniklá tolerance je haptenspecifická, tedy zprostředkována pro daný alergen specifickými T regulačními lymfocyty [46].

Z recentních prací vyplývá, že efekt NB-UVB u psoriázy je kromě známého vlivu na snížení INF gamma též zprostředkován zásahem do patogenetické dráhy IL-17 (u psoriázy se teprve nedávno odhalila a zkoumá další část patogeneze daná IL-23, IL-17 a celou rodinou IL-20). Autoři vyšetřovali imunohistochemicky a pomocí RT-PCR dendritické buňky, T lymfocyty a jejich cytokiny z psoriatických ložisek před a po léčbě. Fototerapie NB-UVB vedla v hojících se ložiskách ke snížení dendritických buněk, především zánětlivých (IDEC) a jejich cytokinů, snížení IL-20, indukovatelné NO syntázy, IL-12 a 23 (p40). Což u nehojících se, na léčbu nereagujících ložisek nenastávalo. Účinná léčba vedla též k potlačení mRNA pro IL-17 a IL-22, což korelovalo s hojením ložisek [37].

2. Indukce solubilních mediátorů jako další mechanismus imunomodulačního působení UV záření zahrnuje tvorbu protizánětlivých cytokinů, chemokinů a dalších mediátorů.

V humorální imunitě dochází po UV fototerapii k interferenci řady cytokinů přes blokování fosfatáz, a tak i signálních drah transkripčních faktorů (NFκB, AP-1). Po UVB a částečně též po UVA 1 se zvyšuje se tvorba protizánětlivých, imunosupresivních mediátorů jako je především IL-10 (tvořený keratinocyty, regulačními T lymfocyty, makrofágy s fagocytovanými apoptotickými buňkami), který potlačuje tvorbu INF gamma, IL-12 a TNF alfa. Také PGE2 (tvořený keratinocyty a Langerhansovými buňkami) potlačením exprese kostimulačních molekul na antigen prezentujících buňkách tlumí aktivaci T lymfocytů. Protiomelanokortiny, zejména alfa MSH, inhibují významné prozánětlivé cytokiny jako je IL-1 a TNF alfa [44]. K dalším protizánětlivým mediátorům indukovaným při UV fototerapii patří TGF beta, IL-4 a CGRP (calcitonin gene related peptide). Z kůže se dostávají do krve, a tak může imunosuprese mít částečně i systémový charakter [63,66].

3. Apoptóza je třetím a patrně hlavním mechanismem imunomodulačního působení UV záření. Spektra 311 nm UVB a PUVA, v menší míře i BBUVB, vedou v oblasti buněčné imunity k pozdní apoptóze T lymfocytů (epidermálních i dermálních), které jsou oproti jiným buňkám na UV indukovanou apoptózu velmi citlivé, dále pak keratinocytů, dendritických buněk a makrofágů. NB-UVB téměř selektivně působí především na Th1 a Tc1 (včetně jejich cytokinů IL-2, INF gamma a TNF alfa), proto je léčebný efekt výrazný právě u chorob s převahou T1 imunitní reakce [53,59]. UVA spektrum zvláště UVA1 působí také apoptózu

časnou, nezávislou na proteosyntéze, „předprogramovanou“. Pro rozdíl v mechanismech spuštění apoptózy je UVA1 účinnější než UVB a PUVA u dermatóz, kde je pro úspěch léčby indukce apoptózy zásadní, jako je např. urticaria pigmentosa, kožní T lymfomy a atopická dermatitida [44].

Širokospektré UVB nevede tak účinně k výše uvedeným jevům, což se odráží i v poněkud nižší účinnosti oproti NBUVB u psoriázy, zato ale stimuluje syntézu vitamínu D v kůži - nejvíce vlnové délky 290-300 nm. **Vitamín D** je nejen vitamín, ale i hormon. Vitamin D (cholecalciferol) se v játrech a ledvinách enzymaticky mění na účinnou formu 1,25 dihydroxycholecalciferol, kteří někteří autoři označují jako „hormon vzniklý z vitamínu“. Vitamin D funguje jako signální molekula, zasahující díky receptorům pro vitamín D (VDR) v buněčném jádře řady buněk (keratinocyty, fibroblasty, enterocyty, osteoblasty, chondrocyty, T a B lymfocyty, NK buňky a monocyty/makrofágy) do exprese či downregulace mnoha genů. Ovlivňuje tak proliferaci, diferenciaci, apoptózu, zánět, metabolické a další biologické buněčné procesy.

VDR patří k velké skupině nukleárních receptorů - pro kortikoidy, hormony štítné žlázy, vitamín A a retinoidy a také pro ligandy receptorů PPAR a LXR. Tyto mají pleiotropní účinky a navzájem se mohou ve svých funkcích překrývat či ovlivňovat. Kromě těchto genomických efektů se vitamín D podílí i na přenosu signálu v buňce díky negenomickému ovlivnění transdukčních procesů jako jsou aktivace kalciové pumpy, modulace adenylcyklázy, fosfolipázy C, proteinkinázy C a D a Raf kinázy [59]. A tak vitamín D kromě známých efektů na kostní a svalový metabolismus zasahuje daleko obecněji do řady dějů, včetně zánětlivých, resp. imunologických. V recentních pracích je již přímo označován za imunomodulátor [Di Rosa M et al: Vitamin D: a helpful immuno-modulator. Immunology 2011, on line vision 12.7.2011].

Z hlediska případného využití vitamínu D (kardiologie, imunologie, onkologie) je však třeba mít na paměti, že dlouhé expozice malými dávkami UV záření nezvyšují zásoby D vitamínu, naopak - lineárně narůstá poškození DNA. Takže zvyšování hladin vitamínu D, ať z důvodů kurativních či preventivních, je bezpečné jedině formou suplementace, především vitamínem D3.

Léčebný efekt fototerapie širokospektrým UVB může být tedy zprostředkován přes imunomodulační a protizánětlivé účinky vitamínu D3[63]. Zajímavé je, že syntézu vitamínu D3 v kůži vyvolávají již suberytemogenní dávky, a tedy jeho syntézu v kůži lze považovat za součást tzv. obranné reakce (injury reaction) [59]. Tomu odpovídá i fakt, že syntéza vitamínu D je stimulována v keratinocytech nejen UVB zářením, ale též traumatem či infekcí (danger signal). Po lokální konverzi, aktivaci na 1,25 D3 vitamín, dochází v kůži k výraznému zvýšení nespecifické imunity – jednak se zvyšuje antimikrobiální odpověď (zejména tvorba kathericidinu LL-37), jednak se zvyšuje exprese receptorů, jako jsou TLR 2 a CD14. Takže buňka je pak lépe připravena k zachycení signálů nebezpečí pronikajících mikrobů.

Kathericidin LL-37 a antimikrobiální peptidy však nemají v kůži jen mikrobicidní funkci, ale významně se podílí na stimulaci a modulaci kožního imunitního systému – chemoatrakce a aktivace imunitních a zánětlivých buněk, stimulace tvorby cytokinů a chemokinů, urychlení angiogeneze, podpora hojení ran. Představují spojení mezi nespecifickou a specifickou imunitou [50]. Výrazně se účastní zánětlivých reakcí v kůži a předpokládá se jejich centrální role v patogenezi řady dermatóz (atopická dermatitida, psoriáza, lichen planus aj.) Kathericidin se váže na cytosolickou DNA, a tak blokuje proteiny aktivující inflamazom, a tedy i tvorbu IL-1 [44] a konsekvntně i dráhu IL-17, což by vysvětlovalo další mechanismus účinku UVB, resp. vitamínu D u psoriázy [59].

Spektrum UVA působí prostřednictvím časně apoptózy řady buněčných populací [22,29,44,59]. Dochází k ní jednak přímo - aktivací receptoru Fas, jednak nepřímo přes poškození mitochondrií reaktivními formami kyslíku. V dermis ubývají po expozici UVA dermální dendritické buňky a makrofágy také v důsledku jejich migrace z kůže. UVA působí též na vazivo, kde svým účinky přímo na fibroblasty zvyšuje (až 20x) syntézu kolagenázy (matrix metaloproteináza 1) v kůži a vede ke snížení tvorby kolagenu, což se využívá v léčbě sklerodermie [44].

Fotochemoterapie PUVA vede ke vzniku fotoaduktů s DNA, což vede v konečném důsledku ke snížení epidermální proliferace. Psoraleny se vmezeřují do dvojšroubovice DNA (interkalace), po ozáření se tvoří fotoadukty s pyrimidinovými bazemi. Z nich 4,5 monoadukty po absorpci druhého fotonu vedou ke křížení s DNA (crosslink), což inhibuje replikaci DNA a zastavuje buněčný cyklus. Akční spektrum PUVA erytému, resp. 8-MOP se nachází v oblasti 330 nm (dříve byl vrchol udáván v oblasti 365 nm) [44]. Psoraleny v excitovaném stavu reagují s molekulárním kyslíkem za vzniku reaktivních forem kyslíku. Ty poškozují buňky (fototoxická reakce) přímou interakcí nejen s buněčnou DNA, ale i s lipidovými membránami, včetně plasmatických a mitochondriálních s následnou pozdní apoptózou zánětlivých buněk, především T lymfocytů. Apoptóza se zdá být klíčovým mechanismem účinku fotochemoterapie PUVA [8,20,22,29,44,49,66].

Psoraleny ale i bez expozice UV záření zvyšují tvorbu reaktivních forem kyslíku a mají prooxidativní účinky [44]. Dále PUVA snižuje epidermální proliferaci blokováním vazby epidermálního růstového faktoru na receptor (EGFR) [44,49]. Imunomodulační účinky fotochemoterapie PUVA na rozdíl od UVA a UVB jsou zatím prozkoumány méně [44].

Fototerapie má tak vysokou účinnost díky širokému záběru účinků UV záření na řadu molekulárních cílů. Pro rozsáhlé imunomodulační účinky označují v současnosti někteří autoři fototerapii v konfrontaci s biologickou léčbou (monoklonálními protilátkami, fúzními proteiny, malými molekulami aj. cílenými léčivy), jako „přirozenou biologickou terapii“ [profesor Honigsmann, přednáška na kongresu EADV, Göteborg 2010]. Další zkoumání mechanismů účinků je úkolem pro základní výzkum v oblasti terapeutické fotoimunologie.

1.2 Indikace a kontraindikace, typy a metody, kombinace

Obecnou indikací k fototerapii jsou na UV záření reagující dermatózy, kde je lokální léčba nedostačující nebo pro rozsah postižení kůže obtížně proveditelná. A na druhé straně pak závažné dermatózy reagující na fototerapii, kdy je celková léčba kontraindikovaná či netolerovaná. Mezi časté indikace patří atopická dermatitida, vitiligo, kožní T lymfomy a především psoriáza.

Tabulka 1.2 Doporučení metody fototerapie dle diagnózy [6]

Reakce na FT	DIAGNÓZA	1. volba	2. volba
+++	Psoriasis vulgaris chronica	NBUVB, PUVA	SUP, BBUVB, MEL LED-NBUVB
+ ±	Psoriasis acuta exanthematica, disseminata, erythrodermica	NBUVB NBUVB	
++	Dermatitis atopica	UVA1, NBUVB	UVA, UVAB; PUVA ECP
++	Vitiligo	NBUVB, MEL	PUVA, lokální PUVA
++	Mycosis fungoides	NBUVB, PUVA	PDT – pouze u lokalizované; ECP
++	Pityriasis lichenoides chronica	NBUVB	BBUVB, PUVA
++	Dermatitis seborrhoica	NBUVB	BBUVB
++	Acne vulgaris	UV fototerapie = obsoletní	± modré/červené světlo, IPL, PDT
++	Photodermatoses (desensibilizace)	PUVA, NBUVB	UVA
+	Eczema hyperkeratoticum Eczema dyshidroticum manus	PUVA (lokální), UVA1	HEV
	Prurigo nodularis	UVA1, PUVA	NBUVB
+	Urticaria chronica	PUVA	UVAB
+	Pityriasis rosea	NBUVB	BBUVB
+	Pruritus	NBUVB	BBUVB
+	Lichen planus	PUVA, UVA1	NBUVB
+	Granuloma anulare	UVA1	PUVA
+	Necrobiosis lipoidica	UVA1	PUVA
+	Pityriasis rubra pilaris	NBUVB	PUVA
+	Scleroderma circumscripta	UVA1	Lokální PUVA
+	Reakce štěpu proti hostiteli	UVA1, PUVA	NBUVB
+	Lichen sclerosus et atrophicus	UVA1	PUVA
+	Alopecia areata	PUVA	Lokální PUVA

Legenda: FT= fototerapie; NB UVB= narrowband UVB; úzkospektrá UVB; PUVA= fotochemoterapie psoraleny + UVA; BBUVB broadband UVB, širokospektrá UVB; SUP= selective ultraviolet phototherapy, selektivní UVB; MEL = monochromatic excimer light, monochromatické excimerové světlo; LED = Light Emitting Device; PDT= photodynamic therapy, fotodynamická terapie; IPL= intensive pulse light, intenzivní pulzní světlo; HEV = High Energy Visible; ECP = extrakorporální fotochemoferéza

K méně častým indikacím patří další ekzémy a dermatitidy, chronické urtikarie, akné, pityriasis rosea, pityriasis lichenoides chronica, pityriasis rubra pilaris, prurigo a pruritus, zejména při chronickém selhání ledvin [12], lichen planus, reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), granuloma anulare a necrobiosis lipoidica; k desensibilizaci („hardening“) se používá fototerapie i u některých fotodermatóz – viz tabulka 1.2 [2,5,8,12,32,34,44,64].

Přístup k indikaci fototerapii u akné se v posledních letech změnil - vzhledem k dlouhodobě nepříznivým účinkům UV záření, mladému věku pacientů a také relativně malému efektu na akné se fototerapie akné přesouvá do oblastí mimo ultrafialové pásmo a také mimo medicínskou dermatologii, resp. do oblasti 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 pro mírnou, maximálně středně těžkou akné [příloha 6].

Nejčastější indikací fototerapie je **psoriáza** [31,32,33,39,48,49,53,59]. Z hlediska pořadí volby jako první udávanou má úzkospektrou UVB fototerapii (NB UVB), a to z důvodu lepší bezpečnosti; optimální účinky dosahuje u psoriázy s tenkými šupinami (thin scale psoriasis). NB UVB je vhodná i pro děti a u gravidních - v recentních amerických a německých S-3 guidelines pro léčbu psoriázy [49,53] je pro tyto skupiny označována jako léčba první linie. Širokospektrá 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 a také remise bývají kratší [30,34,38]. Fotochemoterapie PUVA je lékem první volby u ložiskové psoriázy se silnými šupinami (thick scale psoriasis), palmoplantární psoriázy či tam, kde je NB UVB málo účinná [8,30,31,44,59,70]. PUVA má oproti NB UVB i delší remise. [44,49] U HIV pozitivních s psoriázou je upřednostňována fototerapie UVA 1; teoreticky i fotochemoterapie PUVA by měla být bez rizik, ale chybějí dostatečné klinické údaje. Nevhodná je zde UVB fototerapie pro možnou aktivaci transkripce viru [48,49].

U malých izolovaných, avšak torpidních projevů a podobně i v lokalizacích jako jsou dlaně a plosky se jako perspektivní jeví monochromatické excimerové světlo (MEL, 308 nm), které může být emitováno jak laserovými (XeCl excimerový laser, [24,43]), tak i nelaserovými, tedy nekoherentními zdroji, např. výbojkami s filtry (excimer lamps) nebo diodami (LED-NBUVB), které jsou jak z hlediska pořizovací ceny, tak provozních nákladů levnější. LED NUVB lze osadit i do kabin, tedy k ozařování rozsáhlejšího postižení. Excimerové výbojky emitují spektrum kontinuální, spojitě - tedy obdobně jako dosavadní NB UVB. A tak z hlediska dlouhodobých vedlejších účinků je situace obdobná jako u NB UVB, navíc je výhodou ušetření nepostižených partií a také nižší kumulativní dávka. Lasery vyzařují spektrum nespojitě, diskrétní, a tak zde mohou nastávat jiné fotobiologické účinky - jak ukazují rozdíly v MED s eximerovým laserem a excimerovou výbojkou [43].

Někteří výrobci deklarují u svých zářičů také 308 nm, ale jedná se o rtuťové výbojky s filtry (spektrum SUP či NBUVB), které nemají stejný výkon a účinnost jako excimery. Tato fototerapie se označuje jako fokusovaná, protože jsou cíleně ozařované jen chorobné projevy a UV záření není vystavována zdravá kůže. Vzhledem k malé ozařovací ploše ji ale nelze použít při rozsáhlejší postižení (maximálně do 15-20% povrchu), resp. ozařování by bylo časově neúnosné. Účinnost MEL a LED-NBUVB se zdá být v zásadě obdobná úzkospektré UVB s výhodou nižší frekvence ozařování díky vysoké energii zářiče, která umožňuje supraerytemogenní dávky, a snad i delší remise [29,49,53].

Samotná fototerapie UVA je svým spektrem (a malou energií stávajících zářičů) u psoriázy a dalších dermatóz málo účinná. Výraznější účinky má UVA ve formě UVA 1

vysokodávkové (<130 J/cm²) či střednědávkové (50- 65 J/cm²) fototerapie u atopické dermatitidy [44]. Vyžaduje ale vysokoenergetické zdroje (jinak by doba k dosažení příslušné dávky byla pro pacienta neúnosná), s technicky i finančně náročnými komponentami [29,34]. Současná či těsně následující kombinace UVA a UVB spektra (UVAB, UVA/UVB a dokonce i fotochemoterapie PUVAB) může vést k vyšší účinnosti, rychlejšímu nástupu efektu a nižší kumulativní dávce, ale v odborné literatuře se zmiňuje spíše jen kasuisticky pro torpidní a refrakterní případy.

Kombinace psoralenů s UVB (PUVB) obvykle nemá vyšší účinnost než samotné UVB, resp. může být spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků než PUVA [29]. Některé novější práce ale hovoří o synergickém působení psoralenů a 311 nm UVB (perorální či lokální PUVB) s lepší účinností než u samotné UVB a stejně dobré účinnosti jako u fotochemoterapie PUVA; a logicky i o lepší dlouhodobé bezpečnosti - nižší kumulativní dávka oproti samotné fototerapii UVB či PUVA. Vedlejší účinky nejsou častější než u NBUVB [36,60]. K obecným závěrům je zapotřebí více studií na větších souborech pacientů a určitá standardizace protokolů.

Absolutní **kontraindikace** fototerapie představují některé fotodermatózy (lupus erythematosus), genodermatózy (xeroderma pigmentosum aj.), resp. fotosenzitivita, včetně fotosensibilizující nevysaditelné medikace, melanom. Relativními kontraindikacemi jsou kožní nádory v osobní či rodinné anamnéze, fototyp I, atypické névy, imunosuprimovaní pacienti po orgánových transplantacích, epilepsie, onkologičtí pacienti. Tyto případy, pokud zvážení prospěchu léčby převáží nad jejími riziky, vyžadují speciální protokol a těsnější sledování pacienta. U fotochemoterapie PUVA pak i dětský věk, gravidita a laktace, výrazná hepatopatie, předchozí léčba arzenem anebo radioterapie, léčba cyklosporinem A, více jak 200 PUVA sezení v minulosti. Obecně pak dermatózy v akutním stádiu, non-compliance a duševní či tělesné překážky jako jsou srdeční nedostatečnost, klaustrofobie, duševní choroby, drogová závislost, imobilita atp. [5,20,22,29,32,44,49,53,59].

Fototerapie v dětském věku je obvykle limitována spíše proveditelností a spoluprací dítěte (musí vydržet klidně v zářiči a nesundávat si ochranné brýle) než odbornými hledisky. Preferují se nízké a střední dávky se snahou o celkově nízkou kumulativní dávku [7,26,68].

Kombinace fototerapie s lokální léčbou jsou vhodné, a to nejen u psoriázy, ale i u dalších indikací. Výhodou je vyšší účinnost a někdy i menší expozice UV záření. Kortikoidy nejsou při fototerapii kontraindikovány, je však smysluplné jejich používání snížit na co nejnižší frekvenci či je dle stavu i vynechat. U psoriázy může kombinace s analogy D3 vitamínu vést i ke snížení kumulativní dávky 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 tak se oproti předchozím dobám používají méně často. Poněkud opomíjenou je kombinace fototerapie s ichthamolem (klasicky anebo formou minutové léčby v 100% koncentraci), která je velmi dobře tolerovaná, hodí se i na akutnější fáze či iritabilní formy [viz příloha 3].

Především v německy mluvících zemích a v lázních se někdy používá **kombinace** se solnou **balneoterapií** – Solephototherapie [25]. Vychází z klimatoterapie, tedy léčebného působení koupelí v přírodních minerálních zdrojích (balneoterapie) ve spojení se sluněním (helioterapie). Jako „umělá“ balneofototerapie je označována léčba mimo přírodní zdroje (ambulance, denní centra, sanatoria, nemocnice atp.). Účinnost balneofototerapie u psoriázy

může být vyšší než samotné UVB, ale je podstatně nákladnější a časově zdlouhavější [9,25, 32,53]. Zatím není standardizace; otázkou z hlediska účinnosti zůstává nejen role složení solného roztoku (minerální, mořské soli), původ soli (přírodní, arteficiální) a jeho koncentrace, ale i provedení (lázně či moře versus napodobení ve formě ambulantní balneofototerapie).

Koupelová forma fotochemoterapie PUVA má sice výhodu v absenci nežádoucích systémových účinků psoralenů při stejně dobré účinnosti jako má p.o. PUVA a vyšší účinnosti než UVB i solná balneofototerapie [62], avšak technická náročnost provedení, a s tím související i vyšší nákladnost, jsou nevýhodou. Potírací či krémová PUVA se nehodí pro celotělovou aplikaci, je vhodná pouze pro lokalizované projevy a může být zatížena individuálními iritativními reakcemi [44].

Kombinace s celkovou léčbou se týkají především retinoidů. Kombinace umožňuje jak zvýšení účinnosti, tak zlepšení bezpečnosti - snížení dávky acitretinu i UV záření (reUVB, rePUVA). Retinoidy též snižují kancerogenní potenciál UV záření. Kombinace s methotrexátem je méně obvyklá, ale v ojedinělých případech možná. V recentní literatuře, včetně amerických a německých guidelines pro psoriázu z roku 2011, se již běžně zmiňuje - vede ke zvýšení účinnosti, zkrácení doby léčby a snížení kumulativní dávky [49,53]. V praxi ale spíše jedná o přidání UVB fototerapie jako adjunktivní léčby k již dlouhodobě zavedené léčbě methotrexátem; velmi řídko se methotrexat používá u fotochemoterapie PUVA jako předléčení před jejím zahájením [70].

Současná kombinace PUVA s cyklosporinem A se pro zvýšené riziko kancerogeneze jednoznačně nedoporučuje. Kombinace s cyklosporinem je možná jen u NVBUVB, a to naprosto výjimečně – krátce a u rezistentních případů [70]. Kombinace s fumaráty není dostatečně podložena daty a podobně kombinace s biologiky jsou jen kazuistického rázu, nejvíce referencí je o kombinaci s etanerceptem [53]. Vysloveně zakázaná je kombinace s azathioprinem, pro aditivní zvýšení imunosuprese, ale i pro fotosensibilizační vlastnosti léku, což dále zvyšuje mutagenní potenciál [44,53].

1.3 Účinnost, snášlivost a bezpečnost

Účinnost fototerapie dosahuje velmi dobrých hodnot, např. u psoriázy při používání doporučených protokolů dosahuje PASI 75 po čtyřech až šesti týdnech fototerapie NBUVB 50-75% pacientů, po fotochemoterapii PUVA 75-100% pacientů [53]. Po 12. týdnech kombinované léčby rePUVA dosahuje PASI 75 až 100 % pacientů [30]. 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.

Také volba spektra hraje v účinnosti roli – např. u psoriázy platí následující sestupné pořadí: PUVA - NBUVB - SUP - BBUVB – (UVA) [53]. Nižší účinnost má fototerapie v určitých lokalizacích jako jsou intertriga, kštice či bérce a nártý - z důvodů špatné dostupnosti nebo odrazu UV záření. V případě malého efektu je nutné pátrat po příčině jako je nízká dávka, včetně nezáměrné – při nízké intenzitě zářiče (prevencí je pravidelná dosimetrie), nedostatečná frekvence léčby, také nepravidelná domácí léčba pacienta, působení provokačních faktorů, komorbidit atp. Z přílišné opatrnosti či neznalosti nejsou zvolené nízké počáteční dávky či pomalé stoupání 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 přerušáním, a tudíž celkovým prodloužením trvání léčby, a často i vznikem nedůvěry pacienta k této metodě. Proto je důležité používat standardní protokoly a pro konkrétního pacienta je individualizovat.

Optimální protokol by měl vést ke zhojení či výraznému zlepšení s co nejnižším počtem sezení a kumulativní dávkou a s minimem akutních a chronických nežádoucích účinků. Pro vytipování optimálních protokolů se jako perspektivní jeví sledování a porovnávání protokolů s co největším počtem pacientů a vhodnou metodologií, např. ve fototerapeutických registrech - ve Skotsku již funguje tzv. Photonet. Zkušenosti z jiných zemí však nelze mechanicky přenášet na místní populaci, protože zde mohou existovat rozdíly v reaktivitě mezi studovanou a místní populací [16]. Tedy optimální je provádět vlastní sledování v regionálních registrech.

Snášlivost u fototerapie bývá obecně dobrá, nejčastěji se objevuje UV dermatitida různého stupně v důsledku předávkování. Krátkodobé nežádoucí účinky se objevují při fototerapii UVB i PUVA a patří k nim suchost kůže, pruritus, erytém, oj. i s tvorbou puchýřů a aktivace viru herpes simplex. Častěji se nežádoucí účinky (různá intenzita UV dermatitidy) pozorují u fototerapie excimerovým laserem a fotochemoterapie PUVA než u fototerapie BB UVB, SUP a 311 nm [53]. K dlouhodobým kumulativním účinkům ultrafialového světla patří lentiginóza, aktinické stárnutí kůže, fotoimunosuprese a fotokancerogeneze [20,23,44,53].

Účinky světla na kůži se obecně klasifikují na fyziologické - jako jsou erytém, pigmentace, syntéza vitamínu D a imunomodulace a na patologické - jako jsou aktinické stárnutí (photoaging) s příznaky degenerace a atrofie kůže (ztenčení, místy ale i zbytnění, keratózy, xeróza, řasení, angiektázie, přesuny pigmentu, komedony atp.) a také kancerogeneze (photocarcinogenesis) [21,23,44]. Podstatou vzniku nádorů indukovaných UV zářením je nejen přímé poškození DNA (mutace genů), ale také snížení imunologické surveillance díky imunosupresivním účinkům UV záření, vedoucí ke snížení schopnosti identifikovat a likvidovat nádorové buňky. Po klinické stránce se nejvíce jedná o aktinické keratózy a

spinoocelulární karcinom, v menší míře pak basocelulární karcinom a maligní melanom. Názorně to dokumentuje výskyt kožních nádorů u transplantovaných pacientů (zejména po transplantacích ledvin), kde je jak zvýšená imunosuprese, tak snížená imunologická surveillance. Ti mají výskyt nemelanomových kožních karcinomů (NMSC) 60-100 vyšší než ostatní populace [13]. Riziko vzniku basaliomů má lineární nárůst, zatímco u spinaliomů je křivka exponenciální. Výskyt NMSC se ještě zvyšuje, pokud se jedná o fototypy I a II a nedodržení fotoprotekce [52], k dalším rizikům patří délka imunosupresivní léčby a věk pacienta [13].

Bezpečnost fototerapie je neustálou výzvou. U pacientů léčených UVB fototerapií nebyl zvýšený výskyt kožních nádorů nikdy jednoznačně prokázán, kancerogenní efekty UVB byly prokázány pouze na zvířatech. S vysokými kumulativními dávkami tohoto záření ale mutagenní potenciál narůstá. U perorální fotochemoterapie PUVA je kancerogenní vliv na vznik nemelanomových karcinomů kůže, především spinaliomů, známý a je závislý na dávce. Fototerapie UVB se tedy zdá být bezpečnější; odborná literatura ale není v tomto směru jednotná. Prospěšnost fototerapie nad jejími riziky však nadále jednoznačně převažuje [45,51,53,59].

V současnosti je odborným konsensem za celoživotní bezpečnostní limit považována kumulativní dávka 1000 J/cm² pro fotochemoterapii PUVA, resp. 200-300 ozáření, pro UVA1 a UVB 311 nm pak 450-500 ozáření [17,30,49,53,70]. Limit, tedy strop dávky fototerapie je třeba ale posuzovat individuálně vzhledem k rase, fototypu, věku, předchozí zátěži přirozeným sluněním či fototerapií, zda si pacient chránil při předchozích fototerapiích obličej atp. [17,41]. A také v klinických souvislostech posuzovat rizika léčby k jejímu prospěchu vzhledem k faktu, že u těžké psoriázy padají v úvahu již jen celkové, imunosupresivní léky, které jsou v tomto ohledu daleko rizikovější než fototerapie [44].

Jak provádět fototerapii co nejbezpečněji - to je téma řady současných přednášek i prací [příloha 6]. Smyslem je využít pozitivních vlastností UV světla - antiproliferativních a imunomodulačních a minimalizovat účinky toxické a kancerogenní. Univerzální bezpečná dávka ale neexistuje. S fototerapií jsou nicméně zkušenosti prakticky 50 let, a tak při dodržování určitých zásad lékařem a pacientem může být bezpečnost fototerapie dobrá.

Tyto zásady shrnout do následujících bodů:

1. ve fototerapii zkušený a vzdělávající se dermatolog
2. vzdělávání a praktická výuka sester
3. vhodná indikace a opatření před zahájením léčby
 - volba pacienta: adherence k léčbě
 - vyloučení kontraindikací, před p.o. PUVA navíc oční vyšetření
 - ústní a písemné poučení
4. volba spektra a metody: v pomyslném pořadí bezpečnosti je na prvním místě 311 nm UVB, která je bezpečnější než BBUVB (SUP), a ty jsou bezpečnější než p.o. PUVA
5. protokoly: využívat standardní doporučené postupy [44,49 aj]; sice je nutná individualizace dávky dle tolerance a účinnosti, ale obecně je snaha o dávky nízké; až na výjimky (např. kožní T lymfomy) se nedoporučuje udržovací léčba po zhojení či téměř zhojení - fototerapie je vnímána jako indukční léčba [53]; vhodná dokumentace; počítat kumulativní dávku či počet sezení.
6. kombinovaná léčba: málo je známo, že kombinace s cignolinem, kamenouhelným dehtem, koupelemi sice vedou ke zvýšení účinnosti, obvykle však ne ke snížení kumulativní dávky [49]. V tomto ohledu jsou z lokálních léků vhodná analoga D3 vitamínu a z celkových léků jedině retinoidy. Posledně jmenované mají synergický

účinek, vedou ke snížení kumulativní dávky a mají i určité účinky zmírňující následky poškození kůže UV zářením, takže se v onkologických indikacích označují jako chemoprolifaktické. Z hlediska volby spektra je to reNBUVB, protože má obdobnou účinnost jako rePUVA při lepší bezpečnosti [prof. Honigsmann, EADV Spring symposium, Karlovy Vary 2011]

7. sledování pacienta: pravidelně, alespoň jedenkrát ročně, preventivní dermatoonkologický screening, pacienti s vysokými kumulativními dávkami, resp. kumulativním počtem sezení nad 200-250 by měli být celoživotně dispensarizováni; nepřekračovat konsensuální maximální celoživotní kumulativní dávku či počet sezení, nicméně posouzení rizika je individuální; pro migrující pacienty určitý průkaz „UV pas“ se záznamy kumulativních dávek jednotlivých kúr fototerapie [32,33]
8. prevence
 - při fototerapii: poučení pacienta, brýle s UV filtrem, clonění genitálu a dále, nejsou-li postiženy i ostatní partie - zejména obličej, krk, hřbety rukou (chronicky exponované slunečnímu světlu); kontroly sestrou před každým sezením, lékařem v intervalu 1-2 týdnů; v průběhu kúry fototerapie se již neslunit
 - obecná prevence expozice slunečnímu záření: fotoprotekce - chování, oblečení, sunscreensy [21].

Určité perspektivy ke zlepšení bezpečnosti fototerapie přináší i fotobiologický a technický výzkum jako např. optimalizace protokolů ze strukturovaných databází (např. skotský registr PhotoNet), selektivní ozařování pouze postižených ploch na základě planimetrického zmapování a robotizovaného fokusovaného ozařování zářiči s vysokou intenzitou, genetická predikce rizika erytému, kancerogeneze a také reakce na fototerapii (polymorfismy receptoru pro vitamin D) [58] atp.

Fototerapie je považována za účinnou, ekonomicky výhodnou a relativně bezpečnou léčbu, obecně se používá více jak 50 let [44,53]. Nemá imunopresivní účinky jako celková léčiva včetně biologik, takže i do budoucna se jeví jako perspektivní, resp. nenahraditelná, protože nemá stejně bezpečnou a účinnou alternativu.

Při posuzování rizik fototerapie je třeba je nesměšovat se situací **rizika nadměrného slunění a opalování v soláriích**. Sluneční záření obsahuje především viditelné (50 %) a infračervené světlo (45 %), které mají své pozitivní a i negativní vlivy, a jen 5 % tvoří ultrafialové světlo. Z hlediska potenciálu imunoprese je v pomyslném žebříčku síly na prvním místě právě solární záření, na druhém UVB a na třetím čisté UVA [59].

Solária jsou nemedicínské zářiče vyzařující UVA spektrum, ale jak ukázaly poslední měření a průzkumy částečně i UVB. Navíc spektrum UVA vyzařuje řada solárií s podstatně větší intenzitou než je tomu u slunečního záření [50]. Tedy původní deklarování výrobců, že se jedná o bezpečnější opálení než při slunění, neplatí a mohou zde nastat stejné dlouhodobé nežádoucí účinky jako po přirozeném slunění [4]. Některé prameny dokonce udávají 2-3x vyšší riziko NMSC u osob využívající opalování v soláriích [52]. Rizikový je zde totiž navíc fakt, že lidé v soláriích nepoužívají ochranné sunscreensy, což při pobytu na slunci alespoň částečně činí. Solária navštěvují především osoby s nízkými fototypy, které jsou z hlediska poškození UV zářením rizikovější skupinou. Řada osob navštěvuje solária před sezónou s cílem získání pigmentace, která je ochrání před spálením na prvním sluníčku. Přitom UVA pigmentace neposkytuje ochranu před poškozením DNA, takže si zvyšují riziko vzniku kancerogenních mutací.

Vzhledem k alarmujícímu nárůstu melanomu a spinaliomu se řada států snaží používání solárií regulovat, zejména pro mladou populaci pod 18 let, která se dle epidemiologických údajů jeví pro budoucí vznik kožních nádorů nejrizikovější. Kupříkladu ve Francii musí výrobce či provozovatel viditelně uvést (na reklamě, v provozovně) varování o škodlivosti UV záření, podobně jako je tomu na obalech u cigaret. V některých státech USA musí mít mladý člověk pod 18 let pro návštěvu solárií písemné svolení od rodičů, což patrně k žádoucímu snížení návštěvnosti příliš nepovede. Navýšení daně, a tedy ceny za služby v soláriu, bylo v USA zavedeno od července 2010. V Rakousku byli přísnější a od září 2011 zde má platit plošný zákaz návštěv solárií pro osoby mladší 18 let. Prokázalo se ale, že návštěvnost solárií má adiktivní charakter [4], takže jak zvýšení ceny, tak apelování na rozumné chování formou stávající osvěty a možná ani zákazy asi plošně k výraznému ovlivnění nepovedou. Psychologicky smysluplné jsou v tomto ohledu aktivity Americké akademie dermatovenerologie, která do edukace ohledně rizik UV záření a správné fotoprotekce zapojila také pediatry. Rodiče malých dětí jsou daleko více motivováni a ochotni své dítě před účinky UV záření chránit a díky tomu se také chránit sami. Dítě pak má z rodiny zažité správné vzorce chování ohledně fotoprotekce i od rodičů jako vzoru, který kopíruje. Přínosné by také bylo zapojení škol a praktických lékařů do edukace.

Fotobiologická sekce České dermatologické společnosti ČLS JEP reagovala na výše uvedené informace a aktivity zahraničních dermatologických společností a zpracovala pro příslušné státní instituce Návrh metodických pokynů pro opalování v soláriích [3]. Celosvětově ale tyto snahy o regulaci narážejí na obchodní zájmy „opalovacího průmyslu“ – výrobců solárií. Větší výtěžnost různých preventivních opatření lze očekávat spíše působením na individuální pacienty, než plošně na celou populaci [52]. Kromě základní plošné mediální i zdravotnické osvěty by bylo účelné se více zaměřit na určité skupiny- děti a mládež, identifikovat „rizikovější“ skupiny (především fototypy I a II) - a na ty cíleně působit.

Společným jmenovatelem fototerapie a opalování je sice UV záření, ale vlnová délka, energie a i biologické účinky jsou odlišné a především se diametrálně liší účel ozařování. Fototerapie má z hlediska prospěšnosti ozařování své odborné opodstatnění – zmírnění či zhojení projevů kožní choroby a její stabilizace. Z pohledu bezpečnosti fototerapie je standardem pečlivé zvážení kontraindikací, dozor nad průběhem a dávkami UV záření a dlouhodobé dermatoonkologické sledování pacientů, což slunění a opalování v soláriích postrádá.

Fototerapii provozují dermatologická zařízení s odpovídajícím odborným, prostorovým, personálním zázemím a technickým vybavením. Pro **zajištění kvality a bezpečnosti** je nezbytná pravidelná technická údržba záříčů, dosimetrie a kontinuální vzdělávání lékařů, sester a dalšího personálu. Za indikaci i průběh fototerapie je zodpovědný dermatolog, vzdělaný a zkušený ve fototerapii. Posuzuje indikaci, kontraindikace, navrhuje protokol léčby, který průběžně dle efektu a snášenlivosti upravuje. Optimální jsou kontroly pacienta 1x týdně. Úloha fototerapeutické zdravotní sestry spočívá jednak v bezchybném provedení výkonu (obsluze záříče), jednak ve sledování vzniku erytému, příp. nežádoucích účinků a obecně průběhu léčby.

1.4 Radiometrie, dávka a erytém

Pro úspěch léčby je zásadní dostatečná dávka, která musí být současně dobře tolerovaná. A to jak dávka maximální jednotlivá, tak kumulativní. **Dávka** je základní radiometrická hodnota. Je to množství energie vyzařené na určitou plochu, udává se v J/cm^2 , příp. mJ/cm^2 . Dávku lze též vyjádřit jako součin expoziční doby a intenzity záření na danou plochu. Intenzita záření (irradiance) je základním parametrem zářiče, vyjadřuje se v mW/cm^2 . Měří se pomocí dozimetrů pro danou vlnovou délku (vlnový rozsah měřicího přístroje musí odpovídat emisnímu spektru pro fototerapii plánovaného zářiče, jinak je měření bezcenné). Zadávací jednotku zářiče je třeba dle tohoto měření aktuálně kalibrovat, tak aby personál zadával skutečně správnou dávku. To je důležité zejména při výměně starých trubice za nové nebo při vysokých provozních hodinách, resp. v závěru životnosti trubice, kdy intenzita klesá strměji (výměna by se měla provádět při poklesu pod 50 % intenzity [20]). Nejnovější zářiče již mají dozimetr integrovaný, ale i ten je třeba kontrolovat.

Zadávání a dokumentování léčby je vhodné udávat v J/cm^2 (mJ/cm^2), protože zadávání v časových jednotkách (sekundy/minuty) neumožňuje postupovat dle protokolů, je zde vyšší riziko erytemových reakcí po přerušení léčby či přechodu na jiný zářič nebo na jiné pracoviště, nelze jednoduše dopočítat kumulativní dávku, nelze porovnávat apod. Expoziční čas je logicky vázán na aktuální intenzitu konkrétního zářiče. Proto se v současné odborné literatuře uvádí, že zadávání dávky v časových jednotkách není již akceptovatelné [30,44]. Pokud pracoviště přeci jen pracuje s časovými expozičními (má starší typy zářičů, kde nelze nastavovat dávku), lze přepočítání dávky na čas provést dle příslušného vzorce, praktičtější jsou ale tzv. přepočtové tabulky, které jsou k dispozici pro spektra BBUVB/SUP, NB UVB a UVA.

Tabulka 1.3 Radiometrické termíny a jednotky

Vlnová délka	Síla	Energie	Intenzita	Dávka (expoziční)
nanometr [nm]	Watt [W]	J [Joule] [W/s]	mW/cm^2	mJ/cm^2

Pro každou fototerapii je limitujícím faktorem **erytém**, protože dle něj se dávka upravuje. Pro stanovení zejména počáteční dávky je důležitá tzv. minimální erytemová dávka - MED, v případě fotochemoterapie pak MPD - minimální fototoxická dávka. Ta je definována jako minimální jednotlivá dávka UV záření, která vyvolá jasně ohraničený erytém. Erytém je dobrým měřítkem intenzity biologické reakce kůže na UV záření, protože je dobře měřitelný. MED/MPD tedy udává stupeň individuální citlivosti kůže pacienta na použité spektrum UV záření. Pohotovost jedince ke vzniku erytému koreluje s expresí VDR a dle počátečních výzkumů se zdá, že míra exprese VDR by mohla sloužit jako farmakogenomický prediktor klinické odpovědi na fototerapii UVB [58].

Podkladem erytému je zvýšení prokrvení v kůži [21]. UVA erytém je částečně blokován nedostatečným prokrvením příslušné oblasti [21]. To má význam i v praxi, např. u lehátkových zářičů, kde v místech tlaku (oblast lopatek, hýždí) je nejen nižší pigmentace, ale ložiska se zde hojí pomaleji. UVB erytém není ischemií kůže příliš ovlivněn. Chromofory, které jsou na počátku dějů vedoucích ke vzniku erytému, nejsou zcela přesně známy. Tvar křivky erytemového akčního spektra UVB se podobá křivce absorpce DNA, tudíž je pravděpodobné místo chromoforu v těchto strukturách [21,44]. Chromofory pro UVA erytém dosud známy nejsou [44]. Při vzniku erytému se uplatňují prostaglandiny, histamin a především cytokiny - např. nukleární faktor NF- κ B indukuje sekreci řady prozánětlivých mediátorů jako jsou IL-1, IL-6, VEGF a TNF alfa, které všechny mají více či méně erytemogenní účinky. Akční spektrum pro tvorbu TNF koreluje s akčním spektrem tvorby

fotoproduktů - tedy tvorba TNF koreluje s mírou poškození DNA. Hlavními zdroji TNF v kůži po UV expozici jsou keratinocyty a mastocyty. TNF v kůži indukuje tvorbu prozánětlivého IL-1, zvyšuje expresi MHC I na endotelu a fibroblastech, expresi adhezivních molekul ICAM-1 a VCAM-1 a E-selektinu, což vede k chemotaxi neutrofilů a makrofágů. Podobně i IL-8 z keratinocytů po expozici UV záření vede k přísunu řady zánětlivých buněk do kůže, tedy další prozánětlivé faktory, přispívající nepřímo ke vzniku či přetrvávání erytému [63].

K vyvolání erytému je třeba absorpce příslušné dávky, která se liší dle vlnové délky. Hlavním původcem solární či UV dermatitidy je UVB. Obecně je více erytemogenní UVB (až 1000x více) než UVA [44]. Nicméně ve slunečním spektru má UVA záření energii tak vysokou (500-1000 vyšší než UVB), že při dostatečné expozici může erytém vyvolat. Z hlediska praktické fotoprotekce je významné, že UVB spektrum běžným okenním sklem neprochází, zatímco UVA ano [21]. Erytemogenní jsou vlnové délky od 250-300 nm, s maximem okolo 297 nm, kde erytém roste prakticky lineárně s dávkou. Dlouhovlnné UVB (> 310 nm) se chová obdobně jako UVA, tedy erytém je možné vyvolat až vysokými dávkami. A podobně z UVA spektra má větší potenciál pro vyvolání erytému „kratší“ UVA2 spektrum [59].

Kinetika erytému závisí na vlnové délce - erytém po BBUVB začíná do 4-6 hodin po expozici a vrcholí mezi 12-24 hodinami, po UVA nastupuje erytém bezprostředně po expozici, do 1-2 hodin, a vrcholí do 12 hodin, po fotochemoterapii PUVA za 24-36 hodin a vrcholí za 48-72 hodin. Reakce po fotochemoterapii PUVA může přetrvávat i déle jak týden. Při kombinaci různých vlnových délek dochází z hlediska vlivu na erytém obvykle ke sčítání efektu, tedy k fotoadici [21,44]. V praxi je proto důležité, aby se pacienti léčení fototerapií nevystavovali dalším zdrojům záření (především slunění), protože tak zvyšují riziko vzniku erytému a narušení plynulosti fototerapie. Jako **fotoadaptace** se označuje stav, kdy kůže reaguje na odpovídající dávky záření méně, a to v důsledku pigmentace či hyperplázie epidermis [21]. Tento jev může nastat, pokud má protokol fototerapie příliš pomalé stoupání dávek, a kůže tak stačí na malé opakované dávky reagovat těmito kompenzačními mechanismy.

Pro vztah mezi intenzitou a časem platí tzv. **pravidlo reciprocity**, které je třeba brát v potaz při plánování protokolu fototerapie pro individuálního pacienta [19,44]. Pro biologický, resp. léčebný efekt je totiž podstatná dávka, ne samotná expoziční doba či intenzita zářiče. Příslušné dávky lze dosáhnout jak krátkým ozařováním zdrojem o vysoké intenzitě, tak adekvátně delším ozařováním zdrojem o nízké intenzitě. Podobně pravidlo platí pro celkovou kumulativní dávku, tedy efekt častější frekvence ozařování zdrojem o nízké intenzitě je obdobný méně častému ozařování zdrojem o vysoké intenzitě. Reciprocita ale neplatí pro zdroje s extrémně nízkou intenzitou, kde nelze dosáhnout účinné dávky v žádoucím čase [21,44]. Neplatí ale i pro zdroje s vysokou intenzitou jako jsou např. lasery. Tento fenomén by bylo vysoce žádoucí podrobně prozkoumat, neboť na trhu již jsou laserové i nelaserové zářiče s vysokou intenzitou, které umožňují méně častou frekvenci ozařování, což je pro pacienty příznivé.

Zatím jen z ojedinělých sdělení u léčby vitiliga se ukazuje, že léčba stejnou dávkou zdrojem o vysoké intenzitě (eximerový laser 308 nm) může být vyšší než konvenčním zdrojem (311 nmUVB) [43]. Cena a provoz vysokoenergetických zářičů je však podstatně vyšší než u stávajících zářičů, takže jak odborně, tak nákladově je žádoucí zmapovat společný vztah tří veličin - intenzity a dávky k léčebnému efektu. Tedy vytipovat optimální parametry pro dosažení maximálního účinku.

1.5 Protokoly a dokumentace fototerapie

Jako v jiných oblastech medicíny, i ve fototerapii je třeba doporučených postupů, resp. vhodných protokolů fototerapie. Pro optimální efekt je prvořadá volba vhodné metody fototerapie pro danou chorobu a individuálně pro konkrétního pacienta (zohlednění etiopatogeneze a hloubky lokalizace patologického procesu v kůži) – viz tabulka 1.2 a dále dávka. Schémata dávkování fototerapie, tzv. **protokoly** (schéma, plán, postup či rozpis léčby, angl. scheduling) se týkají dávek, stoupání, frekvence ozařování týdně, celkového počtu sezení i celkové doby trvání celé kúry, případně kombinací s léčbou lokální či celkovou [49, 53,69,70].

Existují sice obecná doporučení, ale pro jejich obecnost jsou často pro praxi málo instruktivní. Protokoly se navíc různí na jednotlivých pracovištích, a to nejen v České republice, především díky tradici, vlastním zkušenostem, personálním a časovým možnostem atp. Protokoly je navíc zapotřebí individualizovat pro konkrétního pacienta - dávkování se liší dle diagnózy, fototypu a lokalizace a během léčby je vzhledem k individuální reaktivitě kůže pacienta a jeho kožní choroby, tedy dle účinnosti a snášenlivosti, třeba dávku průběžně upravovat.

Právě v dávkování často panuje značná empirie, která by neměla převažovat nad objektivními, vědecky ověřenými postupy. Zejména pro začínající lékaře a sestry je prosté předání empirických zkušeností staršími kolegy bez solidního teoretického základu nešťastné – pacienti mohou být podléčeni z obav před nežádoucími účinky anebo na druhou stranu zbytečně vystavováni vysokým dávkám s příslušnými riziky. Tedy lékaři a centra pro fototerapii by měli využívat existence určitých doporučení (guidelines) a snažit se tak o standardizaci své léčby. Kromě odborného hlediska je zde i hledisko právní – stížnosti a žaloby pacientů na zdravotnický personál při UV dermatitidách aj. nežádoucích účincích. Proto by pracoviště fototerapie měla používat takové protokoly, které jsou v souladu s publikovanými doporučeními [44].

Jak z hlediska úspěšnosti, tak bezpečnosti fototerapie je důležitá její vhodná **dokumentace**. Na některých pracovištích se údaje o fototerapii zaznamenávají přímo do karty pacienta, na jiných mají pro fototerapii vytvořený vlastní **záznamový list**, pracovníě označovaný také jako protokol. I když univerzální formulář použitelný pro všechna pracoviště není reálný, měl by tento obsahovat nezbytné náležitosti: v hlavičce název a diagnózu, MED/MPD, fototyp, dále typ zářiče - lokální/celotělový a spektrum UV záření. Sestra do formuláře zaznamenává pořadové číslo sezení, datum, dávku, event. nežádoucí reakci a záznam zakončí svým podpisem. Lékař po ukončení zhodnotí efekt léčby, resp. před léčbou a v jejím závěru zaznamená rozsah a intenzitu postižení a porovná jejich rozdíl. Provede součet ke stanovení celkové kumulativní dávky a celkového počtu sezení. V průběhu léčby při pravidelných kontrolách lékař hodnotí efekt léčby, snášenlivost, navrhuje další postup a pokyny pro sestru. Záznam je opatřen též jeho podpisem [6].

Optimální pro záznam je jeden list, který celkovým formátem nepřesahuje velikost chorobopisu či karty, ve které se po ukončení léčby uchovává. Pokud pracoviště provádí kombinace s lokální terapií či balneoterapií, je vhodné, aby tyto záznamy byly součástí jednoho protokolu. Přínosný je zde též výčet užívaných léků a případných alergií. Klinická i ostatní zainteresovaná pracoviště si mohou přidávat ještě další parametry, které chtějí sledovat. Nicméně cílem je stručný a přehledný protokol, který je pro personál srozumitelný a snadno vyplnitelný -viz návrh formuláře v kapitole 4.

Důležitou součástí fototerapie je také vstupní **poučení pro pacienta**, které provádí lékař po zvážení indikace a vyloučení kontraindikací fototerapie. Poučí pacienta o prospěchu léčby pro jeho případ, ale též o vedlejších účincích, včetně dlouhodobých potenciálních. Zdůrazní nutnost krytí očí a genitálu, v případě nepostižení též obličeje, krku, příp. dalších nepostižených partií. Poučení je vhodné mít k dispozici i v písemné formě.

Dle organizačních a právních požadavků daného pracoviště může mít poučení pro pacienta podobu informační vývěsky v prostorách fototerapie nebo letáčku předávaného pacientovi před léčbou anebo se jedná přímo o **informovaný souhlas**. Ten patří dosud k fakultativním materiálům - dle 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 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, včetně nežádoucích účinků fototerapie, které nemusí nastat jen chybou personálu, ale i pacienta - viz text v kapitole 4.

Kapitola 2 Fototerapie psoriázy, atopické dermatitidy a vitiliga – zásady, vlastní zkušenosti a doporučení

Před zahájením fototerapie je pro zajištění kvality a bezpečnosti fototerapie vhodné provést následující kroky:

- indikace a výběr pacienta - motivovaný, spolupracující pacient
- vyloučení kontraindikací - anamnéza a klinické vyšetření celého integumenta, cílená farmakologická anamnéza na fotosensibilizující medikaci
- reaktivita kůže i choroby na slunění, solária či předchozí fototerapie
- vhodná volba spektra zářiče dle indikace
- ústní a písemné poučení pacienta anebo informovaný souhlas
- určení fototypu či MED, volba protokolu a léčebného plánu
- dokumentace fototerapie - písemný záznam dávek, resp. celého protokolu [6,32,33,44,53].

Počáteční dávka fototerapie se stanovuje dvěma způsoby:

1. na základě určení minimální erytémové dávky - MED
resp. u fotochemoterapie minimální fototoxické dávky - MPD
2. dle kožního fototypu.

Stanovení počáteční dávky dle MED odráží aktuální fotosenzitivitu pacienta. Při stanovení dle MED lze totiž začínat obvykle vyšší dávkou (tedy časová úspora pro pacienta), počet ozáření i celková kumulativní dávka mohou být nižší a nástup efektu je rychlejší. Jedině s touto metodikou lze srovnávat výsledky z různých pracovišť. MED bývá nižší u dětí a starých osob; vyšší bývá na dolních končetinách či u některých chorob jak je např. psoriáza a samozřejmě v létě. Určení MED lze provádět i v průběhu fototerapie, např. pokud pacient nedostatečně reaguje na léčbu či získá pigmentaci přirozeným sluněním a je reálný předpoklad, že došlo k nárůstu MED, anebo při přechodu z širokospektré UVB na úzkospektrou UVB fototerapii atp., což je třeba zohlednit při volbě dávek.

Fototesty se provádí mimo fotolokalizaci, obvykle na hýždích, a to s pomocí speciální šablony o šesti okénkách, obvykle o ploše 2 cm². Jednotlivá políčka se ozařují zdrojem se stejným spektrem jako terapeutický zářič (nebo se použije přímo tento), a to vzestupnou dávkou dle schématu pro dané spektrum – viz níže. Při stanovení MED pro fototerapii pásmem UVB se odečet provádí za 24 hodin. Odečet MPD pro fotochemoterapii PUVA se provádí za 72 hodin; erytém se objevuje za 48 hodin. Pacient se do doby odečtu nesmí slunit ani navštěvovat solárium.

Hodnocení reakce se provádí v následující škále:

0 -bez erytému, +/- minimální ještě patrný ostře ohraničený erytém (=MED), + růžový erytém, ++ výrazný erytém, bez edému a bolestivosti, +++ sytě červený erytém s mírným edémem a bolestivostí, ++++ silný erytém, výrazný edém a bolestivost, i puchýře [44].

Tabulka 2.1. Dávky pro UVB fototesty v mJ/cm² - určení MED [5,32,53]

Okénko	1	2	3	4	5	6
širokospektré UVB	20	40	60	80	100	120
311 nm UVB	200	400	600	800	1000	1200

Tabulka 2.2. Dávky pro PUVA fototesty v J/cm² - určení MPD pro p.o. a krémovou formu PUVA terapie [6,29,33,44,53]

Okénko	1	2	3	4	5	6
fototyp I / II	0,5	1	2	3	4	5
fototyp III/ IV	1,5	2	4	5	7	9

Stanovení dle fototypu je pro praxi sice jednodušší, ale méně přesné. MED odráží aktuální fotosenzitivitu pacienta, která nekoreluje s fototypem přesně.

Rozlišují se čtyři, resp. **šest fototypů**: [21,22,44,49,59,69,70]

- I. vždy zrudne, nikdy nepigmentuje
- II. obvykle zrudne, pigmentuje málo
- III. někdy zrudne, pigmentuje dobře
- IV. nikdy nerudne, vždy silně pigmentuje
- V. hnědá kůže (Asiaté, Arabové, Indové, Indiáni)
- VI. černá kůže (Afričané, afroameričané, australští Aboriginové)

Jako fototyp I se pro účely fototerapie klasifikují dermatózy v erythrodermii (psoriáza, mycosis fungoides), vitiligo a obecně iritabilní fáze dermatóz [59].

Volba počáteční dávky dle fototypu je v odborné literatuře dostatečně publikována, včetně recentních německých a amerických doporučených postupů - viz tab. 2.3.

Tabulka 2.3. Volba počáteční dávky dle fototypu [5,20,29,32,33,49,53,59,69]

Fototyp	Širokospektré UVB mJ/cm²	311nm UVB mJ/cm²	PUVA (Evropa) J/cm²	PUVA (USA) J/cm²
I	20	200	0,3	1
II	30	300	0,5	2
III	50	500	0,8	3
IV	60	600	1,0	4

Pacient musí v průběhu fototerapie informovat lékaře o veškerých změnách zdravotního stavu a změnách farmakoterapie u jiných lékařů. Důležitá je fotoprotekce genitálu a světlu vystavovaných partií jako je obličej a hřbety rukou, nejsou-li postiženy. U celkové PUVA je nutná důsledná fotoprotekce kůže a očí (ochranné brýle musí mít deklarovaný UV filtr) po celý zbytek dne. Doporučuje se krytí anamnestických lokalizací herpes simplex a též atypických pigmentových névů sunscreenem nebo alespoň zinkovou pastou. Zásadně je třeba dodržovat stejnou vzdálenost léčené kůže od zářiče po celou kúru. Tyto a další informace mají být součástí poučení pacienta. Kvůli zlepšení transparence rohové vrstvy před fototerapií je možné provádět zvlhčení, koupel nebo aplikaci 10 % silikonového či parafinového oleje [5,20,44].

2. 1 Fototerapie psoriázy

Psoriáza je patrně nejčastější a nejdělnější indikací. Je vlastně modelovou chorobou a protokoly pro ostatní kožní choroby se z protokolů pro psoriázu odvozují a modifikují. Hlavní zásady fototerapie u psoriázy jsou uvedeny v kapitole 4. Zde bude věnován prostor kombinacím fototerapie s dalšími druhy léčby, kde je záměrem zvýšení účinnosti fototerapie, případně i její bezpečnosti [5,6,44,53].

Lokální léčba psoriázy v kombinaci s fototerapií [5] je vždy prospěšná. Jedná se jednak o nezbytnou doprovodnou léčbu domácí, kde se uplatňují především emoliencia, analoga D3 vitamínu či intermitentně lokální kortikoidy. U případů dobře reagujících na fototerapii se v každém případě domácí ošetřování podstatně zjednodušuje a redukuje, což je pro pacienty příznivé.

Dále se jedná o lokální léky aplikované v přímé souvislosti s fototerapií, které různými mechanismy výsledný efekt fototerapie zvyšují. Tedy kombinovaná léčba ve vlastním slova smyslu. Ty jsou vhodné v případech, kdy je na základě závažnosti choroby (velký rozsah anebo intenzita, ale též pomalý či nedostatečný efekt samotné fototerapie) zapotřebí efekt fototerapie posílit. Díky aditivním či synergickým mechanismům účinku se docílí rychlejšího nástupu efektu, někdy i kratší celkové doby fototerapie, a tím i nižší celkové kumulativní dávky. Některé kombinace jsou velmi vhodné či vhodné, jiné méně vhodné, ale v odůvodněných refrakterních případech použitelné a poslední kategorie jsou kombinace nevhodné, kontraindikované – viz tabulka 2.4

Tab.2.4 Kombinace fototerapie a lokální terapie

	Analoga D3	Lokální KS	Cignolin	Pix	Tazaroten	Ichthamol	UVB	PUVA
PUVA	++	+	-	-	++	+	± *	0
UVB	++	+	++	++	++	++	0	± *

++ velmi vhodné, + vhodné, ± méně vhodné, - kontraindikované

*k celotělové fotochemoterapii PUVA lze přidat lokální fototerapii UVB na špatně dostupné partie, např. palmoplantárně či kštiny

Pro nejčastější formu, ložiskovou psoriázu, jsou v ambulantní sféře nejčastěji používány lokální kortikosteroidy a analoga D3 vitamínu, které jsou považovány za léky první linie. V nemocniční či stacionární sféře jsou to lokální kortikosteroidy a cignolin, někdy kamenouhelný dehet a ichthamol. Používání posledně zmiňovaných kombinací a preference jednotlivých metod velmi závisí na zvyklostech a tradici pracoviště. Jsou pracnější a poněkud nákladnější než samotná fototerapie, ale vyšší účinnost kombinace jejich použití dostatečně odůvodňuje.

Cignolin má obecně účinky antiproliferativní; není mutagenní ani kancerogenní. Používá se v různých koncentracích od 0,01% až do 5%. Koncentrace nad 5% nemívají větší efekt. Při minutové léčbě (short contact therapy, Minutentherapie) lze používat silnější koncentrace než při ošetření na 12-24 hodin. Obvykle se začíná 1% na 15-20 minut a stoupá k 3% koncentraci v týdenním intervalu. Též lze při neměnní se koncentraci zvyšovat dobu aplikace na 30, maximálně-60 minut. Při velkém rozsahu lze použít nízké koncentrace 0,05 – 0,1% na celé tělo kromě rizikových partií a ponechat na 1 hodinu (stacionář) nebo na 12 hodin (nemocnice). Cignolin má známé iritativní účinky, častější jsou iritace perilezionální či

nechtěným přenesením než na vlastních ložiskách. Ingramova metoda doznala modifikací, takže se cignolin používá jak v původním sledu, tedy po fototerapii (nemocnice), tak formou minutové léčby před fototerapií (stacionáře). Cignolin nemá fotosensibilizační účinky, ale pokud se aplikuje současně s fotosensibilizátory, tak jejich fototoxicitu zvyšuje. Fototerapie následující po aplikaci cignolinu s sebou nese lehce vyšší riziko vzniku iritace než před jeho aplikací, což ale v klinické praxi obvykle nehraje roli. U iritabilních pacientů se využívá určitého protektivního vlivu UVB fototerapie proti cignolinovému erytému a fototerapie se předřazuje před aplikaci cignolinu. Cignolin je lékem volby pro stabilní chronickou ložiskovou psoriázu pro velmi dobrou účinnost, bezpečnost a příznivou cenu, a to především pro stacionáře a nemocnice.

Další relativně častým externem do kombinace je **kamenouhelný dehet**. Jeho používání je, až na výjimky, méně časté pro kosmetickou nepříjemnost (barva, zápach přetrvávající i po omytí), špatnou smývateľnost, iritabilitu a především pro určitý kancerogenní potenciál. Účinky má mírně antiproliferativní, protizánětlivé, protisvědivé, antimikrobiální, keratoplastické a fotodynamické (hlavně UVA spektrum). V praxi se pix lithantracis dosud používá v 5% koncentraci nebo jako liq. carbonis detergens v 10-20% koncentraci, obvykle v masti či pastě. Účinnost 5% pix lithantracis v masti přibližně odpovídá účinnosti slabého KS 1. skupiny. Kamenouhelný dehet může působit iritaci, při okluzích zejména na dolních končetinách folikulitidu, řídkce kontaktně alergickou dermatitidu. Má vysokou koncentraci polycyklických aromatických uhlovodíků, a proto není v Evropské unii od roku 2002 pro volný prodej a hromadně vyráběná léčiva již povolen. Magistraliter preskripce s pix lithantracis zůstala pod lékařskou kontrolou zachována. Neměl by být používán u dětí, gravidních a kojících matek. Pro použití u dospělých je doporučován limit maximálně na 1/5 tělesného povrchu v 5% koncentraci. Nicméně dosud neexistují epidemiologické studie, které by prokázaly přímý vliv léčby dehtu na vznik kožních či orgánových nádorů u psoriázy. Při kombinaci dehtu s fototerapií se toto riziko ale dá předpokládat a odhaduje se na 2-3x vyšší.

Kamenouhelný dehet nelze v současnosti řadit k zevním lékům první volby, monoterapie se považuje za obsolentní. Určité uplatnění nachází za hospitalisace či ve stacionáři v kombinaci s fototerapií, resp. pokud nelze použít cignolin či ichtamol a na malý rozsah. Následná fotoprotekce kůže i po smytí dehtového externa by měla být celodenní. Fotosensitivita není sice tak vysoká jako u fotochemoterapie PUVA, avšak fototoxické reakce mohou být nečekané intenzivní. Na Mayo klinice, odkud vzešla a dodnes se provádí Goeckermanova metoda (dehtová koupel, dehtová pasta v okluzi a UVB), referují velmi dobré účinky i remise [49]. Německé guidelines pro léčbu psoriázy z roku 2011 však dehty díky malé účinnosti jako monoterapii vůbec nedoporučují, použití je výjimečné, a to v kombinaci s fototerapií u jinak refrakterních případů (PASI 75 u 45-80% pacientů) [53].

Poněkud opomíjený v domácí i světové praxi a písemnictví je **ichthamol** (amonium nebo natrium bituminosulfonát). Nejedná se o dehet v pravém slova smyslu, je to olej organického původu – viz tabulka 2.5. Získává se suchou destilací bituminózních břidlic.

Tabulka 2.5. Dělení dehtů dle původu

Rostlinné - dřevné	jalovec, borovice, bříza, buk, cedr aj.
Fosilní – uhelné	kamenouhelný dehet
Sedimentační – břidličné	Ichthamol

Na rozdíl od pix lithantracis není ichthamol kancerogenní, fototoxický ani iritativní. Má účinky antiflogistické, antiproliferativní, antipruriginózní, antimikrobiální a derivační; u

fototerapie se též mohou uplatňovat tlumivé účinky na UVB erytém. Tmavý ichthamol má sice dehtový zápach, je však velmi dobře snášený a vhodný pro dráždivější typy psoriázy, které nesnesou cignolin či pix, a to i v 100% koncentraci. Pro vysloveně dráždivé či akutní psoriázy v 5% koncentraci v zinkovém oleji či tekutém pudru. Perspektivní je bílý ichthamol pro svou vyšší účinnost a větší kosmetickou přijatelnost. Je dostupný v preparátech léčebné kosmetiky, ale jako surovina pro magistraliter preskripci není v ČR k dispozici. V dermatologii se ichthamol standardně používá v léčbě rosacey či ekzémů, ale v léčbě psoriázy není příliš rozšířený. Cenově je při srovnání používaných koncentrací stejně výhodný jako cignolin.

Ichthamol je vhodný k léčbě středně těžké až těžké psoriázy, zejména seboroické, gutátní, diseminované, u dětí a všude tam, kde nelze použít cignolín. Je středně účinný, velmi dobře snášený, bezpečný i na velký rozsah. Je vhodným externem pro stacionáře formou minutové léčby či pro nemocniční léčbu. Tyto vlastnosti jsem si ověřila dlouholetou praxí a též pilotní studií (průměrné snížení PASI po 20 sezeních = 72%, průměrné zlepšení v DLQI= 53%), kterou jsem presentovala na 2. mezinárodním kongresu věnovaném psoriáze v roce 2007 v Paříži – viz příloha 3.

Analoga D 3 se používají spíše jako domácí léčba než jako bezprostřední kombinace s fototerapií. Jsou degradována UVA spektrem (PUVA, helioterapie). V praxi se nicméně doporučuje analoga aplikovat až po ozáření u všech spekter UV, protože mají mírný fotoprotektivní účinek (absorbují UVB a UVC), a tak by mohly snižovat účinnost UV fototerapie.

Kortikoidy jsou léky nepostradatelnými, zejména v akutní intervenční léčbě a v léčbě psoriázy křtice, nehtů a intertrig. Při fototerapii je snaha jejich používání co nejvíce omezit (např. na dny bez fototerapie či jen na víkendy) a postupně jak nastupuje efekt fototerapie i zcela vysadit. Obavy z rebound fenoménu či kratšího trvání remise, pokud se fototerapie kombinuje s kortikoidy, se v praxi ukazují jako neopodstatněné. Protrahované, mechanické používání kortikoidů během celé fototerapie bez zohlednění aktuálního stavu pacienta je nežádoucí pro zbytečnou zátěž kůže. Ale i předčasné úplné vysazení kortikoidů, zejména na počátku fototerapie, může být nevhodné a pro pacienta demotivující. A proto je třeba každý případ posuzovat individuálně a nevysazovat kortikoidy paušálně u všech pacientů [6,70].

V lázních a stacionářích v České republice se často používá kombinaci fototerapie s koupelovou léčbou – **balneofototerapie**. Ta má svou tradici vycházející z klasické balneologie, tedy lázeňské léčby, kde se využívaly a využívají jak přírodní, tak přísadové zdroje a přirozené slunění. V širším pojetí se jedná o veškeré léčebné koupele, v užším o koupele solné.

Dermatologická balneoterapie je formou aplikace zevní léčby, výhodou je ošetření celého kožního povrchu. Zásadní je znalost a volba účinných látek. Při provádění koupelí je důležitá koncentrace účinné látky, teplota, doba trvání koupele a též její frekvence. Optimálního efektu se dosahuje při stacionárním, nemocničním či lázeňském použití, kde je zajištěna jak správná volba a technika koupele, tak pravidelnost a léčebný režim obecně. A tak lze očekávat příznivé účinky místní i celkové. Léčebné koupele mohou být dle rozsahu lokální nebo celkové [5].

Tabulka 2.6 Přísadová a přírodní balneoterapie v dermatologii [5]

Balneoterapie	solná (mořská, termální sůl) dehtová (ichthamol, pix) koloidní (obilné, mléčné) sirná, bylinná, antiseptická psoralenová olejová (rostlinné, minerální) speciální syndety	minerální (minerální prameny, moře) sirovodíkové uhličitě jódotové bahenní (fangoterapie) slatinové (peloterapie) (radioaktivní)
Použití	spíše ambulantně	spíše v přírodních zdrojích

Z hlediska mechanismu působení se uplatňuje jednak léčebný vliv samotného léčebného režimu a dále fyzikální a chemické, resp. farmakologické účinky. Již samotná voda, hydroterapie, má na kůži u psoriázy fyzikálně příznivé účinky jako jsou hydratace, snížení pH, keratolýza a zvýšení propustnosti pro UV záření a další léčiva. Termické působení vede k mírným účinkům protizánětlivým a analgetickým. Nejvíce jsou prozkoumány a v odborné literatuře zdokumentovány účinky minerálů a jejich směsí. Minerální, resp. solné koupele (mořská sůl a jejich obohacené a syntetické varianty) jsou vhodné u chronické ložiskové psoriázy, zejména u pacientů se silnými šupinami; mají účinky především antiflogistické. Používání chloridu sodného k léčebným koupelím není v současnosti považováno za standardní – viz dále.

Vlastní technika koupele závisí na vybavení a zvyklostech pracoviště: vanová koupel s rozpuštěnými přísadami, smývací koupel (nejdříve aplikace extern, např. ichthamolu a následně např. olejová koupel), foliová koupel (používaná pro koupelovou fotochemoterapii PUVA), uzavřená zařízení (floating tank, sprchovací tank), léčebná vana (např. Psori med) či léčebná sprcha s recirkulací léčebného roztoku (např. Vichy douche, Balneo Plus).

Obvyklým způsobem **kombinace balneoterapie s fototerapií** bez nutnosti speciálního zařízení je 15 – 20 minutová koupel v nerezové vaně s přírodní mořskou solí či jejími náhražkami, po které následuje UV ozáření (sekvenčně, asynchronně). Může se ale jednat i o prostou vodní koupel, bez přísad. Vede k zlepšení účinnosti fototerapie až o 20%, a to nejen díky lepšímu průchodu UV záření a penetraci zevních léčiv [25,62]. V kombinaci se solnou koupelí - minerální koupele v lázních [9] nebo koupel v 25% NaCl - se účinnost zvyšuje až o 20-30% [62]. V odborné literatuře a i v praxi jsou používány různé koncentrace solné koupele od 1 % až po 25-30 % (odpovídá koncentraci u Mrtvého moře). Z dosavadních prací vyplývá, že účinnost není lineárně úměrná koncentraci soli, resp. že k efektu budou patrně dostačující i nízké koncentrace soli. Tato fakta mě vedla ke koncipování vlastní studie – viz příloha 10.

Také koupelová fotochemoterapie PUVA se dá klasifikovat jako balneofototerapie, je však pracná a nákladná, takže v našich zemích se provádí jen ojediněle.

Méně častým způsobem je **balneofototerapie synchronní** (simultánní) jako kombinace koupele a současného UV ozáření. Příkladem lokální synchronní balneofototerapie je např. přístroj Aqua-SUP, kde má pacient ponořeny dlaně či plošky ve vodě, které jsou současně ozařovány ve směru ode dna. Pro celotělovou fototerapii se v Německu a ojediněle i v České republice používá přístroj Tomesa (akronymum z Totes Meer Salz). Zařízení zahrnuje anatomickou vanu, která je napojena na cirkulační a filtrační systém. Solný roztok obsahuje minerály, napodobující z velké části složení solí Mrtvého moře. Doporučená koncentrace soli je 10%. Šest trubic TL 01 je umístěno nad vanou, takže se pacient během ozařování musí otáčet, aby byl ozářen celý povrch těla. Výhodou synchronizace je pro pacienta časová úspora, neboť ozařování i koupel probíhá současně. Díky recirkulaci a filtraci roztoku se spoří

sůl a voda. Nevýhodou je nemožnost vyšších jednotlivých dávek UVB (max. 1 J/cm²), a tudíž i frekvence ozařování v týdnu musí být častější. Dle původního německého protokolu má léčba probíhat 5x týdně, v rozsahu 35 procedur; doporučené dávkování odpovídá širokospektré UVB, i když se jedná o NBUVB. Trvání jedné procedury je limitováno na 30 minut. Také finanční nákladnost oproti obvyklé, sekvenční balneofototerapii je podstatně vyšší (cena přístroje a režie provozu). Počáteční zkušenosti s touto metodou jsem publikovala v roce 1998 [příloha 8]. Až v letošním roce (2011) byly publikovány výsledky německé srovnávací studie porovnávající prostou UVB a synchronní balneofototerapii, kde u 183 pacientů po 35 procedurách došlo ke zlepšení PASI u monofototerapie o 56,2% a u synchronní balneofototerapie o 67,4%; rozdíl mediánu zlepšení PASI je udáván 49,5% ve prospěch této balneofototerapie [40]. Srovnávací studie s běžnou, sekvenční balneofototerapií nebo s prostou hydroterapií provedeny nebyly.

Jako každá méně obvyklá metoda má balneofototerapie své příznivce i odpůrce. Pracovala jsem v zařízeních, kde se používala pro léčbu psoriázy i jiných dermatóz jak synchronní, tak i asynchronní balneofototerapie, kombinace s lokální terapií a i samotná fototerapie. Na základě vlastních zkušeností a v souladu s odbornou literaturou mohu konstatovat, že:

- většina efektů balneofototerapie nastává díky fototerapii.
- balneoterapie samotná, jako monoterapie, má malý efekt, avšak v kombinaci s fototerapií, další lokální terapií, případně terapií celkovou je prospěšná.
- přídatný efekt balneoterapie k fototerapii je dán fyzikálně samotnou vodou, jednak účinnými látkami; nejčastěji používanou a zdokumentovanou přísadou je sůl.
- určitou roli hraje též relaxace a psychologické efekty (včetně „napodobení přímořské léčby, léčby u Mrtvého moře“ atp.) a také klimatoterapie, pokud se balneofototerapie provádí v rámci komplexní lázeňské léčby.
- vyšší účinnost balneofototerapie oproti samotné fototerapii je zřejmá. Klinických studií je však málo a vzhledem k rozdílné metodice nejsou obvykle komparabilní, aby bylo možno vyvozovat obecné závěry o výši efektu. Mezi dvě zásadní, průlomové patří dvě německé randomizované studie. První prospektivní, kontrolovaná studie se čtyřmi větvemi porovnávala u 1241 psoriatiků PASI skóre po 2 měsících terapie a prokázala oproti samotné fototerapii NBUVB o 20 % vyšší účinnost hydrofototerapie a o 35 % vyšší účinnost solné balneofototerapie (25%NaCl). Koupelová PUVA měla nejlepší výsledky, ale jen o 3 % vyšší účinnost než solná balneofototerapie. PASI 50 totiž dosáhlo u monofototerapie 311 nm UVB 40 % pacientů, hydrofototerapie 60 %, solné balneofototerapie 75 % a u koupelové fotochemoterapie PUVA 78 % pacientů [62]. Byla to první metodologicky a statisticky kvalitně podložená studie, prokazující vyšší účinnost balneofototerapie oproti samotné fototerapii. V druhé dvouramenné studii [9] činil rozdíl solné balneofototerapie vyjádřený v PASI 50 oproti monofototerapii 23 %. Autoři postulují, že není pravděpodobné, že přídatný účinek solné koupele před fototerapií souvisí s koncentrací soli a že nízké koncentrace solného roztoku se jeví jako optimální pro příznivý poměr nákladů k účinku balneofototerapie a její dobrou toleranci.
- balneofototerapie nevede ke snížení celkové kumulativní dávky UVB [9,40,62].
- k dosažení optimální účinnosti je třeba dalších studií, které by zjistily, která sůl, resp. složení solí jsou nejúčinnější (NaCl, mořské, arteficiální směsi), vytypovaly vhodnou koncentraci solí („hledání dávky“) a event. i způsob provedení (sekvenční, synchronní), tedy umožnily určitou standardizaci, aby poměr účinnosti k nákladnosti

této léčby byl optimální. V praxi se např. používají nižší než doporučené koncentrace z důvodů tolerance, obtížnosti přesného dávkování a možná i ekonomických důvodů.

- balneofototerapie má být prováděna ve specializovaných zařízeních (stacionáře, za hospitalizace či v rámci lázeňské léčby) s příslušnou odbornou úrovní a standardní kvalitou léčby, aby léčba byla zajištěna dostatečnou účinností, a tak i účelností vynaložených prostředků.
- balneofototerapie obecně s sebou nese oproti prosté fototerapii vyšší náročnost a náklady na prostorové, technické a personální vybavení a na režii, z čehož vyplývají časté problémy s úhradou ze zdravotního pojištění. Tudiž je pravděpodobné, že nákladově náročné verze budou vnímány jako léčba druhé linie pro případy, kde samotná fototerapie není dostatečně účinná. A je třeba zkoumat a hledat takové provedení, které bude optimální jak z hlediska nákladů, tak účinnosti. Na druhou stranu je třeba poznamenat, že balneofototerapie má lepší poměr nákladnosti a bezpečnosti než všechna ostatní léčba středně těžké až těžké psoriázy. Tyto systémové léky jsou převážně imunopresiva, která mají jednak své kontraindikace a také nemají setrvalou účinnost. A tak má fototerapie, resp. balneofototerapie své opodstatnění a postavení.

Závěrem lze konstatovat, že balneoterapie je u psoriázy účinná, bezpečná a příjemná forma zevní léčby, je součástí léčebného spektra. Přispívá k deskvamaci ložisek, potencuje účinky fototerapie a zevní terapie [5]. Ve formě balneofototerapie je do budoucna třeba její standardizace. Účinná a smysluplná je za podmínek: vhodné volby pacienta, jako součást komplexu kombinované léčby, pokud je prováděna správně a pravidelně a když závažnost choroby a očekávána prověřená účinnost odůvodňuje její náklady.

Kombinace fototerapie s celkovou léčbou je prakticky zastoupena jedinou skupinou léčiv, a to retinoidy, konkrétně acitretinem. **Acitretin** patří do generace aromatických retinoidů, váže se na steroidní nukleární receptory a moduluje expresi řady genů. Má účinky pro-diferenciační (normalizace keratinizace), imunomodulační a protizánětlivé. Není imunopresivní, proto ho lze použít i u psoriatických s chronickými infekcemi (chronická bronchitida, tuberkulóza atp.), u HIV pozitivních, s malignitami či ke kombinaci s imunopresivou. U ložiskové psoriázy je jako monotropie ale málo účinný, resp. má efekt až ve vyšších dávkách, které jsou špatně snášeny. Proto je výhodná potencující kombinace s fototerapií BB UVB, NBUVB či PUVA.

Doporučuje se nasadit 2 týdny před zahájením fototerapie, dostačující jsou zde nižší dávky (10-25 mg/den a méně), které jsou dobře snášeny. Kombinace s fotochemoterapií PUVA (rePUVA) se používá v případech, když se samotná PUVA léčba ukazuje jako málo účinná. Kombinace urychluje nástup léčebného účinku, a tím snižuje kumulativní dávku UVA záření. Retinoidy díky svým mechanismům účinku též snižují potenciální kancerogenní riziko fototerapie, zejména PUVA. RePUVA je užitečná také tam, kde jsou obavy z kancerogenního efektu, např. po předchozí imunopresivní léčbě u pacientů s anamnézou lokální léčby yperitemem či celkové léčby arzenem. A podobně též kombinace reUVB, reSUP. Acitretin je u ložiskové psoriázy výhodnou kombinací především pro dlouhodobou bezpečnost. Je také dobře kombinovatelný se všemi lokálními, celkovými i biologickými léčivy [5,11,29,32,44,70].

U palmoplantární pustulózní psoriázy patrně díky patogenetické odlišnosti, iritabilitě a i díky špatné dostupnosti této lokalizace nemívá kombinace s fototerapií vyšší efekt než samotná celková léčba retinoidy [viz příloha 6]. To jednoznačně platí u generalizované pustulózní

psoriázy, kde je pro akutitu fototerapie prakticky kontraindikována. Nicméně u pomalu se hojících případů, po zvládnutí pustulace, je možné fototerapii k dohojení či stabilizaci projevů opatrně, v nízkých dávkách, k retinoidům přidat. Retinoidy lze použít i jako léky druhé linie u morfologicky podobných dermatóz (pustulózních), kde selhala léčba první linie, představovaná celkovými kortikoidy. Takovým případem byl i pacient s akutní generalizovanou exantematickou pustulózou (AGEP), kde se diferenciatně diagnosticky uvažovalo o generalizované pustulózní psoriáze, ale tu jsme po podrobné anamnéze, zhodnocení průběhu, laboratorních a histologických vyšetření vyloučili. Jednalo se průběhem o velmi atypický případ, kdy u pacienta po transplantaci kostní dřeně s hematologickou polyfarmakoterapií nejenže onemocnění nereagovalo dostatečně na léčbu celkovými kortikoidy a cyklosporinem A, ale docházelo opakovaně k recidivám i přes vyloučení podezřelých léků. Fototerapie zde byla kontraindikována. A teprve přidání retinoidů vedlo ke zhojení a stabilizaci - viz příloha 7.

2.2 Fototerapie u atopické dermatitidy

Fototerapie atopické dermatitidy AD (viz příloha 1) nepatří k tak časté terapii jako u psoriázy, a to pro určité překážky. Kontinuita léčby je často narušována exacerbacemi a též interkurentními infekcemi. Exacerbace někdy pacienti i lékaři přičítají negativnímu vlivu fototerapie a nepátrají po jiných provokačních faktorech. Předčasné ukončení fototerapie a její definitivní vyloučení z léčebných možností konkrétního pacienta je pak zbytečným omezováním léčebných možností. Při fototerapii vznikají doprovodné tepelné účinky, vedoucí k pocení, což je u atopické dermatitidy známý zhoršující faktor. Převahu pacientů tvoří děti a vyvstávají tedy jak otázky bezpečnosti, tak i zcela praktické aspekty. Fototerapie AD v dětském věku má řadu omezení a je třeba ji pro toto věkové období modifikovat.

Při rozvaze o indikování fototerapie a volbě zářiče je třeba vzít v potaz fázi a typ atopické dermatitidy, reaktivitu na UV záření obecně (převažují fototypy II), efektivitu případné předchozí fototerapie, helioterapie či thalaserapie, věk, časové možnosti, spolehlivost, spolupráci pacienta a motivaci a též zvážit, zda je klinická odpověď na lokální léčbu skutečně nedostatečná. Na rozdíl od situace u psoriázy není fototerapie atopické dermatitidy jako monoterapie dostatečně účinná, proto je optimální kombinovaná léčba s léčbou lokální, příp. koupelovou. Kombinace s celkovou léčbou je kontraindikovaná, protože se jedná o imunosupresiva (kortikoidy, cyklosporin A aj.).

Vhodné jsou protokoly s nižšími počátečními, maximálními jednotlivými i kumulativními dávkami, s režimem pomalého vzestupu dávek, zhruba o 10 %. Obecně jsou dávky cca o 1/3 nižší než u psoriázy. Frekvence ozařování je vhodnější nižší, spíše 3x týdně. Umožňuje pauzy ke zklidnění případné iritace a i procento erytémových reakcí bývá nižší. Pro pacienty je tato frekvence časově úspornější a z hlediska provozu celého zařízení umožňuje většímu počtu pacientů se v daném čase léčit.

Efekt fototerapie bývá patrný později, nejdříve za 4 týdny. Ke zhojení je zapotřebí delší doba léčby, průměrně 60 sezení, resp. minimálně 12 týdnů. Dobrý efekt lze očekávat při správně prováděné a dostatečně dlouhé fototerapii u 60 % pacientů, zejména chronických forem. Zde se osvědčuje UVB 311 nm širokospektré UVA, event. i UVA/UVB. Méně vhodná je fototerapie SUP pro iritace a malou účinnost, širokospektré UVB se proto ani nedoporučuje. Od PUVA se z dlouhodobě bezpečnostních důvodů v této indikaci upouští [26].

Z našich zkušeností obecně vyplývá, že na fototerapii poměrně dobře reagují:

- atopici s dobrou snášenlivostí a efektem přirozeného slunění
- spíše mladiství a dospělí chronici
- spíše mírné až středně těžké formy s predilekčním, negeneralizovaným postižením
- s převahou lichenifikace, asteatózy či s folikulární hyperkeratózou.

Špatně reagující nebo refrakterní bývají:

- malé děti (obtížná eliminace provokačních faktorů, obtížnost vlastní realizace)
- akutní a subakutní fáze
- lokalizace jako jsou víčka, krk, rty a palmoplantární; dyshidrotická forma; generalizované postižení
- psychické faktory: pacienti, kteří nejsou se svou chorobou identifikováni, nereagují na fototerapii dobře, mívají též časté a brzké exacerbace po ukončení
- anamnéza dlouhodobě torpidního či refrakterního stavu bez remisí.

V lokální léčbě při fototerapii AD není vhodné vysazovat lokální kortikosteroidy zcela, resp. je vhodnější používat slabší kortikosteroidy aneb je aplikovat formou intervalové příp. víkendové léčby. Osvědčuje se též ichthamol formou minutové terapie (50-100%), u dráždivějších fází ve formě 1-2% tekutého pudru, zinkového oleje či krémpasty. Obecně se u AD osvědčuje předřadit krátkou léčebnou koupel. Balneoterapie má pro AD řadu příznivých momentů: vlastní léčebné účinky koupele (olejové, škrobové, otrubové atp.) a lepší průnik UV záření. Při generalizovaném či diseminovaném postižení je koupel obecně, jako galenická forma, optimálním ošetřením celého integumenta. Následně je po ozařování vždy vhodné promazání emoliencii ke korekci exsikace vznikající při fototerapii.

Během fototerapie je třeba nezapomínat na stálé monitorování, zda se pacient vyhýbá provokačním faktorům, případně po nich pátrat i laboratorně, jaké má mycí zvyklosti, zda se ošetřuje lokálně a dostatečně promazává. Tito pacienti mají také více dotazů, jsou anxiózní až morózní, je třeba opakovaného informování, edukace a i psychoterapie, což klade nároky na čas lékaře i sester.

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 též spotřebu lokálních kortikosteroidů (viz příloha 1). Slibná je UVA1 fototerapie s vyšší účinností, ale zatím nepatří ke standardu, neboť se prověřuje její dlouhodobá bezpečnost [44].

2.3 Fototerapie vitiliga

Fototerapie vitiliga [viz příloha 2] je v historii fototerapie relativně novou kapitolou.

V současnosti je první volbou celková či lokální úzkopásmová UVB. A až druhou volbou, z důvodů nižší účinnosti i dlouhodobé bezpečnosti, je fotochemoterapie PUVA - s celkovou či lokální aplikací psoralenů a následným ozářením UVA. U PUVA léčby oproti 311 nm UVB nastupuje repigmentace o něco později, je třeba počítat se známými průvodními jevy a často bývá hyperpigmentace okrajů ložisek zdravé kůže kosmeticky značně rušivá.

U méně rozsáhlých projevů je žádoucí nevystavovat nepostiženou kůži ultrafialovému záření, a proto volíme lokální PUVA fotochemoterapii s použitím krému. Analogicky jako u krémové PUVA lze ke zvýšení účinnosti opatrně provádět krémovou PUVB 311 nm fotochemoterapii, obvykle s 0,006 % oxsohalenem. Vhodné lokalizace jsou končetiny, nevhodné přední plocha trupu, obličej a krk, kde často nastávají iritativní reakce. Podstatně menší účinnost má pak širokospektrá UVB fototerapie či SUP.

V literatuře se setkáme i s dalšími pojmy jako je fokusovaná mikrofototerapie, která používá SUP spektra s perforovanou šablonou, cílenou jen na postižená ložiska či PUVASol, používající systémově psoraleny s následnou helioterapií. Z nových zdrojů se na nerozsáhlé projevy používá monochromatické excimerové světlo (308 nm UVB), které má sice vyšší účinnost než NBUVB [29,57], ale není tak dostupné jako NBUVB.

Fototerapie se zvažuje u pacientů s rozsáhlým postižením nebo i u lokalizovaného vitiliga, kde choroba výrazně snižuje kvalitu života. Při indikování fototerapie je třeba posoudit typ vitiliga (např. segmentální vitiligo na fototerapii nereaguje), zvážit anamnestické údaje o reakci na přirozené slunění, fototyp pacienta.

Fototerapii se nedoporučuje zahajovat, je-li vitiligo nestabilní, protože aktivita choroby převáží nad efekty léčby a též hrozí další aktivace mechanismem Köbnerova fenoménu. Ten je též citlivým ukazatelem aktivity onemocnění, podobně jako růst depigmentovaných velusových chloupků v ložiskách, leukotrichie nepostižené kůže či polióza ve kštici.

V zahraničí se provádí kontinuální ozařovací režimy, tj. 2x týdně po dobu 6 měsíců až 2 let. S obdobným efektem a lepší compliance pacienta lze dle zkušeností autorky provádět režim intermitentní, tj. pacient dochází průměrně 2x týdně po dobu 3 měsíců, pak následuje 2 měsíční pauza. Tedy zpravidla jedna kúra na jaře a jedna na podzim a během léta dle tolerance přirozená helioterapie [viz příloha 2].

Při fototerapii je vhodné zvážit krytí okrajů fotoprotektivy před nežádoucí hyperpigmentací okolní zdravé kůže, a tím zvýšení kosmeticky rušivého barevného kontrastu. Týká se to především ložisek v obličejí a na rukou. Na druhé straně tím ale zabraňujeme stimulaci repigmentace z okrajů. Tedy je třeba použití fotoprotektiva zvážit individuálně dle lokalizace, fototypu, reakce na UV záření a též koncentrace senzibilizátoru. Pacient může během léčby používat kamuflážní prostředky k vyrovnání rozdílů postižené a nepostižené kůže, a tak obejít náročné krytí ložisek fotoprotektivy. Pro vitiligo nejsou v odborné literatuře jednotné protokoly, natož doporučené postupy.

Počáteční dávky pro NBUVB se udávají od 0,1 J/cm² až po 0,7, stoupání dávek o 25-50 mJ/cm², maximální jednotlivá dávka od 0,3 až po 0,9 J/cm². Nejčastěji se doporučuje jako u psoriázy zahájit 70% MED, resp. jako u fototypu I a stoupat o 15-20%. Doba trvání jedné kúry fototerapie bývá průměrně 6 měsíců. Také z hlediska účinnosti jsou údaje rozdílné, 75 % repigmentaci jako parametr výrazné úspěšnosti dosáhne cca 25 % pacientů, 50 % repigmentace cca 50 % pacientů. Po roce léčby repigmentace narůstá, 75 % repigmentace dosáhne 63 % [57].

Z hlediska dlouhodobé bezpečnosti se zdá, že pacienti s vitiligem při fototerapii nemají vyšší rizika než pacienti s psoriázou. Pacienti s vitiligem mohou být dokonce oproti jiným chorobám s depigmentací, resp. albinismu, chráněni před účinky UV záření dosud ne zcela poznaným mechanismem; uvažuje se o „divokém“ typu transkripčního proteinu *p53*. To podporují nálezy studie v Tanzanii, kde je populace vystavována vysokým dávkám přirozeného UV záření a kde u osob s vitiligem byla frekvence výskytu solárních keratóz, bazaliomů a spinaliomů stejná jako u normálně pigmentované populace, zatímco u albínů je pochopitelně vysoká [55]. Nicméně se doporučuje obecná bezpečnostní opatření, zejména pro fakt, že většina pacientů s vitiligem jsou mladí lidé či dokonce děti a dlouhodobé účinky opakované NBUVB fototerapie, podávané od dětství nejsou známy. Tedy rozhodně sečítání celkového počtu sezení, ve Velké Británii doporučují u vitiliga limitaci na dolní hranici konsenzuálního limitu, tj. 200 sezení pro NBUVB a 150 pro fotochemoterapii PUVA, a pravidelný dermatoonkologický screening minimálně 1x ročně.

Je vždy obtížné predikovat u konkrétního pacienta, zda bude či nebude na fototerapii reagovat. Pro fototerapii vitiliga lze zobecnit následující zkušenosti v souladu s literárními údaji:

- potenciálními respondenty jsou mladší pacienti, s kratší anamnesou (<2 roky) a s referencemi o spontánních repigmentacích
- velký rozsah a ani doba trvání nejsou prognosticky jednoznačně negativními ukazateli, ale pacienti s kratší anamnézou reagují více (větší plocha repigmentace)
- čím dříve se repigmentace objeví (v prvních třech měsících), tím je prognosticky větší pravděpodobnost rozsáhlejší repigmentace
- nejlépe pigmentuje obličej, krk a ochlupené intertriginózní partie
- repigmentace začíná od proximálních partií těla a pokračuje distálně
- nejhůře nebo vůbec nerepigmentují periorificiální oblasti, akra a jizvy
- refrakterní vůči fototerapii bývá vitiligo segmentální a univerzální
- nenastane-li minimální repigmentace do 3 měsíců, resp. 40 sezení, je třeba další pokračování, resp. ukončení, zvážit. Repigmentace ale může nastat či pokračovat i s určitou latencí po skončení léčby (1-2 měsíce). Počínající repigmentaci lze detekovat Woodovým světlem.

Ani s recentními poznatky ale nelze uspokojivě zodpovědět dotazy, zda lze zastavit progresi, zda lze léčbou docílit repigmentace trvalé a zda lze dosáhnout repigmentace kompletní. Léčba je dlouhodobá, časově i psychologicky náročná pro pacienta i lékaře. Proto je třeba před zahájením léčby důkladně zvážit nejen hlediska odborná, ale i aspekty psychologické a i ryze praktické – zda je provádění dlouhodobé léčby reálné. Zda je toho pacient a i lékař nejen schopen, ale i ochoten [viz příloha 2].

Kapitola 3 Studie Fototerapie v České republice

Cílem studie, epidemiologického průzkumu, bylo zjistit současnou situaci ve fototerapii na dermatologických pracovištích v České republice z důvodů jak organizačních - zmapování sítě zdravotnických zařízení poskytujících fototerapii, tak odborných – zjištění protokolů fototerapie s ohledem na účinnost a bezpečnost, dále způsobů dokumentace a i poučení pacientů [6].

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

3.1 Metodika studie

Vytvořili jsme strukturovaný dotazník s možnostmi zaškrtování 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 dle spektra UV, průměrného počtu pacientů léčených fototerapií za rok, průměrné frekvence fototerapie za týden (dle 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 dle spektra UV, průměrného trvání jednoho sezení fototerapie, kombinace fototerapie s lokální, koupelovou či celkovou léčbou, frekvence kontrol pacienta na fototerapii, pořadí nejčastějších 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.

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 měla současně více možností odpovědí, proto celkový součet nemusí odpovídat 100 %. A podobně též v případech, kdy na některou otázku někteří respondenti neodpověděli.

3.2 Výsledky a diskuse

Z výsledků vyplývá, že celkový počet - síť pracovišť poskytujících fototerapii je velmi dobrá (viz mapa) s výjimkou příhraničních oblastí, zejména Plzeňského a Jihočeského kraje. Počet ambulantních privátních pracovišť poskytujících fototerapii je obdobný počtu těchto pracovišť v nemocničních zařízeních, což je pro pacienty příznivé. 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 2.1.

Tabulka 2.1: Demografické údaje

Typ zařízení			PUVA /UVA	NB UVB	SUP / BBUVB	Pacienti/rok	
Počet pracovišť	ambulantní	lůžka i ambulance				desítky	stovky
54	26 /48%/	28 /52%/	39 /72%/	42 /78%/	26 /48%/	24 /44%/	30 /56%/

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 upřednostňována 37 % a SUP či BB UVB 19 % dotázaných - viz tab. 2.5. 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. 2.2.

Tabulka 2.2. Údaje o 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%/

Nejčastěji používaná frekvence, bez ohledu na typ zářiče či metody, je 3x týdně, po níž následuje 5x týdně a pak frekvence 2x týdně. Nejčastější celkový počet ozáření se pohybuje v rozmezí 20 až 30 sezení - viz tab. 2.3. 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. 2.2. Kontroly pacienta lékařem při fototerapii provádí 70 % pracovišť minimálně jednou za 1-2 týdny - viz tab. 2.4, což teoreticky umožňuje změny léčby dle aktuálního stavu kůže, účinnosti a snášenlivosti dosavadní léčby. Denní orientační kontrolu pacienta (snášenlivost, resp. vznik erytému) obvykle provádí fototerapeutická sestra.

Tabulka 2.3. 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%/

Limitování počtu léčebných kúr ze strany lékaře je většinou empirické - cca 60 % lékařů omezuje léčebnou kúru na maximálně 2x ročně bez ohledu na zvolenou metodu - viz tab. 2.3. Většina respondentů sice správně udávala limitaci celoživotní kumulativní dávky pro UVA při fotochemoterapii PUVA, v praxi ji ale počítají jen některá pracoviště. Podobně sečítání kumulativní dávky či počtu sezení UVB se provádí naprosto sporadicky. Z důvodů lepšího evidování celoživotní kumulativní dávky se na některých fototerapeutických

pracovištích v zahraničí používá tzv. UV pas (Německo) nebo jsou pacienti zařazováni do speciálního fototerapeutického registru (Velká Británie, resp. Skotsko). Větší rozšíření takovýchto postupů naráží na problém, že ne všechna pracoviště tyto údaje do pacientovy dokumentace zaznamenávají anebo dokumentace nebývá jednotná, resp. přístupná pro všechny lékaře, kteří se na fototerapii konkrétního pacienta podílí. Nicméně sčítání kumulativní dávky svůj význam má a jako takové není pracné, pokud se provede a zaznamená bezprostředně po skončení léčebné kúry přímo do formuláře pacienta.

Z hlediska kombinací je fototerapie doprovázena (viz tab. 2.4) 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 Oxsoralenu 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.

Tabulka 2.4. Údaje o fototerapii

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

Kapacita pro léčbu dalších pacientů se zdá být dostatečná, protože více jak 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. 2.1. Více jak polovina lékařů se domnívá, že ve využívání fototerapie jsou ještě rezervy, že by mohla být používána častěji než doposud - viz tab. 2.5.

Tabulka 2.5: Názor lékaře

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

Pro pacienty žijící mimo velká města, se špatnou dostupností fototerapie nebo z časových důvodů by určitou možností byla fototerapie domácí [42,56]. Z našeho průzkumu vyplynulo, že pouze 24 % dotázaných dermatologů domácí fototerapii povoluje či dokonce kontroluje. V našich podmínkách se spíše setkáme s domácí fototerapií pouze lokální, jako je léčba křtice či izolovaných ložisek. Hlavním udávaným důvodem zamítání domácí fototerapie lékařem byly v dotazníku bezpečnostní obavy. Vzhledem ke značné pořizovací ceně celotělových zářičů jsou určitým řešením patientská centra, která si zářič pořídí díky kumulaci prostředků ze soukromých i obecních zdrojů. Do takovýchto center ale musí dojíždět lékař na kontrolu. Technický vývoj a požadavky zákazníků vedou k výrobě cenově přístupnějších, obsluhne jednodušších a skladných zářičů, které jsou napájeny z běžné domácí elektrické sítě. Tyto novější zářiče pracují se spektrem 311 nm (NBUVB), takže je eliminováno nejvíce erytemogenní spektrum (okolo 297 nm). A tak například v Holandsku až 5 % psoriatiků používá domácí fototerapii. Předpokladem je ve všech případech správný výběr pacienta - motivovaný a spolupracující pacient, který si vede deník o ozařování a dochází na kontroly

k dermatologovi jak pro sledování klinické odpovědi a úpravu dávky, tak i předcházení výskytu nežádoucích účinků. Lékař musí pacientovi doporučit vhodný typ zářiče, instruovat ho o praktickém provedení ozáření, poučit o protokolu ozařování a jeho záznamu, o nežádoucích účincích, jejich prevenci a zvládnutí [1,56]. Bezpečnost tohoto provedení je velmi závislá na inteligenci a adherenci pacienta; nejen v našich podmínkách je pak otázkou, zda by pojišťovny nesly či přispívaly na náklady na pořizování nebo zapůjčování zářičů pacientům domů.

Poučení pacientů o fototerapii v různé míře provádí všechna pracoviště, ale v písemné podobě obvykle jen ta, kde je toto vyžadováno v rámci podnikových předpisů kvality a bezpečnosti. Používání speciálního záznamového formuláře pro fototerapii udalo 75 % pracovišť, 15 % záznamy provádí do běžné karty pacienta. O strukturované formuláře pro dokumentaci fototerapie, jakož i o písemnou podobu poučení pacienta a informovaného souhlasu projevíli zájem všichni dotázaní dermatologové.

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

3.3 Závěr studie

Fototerapie v České republice představuje dostupnou a relativně často užívanou léčbu, určitým hendikepem je nestejněmístná dostupnost, která bývá horší v mimoměstských a příhraničních oblastech.

Vybavení pracovišť je velmi dobré, převažují přístroje se spektrem 311 nm UVB. Všechna pracoviště umožňují docházet na fototerapii ambulantně, a to i v odpoledních hodinách. Nejčastěji používaná frekvence, bez ohledu na typ zářiče či metody, je 3x týdně. Doba, po kterou je pacient celkově ve zdravotnickém zařízení při fototerapii nepřesahuje obvykle 20 minut. Z hlediska volby metody je na prvním místě NB UVB, za níž následuje PUVA. Nejčastější kombinací je léčba lokální a balneoterapie. Kontroly pacienta lékařem při fototerapii provádí většina pracovišť minimálně jednou za 1-2 týdny. Sledování kumulativní dávky či počtu sezení fototerapie se provádí jen sporadicky.

Poučení pacientů v různé míře provádí v různé míře všechna pracoviště, ale v písemné podobě jen sporadicky. Určitý speciální formulář pro fototerapii používá více jak 2/3 pracovišť. Více jak polovina lékařů se domnívá, že ve využívání fototerapie jsou ještě rezervy.

Pro dermatologa zabývajícího se fototerapií má tato i své nevýhody, resp. náročnost na personál, prostory, technické vybavení a jeho údržbu a též problémy s úhradami, resp. regulacemi ze strany zdravotních pojišťoven.

Z tohoto průzkumu vyplynula potřeba a zájem o protokoly fototerapie (pro zlepšení účinnosti i nákladnosti) a o strukturované formuláře pro její záznam, které mohou přispívat i k lepšímu sledování bezpečnosti. Dermatologové vnímají poučení pacienta jako důležitou součást obvyklého postupu a uvítali by i jeho písemnou formu, včetně Informovaného souhlasu.

Kapitola 4 Doporučení pro protokoly a dokumentaci fototerapie

Fototerapie spektrem NB a BB UVB

[5,18,30,31,32,35,44,48,53,61,62,67,69,70]

1. **Počáteční dávka u úzkospektré UVB** by neměla přesáhnout 70 % MED, což se obvykle pohybuje v intervalu 0,2-0,6 J/cm². Zdá se, že z hlediska účinnosti není zásadního rozdílu mezi pacienty, kde je počáteční dávka stanovována dle MED a těmi, kde byla fototerapie zahájena fixní dávkou dle fototypu [16]. Před fototerapií by na kůži neměly být nánosy extern, protože snižují účinnost fototerapie. Týká se to především extern s kyselinou salicylovou, protože absorbují UVB. Naopak minerální oleje penetraci UV záření zlepšují, zejména u projevů se silnými skvamami. Pacienta je vhodné vždy předléčit keratolytiky, aby se přes hyperkeratózu zbytečně nesnižovala penetrace UV záření.
2. **Frekvence** - standardní léčebné schéma pracuje s třemi ozářeními týdně [44,49,53]; obecně je interval 2-5 x týdně. Ve srovnání s častější frekvencí je frekvence 3x týdně stejně účinná, při tom je celková kumulativní dávka až o 1/3 nižší, a tudíž má i lepší profil z hlediska dlouhodobé bezpečnosti [10,14]. Tato frekvence je pro pacienta z hlediska docházky do zdravotnického zařízení i komfortnější. Předpokladem je samozřejmě dostatečný výkon přístroje, u zářičů s nízkou intenzitou je častější docházka nutná a souvisí s potřebou dosažení dostatečné dávky. Nízká frekvence ozáření, tedy 2x týdně, potřebuje ve srovnání s frekvencí 3x týdně delší dobu léčby, resp. více sezení [10].
3. **Stoupání** – s dávkou se při frekvenci 3x týdně stoupá při každém sezení, protože UVB erytém vrcholí za 24 hodin. Žádoucí jsou dávky suberytémové, tedy minimální ještě patrný erytém je klinickým indikátorem optimální dávky [44]. Při dobré toleranci se u NBUVB stoupá v průměru o 30 % (20-40 %). V USA vycházejí patrně z protokolů pro BBUVB, a tak jsou přírůstky vysloveně nízké, o 10-15% [49,59] a také počáteční dávka je jen 50% MED [69]. Podobně dle britských protokolů se zahajuje jen 50% MED a stoupá se o 20% [35]. Možnými důvody je jiné zastoupení nižších fototypů v populaci a možná i forenzní obavy pramenící z potenciálních stížností při erytémových reakcích. Při frekvenci 5x týdně se doporučuje stoupat s dávkou ob jedno sezení, zejména v druhé polovině počáteční léčby, kde je nárůst dávky strmější a riziko erytémových reakcí tudíž větší [29,44]. Při minimálním erytému se nemá stoupat o více jak 20 %, (event. po dvou sezeních [44]), což platí obecně pro stoupání u fototypů II a u vitiliga.

Pomalejší stoupání má sice obecně nižší frekvenci erytémových reakcí a i nižší celkovou kumulativní dávku než rychlejší schéma, ale obvykle má i nižší účinnost při daném počtu ozáření. To může být způsobeno řadou příčin, jednou z hlavních je vznik hyperplázie epidermis snižující průnik UV záření. Dále se při tomto stoupání dosahuje účinné, resp. maximální jednotlivé dávky podstatně později, což je pro pacienta nejen časově náročnější, ale jakékoliv porušení pravidelnosti docházky či dokonce přerušení (nemoc, pracovní aj. důvody) celkovou dobu léčby prodlužuje. Vysokodávkový režim - stoupání o 40% vede k rychlejšímu nástupu efektu, potřebuje menší počet ozáření a může mít i delší remise než nízkodávkový, avšak vyžaduje flexibilní úpravu dávek v prvních dvou týdnech léčby [41]. Ve Skotsku mají jinou zkušenost, preferují nízkodávkové stoupání, protože je provázeno nižším výskytem reakcí typu UV dermatitidy [15], což může být dáno převahou fototypů I a II v této populaci. Nelze tedy mechanicky převádět zkušenosti z jiných zemí, resp. odlišných populací

na své vlastní podmínky. Pokud je k dispozici dobře školený zdravotnický personál, pacient je poučený a spolupracující a lékař má možnost pacienta pravidelně kontrolovat a flexibilně měnit dávku dle tolerance a klinické odpovědi, pak by vysokodávkový režim neměl mít více nežádoucích reakcí než nízkodávkový.

4. **Maximální jednotlivá dávka** u NBUVB by neměla přesáhnout – dle fototypu a reakce na léčbu 1,5 až 3 J/cm². V současnosti se obecně doporučují, nižší, „imunomodulační“ dávky, v mé praxi se mi osvědčila jako rozhodovací dávka 1,5 J/cm².
5. V praxi se postupuje tak, že při dosažení 1,5 J/cm² lékař zhodnotí dosavadní odpověď na léčbu a průběh fototerapie. Při dostatečné reakci, tedy dobré tendenci k hojení, se ponechává tato dávka až do ukončení léčby. V opačném případě, samozřejmě za předpokladu dobré snášenlivosti, se pokračuje ve stoupání do 2 J/cm², kde se situace zhodnotí a postupuje se jako v předchozím případě. K maximální dávce 3 J/cm² se uchylujeme výjimečně, neboť takovýto protokol je zatížen vysokou celkovou kumulativní dávkou – viz graf 2.
6. Kromě výše popsaného procentuálního stoupání s exponenciální křivkou existuje pro NBUVB protokol stoupání fixního [27,65,69], s pevně daným přírůstkem, které má lineární křivku – viz graf 1 a 2. V USA je fixní stoupání doporučováno opět nízké jako u BBUVB, tedy o 0,03-015 J/cm². Stoupání o vyšší přírůstky je u NBUVB možné, protože erytemogenicita NBUVB je cca o jednu čtvrtinu nižší oproti BBUVB [27], a tak umožňuje rychlejší nástup efektu. Dle mých zkušeností na stovkách pacientů tolerují fototypy III-IV stoupání o 0,1 - 0,2 J/cm² velmi dobře [příloha 8]. Při podrobnějším zkoumání a porovnání tyto hodnoty odpovídají 20% přírůstku standardně doporučené počáteční dávky pro fototyp III a 30% přírůstku pro fototyp IV dle evropských protokolů! Fixní stoupání je optimální právě pro obvyklou frekvenci ozařování 3x týdně. Oproti procentuálnímu stoupání má dvě nesporné výhody, a to jednoduchost obsluhy pro personál (odpadají výpočty přírůstků spojené s potenciální chybou a příslušnými důsledky pro pacienta) a přehlednost pro sestry i ošetřujícího lékaře. Je tudíž také vhodné pro domácí fototerapii. Pacient též rychleji dosahuje účinné dávky (výrazně ve srovnání s 20 % přírůstky – viz tab. 4.4), což má význam z hlediska časové náročnosti, neboť po jejím dosažení již nemusí docházet na léčbu 3x týdně, ale obvykle pak postačuje frekvence 2x týdně. S ohledem na možný vznik erytému, zejména v počátku léčby, vyžaduje sledování sestrou, příp. individuální úpravy dávek lékařem, ale to je obvyklé u jakékoliv fototerapie a protokolu. Při dodržení obvyklých zásad se v praxi nežádoucí erytemové reakce vyskytují minimálně. Fixní přírůstky dobře umožňují individualizaci (o 0,1 - 0,2 J/cm²), a v provozu se s nimi podstatně lépe pracuje než s individuálními výpočty procent u druhého způsobu stoupání. Kumulativní dávka u procentuálního (40 % přírůstky) i fixního stoupání je v zásadě obdobná – viz modelové součty pod grafy 1 a 2. V evropském písemnictví se konkrétní údaje o fixním stoupání nenacházejí, otázkou je proč. Nicméně se s nimi lze setkat, např. na stránkách organizace Psoriasis International (www.psoriasis-international.org), které jsou pod odbornou garancí řady světových expertů v čele s profesorem Louis Dubertrem. V kapitole o fototerapii jsou zde uvedena schémata NBUVB se stoupáním o 0,1-0,2 a dokonce o 0,3 J/cm².

Které schéma tedy zvolit? U každého pacienta je třeba individualizace – nejen dle fototypu a aktuálního stavu pigmentace, ale též dle reaktivity choroby. A tak zatímco pro „průměrného“ pacienta s psoriázou a fototypem III-IV bude optimální fixní schéma, tak pro fototyp II a pacienty s anamnesticky erytemovými reakcemi na počátku léčby to bude schéma procentuální, protože stoupání v počátku léčby je pozvolnější. Také pro pacienty s fototypem

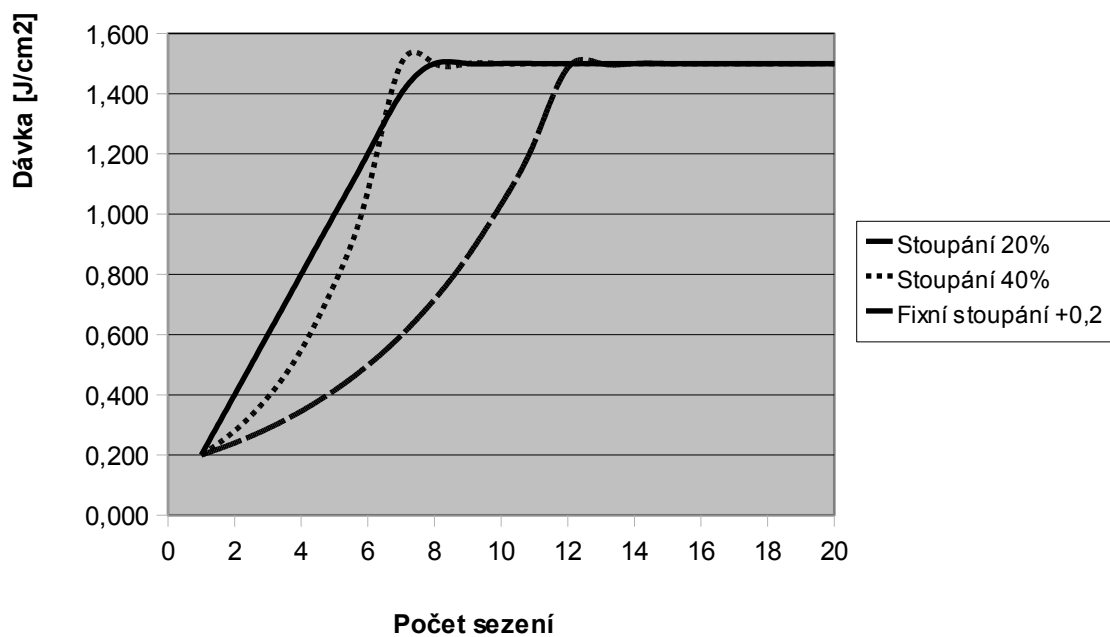
IV či přetrvávajícími silnými šupinami se procentuální stoupání (40 %) jeví jako výhodnější, protože v druhé polovině léčby je stoupání dávek strmější, a tudíž vznik hyperplázie rohové vrstvy, a tak riziko snížení účinnosti léčby, je potenciálně nižší (graf. 2). A samozřejmě pro účely klinických či srovnávacích studií je procentuální stoupání vhodnější z hlediska komparability.

7. **Erytém** - při přetrvávajícím erytému bez subjektivních potíží se doporučuje nestoupat, ponechat poslední dávku. Při bolestivém erytému či edému je třeba fototerapii přerušit na dobu nutnou ke zklidnění reakce a poté začít poloviční dávkou (50 %) z poslední dosažené. Stoupání pak musí být pozvolnější, obvykle do 10 % [29,31,32,34,35,40,53]. Při výskytu puchýřů je vhodné zvážit, zda se po zhojení k fototerapii ještě vracet a nezvolit raději jinou léčebnou metodu. Při přerušení fototerapie na jeden týden se začíná poslední dosaženou dávkou, při pause do dvou týdnů se tato dávka snižuje o 50 %, do tří týdnů o 75 %, u čtyř a více týdnů se opět začíná počáteční dávkou [31,32,33,40,49].
8. U **širokospektré a selektivní UVB** se zahajuje 50 % MED a stoupá dle tolerance zpočátku o 20 %, později o 10 % [29,32,33,44,53]. V protokolu s fixním přírůstkem se obvykle stoupá o 5-10 mJ/cm² [69]. Maximální jednotlivá dávka u BBUVB by neměla přesáhnout 1 J/cm² [49,59].
9. **Počáteční fototerapie** (obvykle 4 – 8 týdnů, resp. 20-30 sezení) může být ukončena po dosažení zhojení nebo nedochází-li již k dalšímu zlepšování. Standardně pokračovat udržovací UVB fototerapií odborníci příliš nedoporučují pro zvyšování kumulativní dávky, která z celoživotního pohledu nemocného může zvyšovat riziko dlouhodobých vedlejších účinků [44,53]. Také časové nároky a náklady pacienta i zdravotnického zařízení hrají roli. V odůvodněných případech lze pokračovat poslední dávkou ve frekvenci 2x týdně. Jinak se obvykle kúru UVB fototerapie nedoporučuje provádět déle jak tři měsíce, a to nejen z bezpečnostních důvodů, ale i pro vznikající pigmentaci a hyperplázii epidermis vedoucí ke snížení účinnosti fototerapie. Výjimkou jsou kožní T lymfomy a vitiligo, kde se **udržovací léčba** provádí obvykle 2 x týdně dlouhodobě, řádově měsíce. U kožních T lymfomů se zakrývá pouze genitál a ozařuje i normálně vyhlížející kůže, protože ta může být chorobou postižena.
10. Dle současných odborných stanovisek není limit pro UVB stanoven udáním celoživotní kumulativní dávky, ale konsensuálně je doporučeno maximálně 500 sezení [28,45,49,65].

Tabulka 4.1 Procentuální a fixní stoupání u NB UVB do maximální dávky 1500 [mJ/cm²]

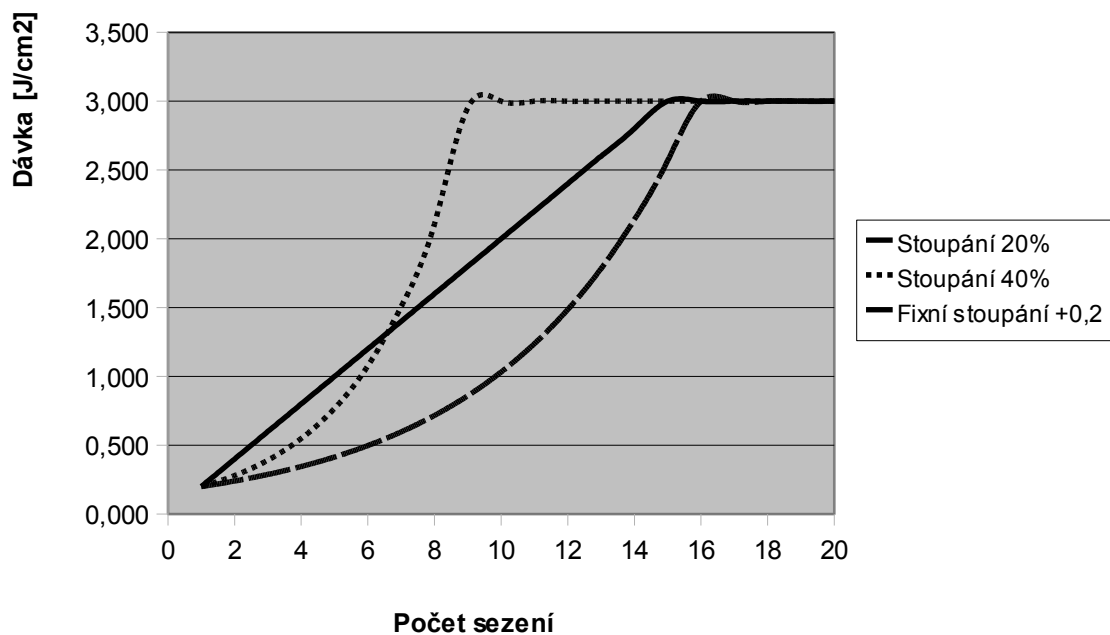
Pořadí /stoupání	1. po	2. st	3. pá	4. po	5. St	6. pá	7. po	8. st	9. pá	10. po	11. st	12. pá	13. a dále
Procenta + 20 %	200	240	288	346	415	597	498	717	860	1023	1238	1486	1500
Procenta + 40 %	200	280	392	549	768	1076	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500
Fixní + 200 mJ/cm²	200	400	600	800	1000	1200	1400	1500	1500	1500	1500	1500	1500

Graf 1: Stoupání dávek NBUVB do 1,5 J/cm²



Kumulativní dávka/ Stoupání	20%	40%	Fixní + 0,2
20 ozáření [J/cm ²]	19,9	24,3	25,1
30 ozáření [J/cm ²]	34,9	39,3	40,1

Graf 2: Stoupání dávek NBUVB do 3 J/cm²



Kumulativní dávka/ Stoupání	20%	40%	Fixní+ 0,2
20 ozáření [J/cm]	29,4	42,8	39,0
30 ozáření [J/cm]	59,4	72,8	69,0

Celková fotochemoterapie PUVA [5,8,20,29,32,33,37,44,49,53,61,69,70]

1. Celková fotochemoterapie PUVA používá perorální podání psoralenového fotosensibilizátoru. V České republice je dostupný 8- methoxypsoralen (8-MOP, OxSORALEN® cps.), který se požívá obvykle 1-2 hodiny před ozáření UVA. Absorpční spektrum 8-MOP je v pásmu 315-350 nm, s maximem 330-335 nm. Kapsle se užívají v dávce 0,6 mg/kg/den, optimálně nalačno.

Před zahájením je nutný screening jaterních enzymů a oční vyšetření k vyloučení katarakty. Při gastrointestinální nesnášenlivosti je vhodné rozdělit dávku do několika menších a požití tablety s lehkým netučným jídlem, postupně v průběhu 10 minut. Ve farmakokinetice 8-MOP jsou výrazné inter- i intraindividuální rozdíly, proto je třeba během léčby neměnit typ a množství této potravy (rozdíly v intestinální absorpci, průchodu játry, distribuci krevním oběhem do tkání, metabolizaci a eliminaci). Fotosenzitivita po požití psoralenu přetrvává 6-8, ale až 10 hodin, v praxi to znamená po celý zbytek dne se vyvarovat, resp. chránit před slunečním zářením. Při indikaci je třeba zvážit, zda je pacient schopen a ochoten vše dodržovat.

2. **Počáteční dávka** se doporučuje 70 % minimální fototoxické dávky (50-70 %). Při dobré spolupráci s pacientem a za předpokladu zkušeného zdravotnického personálu lze použít i volbu počáteční dávky dle fototypu (I.- II. $\leq 0,5 \text{ J/cm}^2$, III. a IV. $\leq 1 \text{ J/cm}^2$) [6], resp. viz tabulka 1. V amerických protokolech je frekvence 3x týdně a pracuje se obvykle s vyššími dávkami (fototypy I.- III. 2 J/cm^2 , IV.-VI. 4 J/cm^2) [49,60,69,70]; v posledních letech je patrný z bezpečnostních důvodů trend ke snižování jednotlivých a i kumulativních dávek.
3. **Frekvence** ozařování je dle evropského protokolu 4x týdně.
4. **Stoupání** - při dobré toleranci se stoupání s dávkou obvykle provádí o 30 % (20-50 %), a to maximálně 2x týdně. Díky opožděnému nástupu fototoxického erytému až v třetí den se doporučuje po dvou dnech ozařování, kdy se s dávkou nestoupá, vložit 1-2 dny bez ozáření. Ty umožní závčas zachytit počínající erytém a případně zařadit přechodné přerušování fototerapie. UV dermatitida se u fotochemoterapie objevuje častěji než UVB a nereaguje na léčbu lokálními kortikoidy, takže pečlivé sledování, kontroly pacienta sestrou a případně lékařem jsou nezbytné.
5. **Erytém** - při lehkém zarudnutí se dávka nezvyšuje, eventuálně se o 20-50 % klesá, při silném zarudnutí je třeba léčbu přerušit až do vymizení reakce. Pak lze v léčbě znovu pokračovat s 50 % poslední dávky a stoupat se doporučuje jen o 10 % [44,53]. U fototypu II je stoupání pomalejší, u fototypu III a IV s nárůstem pigmentace rychlejší, obvykle o $0,5-1 \text{ J/cm}^2$. Evropský protokol nemá pro stoupání dávek u fotochemoterapie PUVA fixní schéma stoupání. Maximální jednotlivá dávka v něm není formálně limitována absolutní hodnotou, s dávkou se stoupá do nástupu efektu (resp. erytému) a tato dávka se ponechává jako konstantní až do konce léčby, včetně léčby udržovací. V amerických protokolech, kde se používá vysokodávkové schéma, se udává pro fototyp I stoupání o $0,5 \text{ J/cm}^2$, pro fototypy II-IV je to o 1 J/cm^2 a maximální jednotlivá dávky pro fototyp I a II je do 8 J/cm^2 a pro fototyp III a IV do 12 J/cm^2 [49].
6. Po počáteční léčbě (obvykle 25 sezení v 2-3 měsících) může zejm. u pacientů s časnými relapsy následovat **udržovací léčba** s poslední dosaženou dávkou předchozí fáze, a to 2x týdně první měsíc, následující měsíc 1x týdně. U kožních T lymfomů i déle. Při relapsech v průběhu udržovací fáze lze posílit frekvenci ozařování, případně přejít ke schématu počáteční léčby [44].

7. Za bezpečnostní limit je v současnosti udávána **celoživotně dosažená kumulativní dávka** 1000 J/cm², resp. 200-300 sezení [17,29,44]. Výjimečně lze tuto dávku u indikovaných případů překročit, především u T buněčných lymfomů, za patřičných kontrol lékařem. Proto je důležité po skončení léčby sečítat kumulativní dávku a počet sezení proběhlé fototerapie a tyto údaje zaznamenat do pacientovy dokumentace.
8. **Lokální fotochemoterapie PUVA** - koupelová fotochemoterapie je pracnější a nákladnější, a proto se u nás používá podstatně méně než celková. Krémová PUVA je vhodná na izolované, lokalizované projevy. Koupel (0,5-1,0 mg/l) či aplikace krému (0,0006 v základu v/o s 30% vody) se provádí půl hodiny před ozářením, pak je fotosensitivita optimální. Koupelová PUVA má vyšší fotosensitivitu než PUVA celková, takže počáteční dávky jsou nižší - 30% MED [41] nebo dle fototypu 0,2- 0,3- 0,4 a 0,6 (pro 8-MOP koupel) [53]. Fotosensitivita u lokální PUVA terapie přetrvává ale kratší dobu, cca 2 hodiny, takže fotoprotekce nemusí být celodenní. Také výskyt nežádoucích účinků i dlouhodobá bezpečnost je oproti celkové formě podstatně nižší. Koupelová PUVA mívá stejně dobrou účinnost jako p.o. forma a jako NBUVB. Krémová PUVA mívá účinnost o něco nižší než p.o. PUVA. Frekvence ozařování u lokální fotochemoterapie bývá 2-4 x týdně.

Tabulka 4.2 Příklad stoupání dávek při fotochemoterapii PUVA evropský protokol
- dle Honigsmanna [44]

PUVA p.o. a krémová

Počet Dny	1 po	2 út	st	3 čt	4 pá	so	ne	5 po	6 út	st	7 čt	8 pá	so	ne	9 po	10 út
J/cm ²	2	2	0	2	2	0	0	2,6	2,6	0	3,4	3,4	0	0	4	4

PUVA koupelová

Dny	1 po	2 út	st	3 čt	4 pá	so	ne	5 po	6 út	st	7 čt	8 pá	so	ne	9 po	10 út
J/cm ²	1	1	0	1	1	0	0	1,3	1,3	0	1,3	1,3	0	0	1,7	1,7

Poučení pro pacienty o fototerapii

Fototerapie, světloléčba, se využívá řadu let v léčbě mnoha kožních chorob pro příznivé účinky ultrafialového světla na zlepšení, stabilizaci či zhojení projevů.

Dle typu choroby a reakce na léčbu se obvykle dochází 3-5x týdně. Celkový počet sezení je individuální, obvykle je třeba minimálně 20-30 sezení, resp. 2-3 měsíců. U některých chorob je možno pokračovat udržovací léčbou. Konkrétní plán léčby určuje a průběžně upravuje lékař.

Fototerapie je účinnější a přitom bezpečnější než slunění. Je volena a vedena lékařem dle fototerapeutického protokolu, probíhá pod odborným dozorem. Před každou procedurou sestra kontroluje stav kůže, v příslušných intervalech probíhají kontroly lékařem, vyšetřuje se kůže k odhalení nežádoucích změn a další opatření.

Podobně jako po slunečním světle i při fototerapii může řídce dojít ke spálení kůže – tento zánět se projevuje zarudnutím, pálením, otokem až i puchýřky. Může nastat kdykoliv během fototerapie, náchylnější jsou světlé, citlivé typy kůže, rizikové je další vystavování se UV světlu jako slunění a solaria, při užívání některých léků, potravin, nápojů, ale i kosmetiky a parfémů, které obsahují fotosensibilizátory, tj. látky zcitlivující kůži vůči UV záření atp. Proto lékaři nahlaste všechny léky, které užíváte, včetně přechodně užívaných či volně prodejných. Je vhodné si podrobně pročíst příbalové letáky Vašich léků ohledně případně fotosensitivitu.

UV světlo může mít i ale pozdní účinky - dlouhodobé, celoživotní, nekritické vystavování UV světlu vede k následkům jako je urychlení stárnutí kůže, snížení imunity kůže a i vznik kožních nádorů.

Pro dosažení efektu a předcházení případným komplikacím je třeba dodržovat následující zásady:

- ✓ dodržujte pokyny lékaře a zdravotního personálu. V žádném případě sami nemanipulujte se zářiči.
- ✓ kryjte si genitál - u mužů dostačuje spodní prádlo, u žen netřeba. Také obličej a hřbety rukou, nejsou-li postiženy. Vystavování genitálu UV světlu zvyšuje riziko vzniku kožní rakoviny.
- ✓ kryjte si oči speciálními brýlemi s ochranným filtrem proti UV záření. Při nerespektování ochrany očí hrozí riziko očního zánětu a dlouhodobě vzniku šedého zákalu.
- ✓ trpíte-li na opary, je třeba tyto rizikové partie během fototerapie krýt (a to i když opar právě nemáte) ochranným krémem s faktorem SPF 50+
- ✓ dodržujte předepsaný odstup od zářiče. Při kratší vzdálenosti se ohrožujete připálením, při delší vzdálenosti neúčinností světloléčby.
- ✓ zdravotnímu personálu před procedurou nahlaste, pokud máte jakékoliv příznaky nesnášenlivosti. V takových případech se snižuje dávka UV světla nebo se i fototerapie přerušuje.
- ✓ pokud znovu začínáte s léčbou po určité pauze, připomeňte to personálu - snižuje se dávka UV záření.
- ✓ dostanete-li od jiných lékařů jakékoliv nové vnitřní či zevní léky, též to oznamte
- ✓ vyhýbejte se dodatečnému slunění (víkendy), soláriím – součet působení UV světla hrozí připálením. To platí i pro působení UV světla přes okenní sklo (dlouhá jízda autem atp.).
- ✓ při vzniku připálení můžete sami použít chladivé obklady či studenou sprchu, vyhýbejte se slunění a teplu, noste hladké a prodyšné oblečení, použijte chladivý krém či mléko (Pantenol atp.), případně lze užít Acylpyrin, tbl. či Paralen, tbl. Další rady a opatření Vám poskytne zdravotnický personál.
- ✓ používejte často promazávací prostředky ke změkčení, hydrataci a promaštění kůže

Praktické pokyny:

- na léčbu je třeba docházet pravidelně. Až na výjimky nemá smysl ve fototerapii pokračovat, pokud není docházka pravidelná, dochází opakovaně k přerušování léčby či léčba trvá déle jak tři měsíce
- termíny léčby si dohodněte/objednávejte v dostatečném předstihu; při překážkách se zavčas telefonicky omluvte, aby mohl být termín poskytnut jinému pacientovi
- na světloléčbu se dostavte s 10 minutovým předstihem
- noste si s sebou vhodné přezůvky, ochranné brýle, případně další potřeby dle konkrétních pokynů zdravotnického personálu.

Máte-li ke světloléčbě jakékoliv dotazy, obraťte se na zdravotnický personál, případně ošetřujícího lékaře.

Zdravotnické zařízení, adresa, telefon:

PROTOKOL FOTOTERAPIE								
Jméno:			RČ:		Dg:		Fototyp/ MED:	
Před léčbou	PASI		BSA		Závěrečné hodnocení:			
Po léčbě	PASI		BSA					
Č.	Datum	Dávka [J/cm ²]					Poznámky a podpis sestry	Kontrola a podpis lékaře
		Celotělová UVA UVB	Kštiny UVA UVB	Dlaně UVA UVB	Plosky UVA UVB	Jiné UVA UVB		
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
Σ	[týdny]	[J/cm ²]						

Závěr

Fototerapie je léčebné využití světla, v užším slova smyslu ultrafialového záření, především pro jeho imunomodulační až imunosupresivní účinky. Nejčastěji jsou v současnosti používány úzkospektrální UVB a fotochemoterapie PUVA. Pro optimální využití fototerapie z hlediska účinnosti, 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. Smyslem je zvýšení úrovně léčby, protože nadále existují značné regionální rozdíly v schématech fototerapie. Pro zvýšení účinnosti je značný potenciál také v kombinované léčbě, kde lze dle možností pracoviště využít kombinace s cignolinem a ichthamolem a z celkových léků s acitretinem.

Pro zdárný průběh fototerapie je důležitá i vhodná dokumentace. Ta sice nemá jednotné formuláře či šablony, ale musí obsahovat nezbytné náležitosti. Jednou z nich je i celková kumulativní dávka a celkový počet sezení – údaje důležité pro dlouhodobou bezpečnost. Dobře strukturované a pravidelně zaznamenávané údaje se navíc dají použít pro odborné zpracovávání, publikace, pro porovnávání s jinými pracovišti, farmakoekonomická hodnocení atp. Také poučení pro pacienta o fototerapii je vhodné mít k dispozici i v písemné formě nebo fakultativně dle požadavků konkrétního pracoviště ve formě informovaného souhlasu. Smyslem jsou nejen forenzní hlediska, ale především edukace pacienta směřující k jeho lepší compliance. Proto jsou součástí této práce zpracované zásady pro schémata fototerapie – protokoly, poučení pacienta o fototerapii, informovaného souhlasu pacienta se světloléčbou ultrafialovým světlem.

Studie Fototerapie v České republice ukázala, že síť pracovišť poskytujících fototerapii je v České republice velmi dobrá. Pro dermatology, ale i lékaře ostatních oborů, byl vytvořen seznam pracovišť, kam mohou své pacienty na fototerapii odeslat. Bude vystaven na internetových stránkách ČDS ČLS JEP.

I když je fototerapie relativně časově náročná, je pacienty vnímána jako příjemná a účinná metoda léčby. Fototerapie má oproti lokální léčbě řadu výhod – kromě vyšší účinnosti je to větší komfort související s rychlým ošetřením celého integumenta. Oproti léčbě celkové má fototerapie výrazně lepší bezpečnostní profil a i nákladnost. Nezbytností je ale docházení na fototerapii do zdravotnického zařízení, které má příslušné vybavení. Určitým hendikepem je proto také nestejná dostupnost, která bývá horší v mimoměstských a příhraničních oblastech. Domácí fototerapie, jako určité řešení, je však pro své nároky na pacienta i jeho ošetřujícího lékaře reálná pouze pro malé procento pacientů.

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

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

Seznam použité literatury

1. ANSTEY, A. Home UVB phototherapy for psoriasis. *BMJ*, 2009, 338, b607.
2. ARENBERGER, P. Fototerapie při léčbě některých dermatóz. *Čs Derm*, 1994, 69, s. 101-108.
3. ARENBERGER, P., ETTLER, K., BENÁKOVÁ, N. Návrh metodických pokynů pro opalování v soláriích. ČDS ČLS JEP, vlastním nákladem 2009, 19 s.
4. BARSCH, G., ATTARDI, LD. A healthy tan ? *NEJM*, 2007, 356, 21, s. 2208-2210.
5. BENÁKOVÁ, N., ETTLER, K., ŠTORK, J, VAŠKŮ, V. Psoriáza nejen pro praxi. Praha: Triton, 2007, 190 s.
6. BENÁKOVÁ, N., ETTLER, K. Fototerapie v České republice. *Čs dermat* 2010, 85, s. 139-147.
7. BOX, NF., TERZIAN, T. The role of p53 in pigmentation, tanning and melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2008, Journal compilation, Blackwell Munksgaard, s. 1-8.
8. British Photodermatology Group: British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Brit J Derm*, 1994, 130 s. 246-255.
9. BROCKOW, T. et al. A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of low concentrated saline spa baths followed by UVB vs. UVB only in psoriasis. *JEADV*, 2007, 21, s. 1027-1037.
10. CAMERON, H., DAWE, RS., YULE, S. et al. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrow-band ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2002, 147, s. 973-978
11. CARTER, J., ZUG, KA. Phototherapy for cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60, s. 39-50.
12. CETKOVSKÁ, P., KOŠTÁLOVÁ, D., EISELT, J. Léčba uremického pruritu UVB fototerapií. *Čs Derm*, 1992, 67, s. 154-157.
13. CETKOVSKÁ, P., SZAKOS, H., ŠEFRNA, F. et al. Kožní změny po transplantaci ledvin- první výsledky klinického sledování. *Čs Derm*, 2011, 86, s. 13-16.
14. DAWE, RS., WAINWRIGHT, NJ., CAMERON, HM. et al. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment ? *Br J Dermatol*, 1998, 138, s. 833-839.
15. DAWE, RS. Comparing NBUVB treatment regimens for psoriasis. *Br J Dermatol*, 2009, 161, s. 1215-1216.
16. DAWE, RS., CAMERON, HM., YULE, S et al. A randomized comparison of methods selecting NBUVB starting dose to treat chronic psoriasis. *Arch Dermatol*, 2011, 147, s. 1168-174.
17. DIFFEY BL. Factors affecting the choice of a ceiling of the number of exposures with TL01 ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*, 2003, 149, p. 428-30.
18. DOGRA, S., De D. Narrowband UVB in the treatment of psoriasis: the journey so far. *IJDVL*, 2010, 76, p. 652-61.
19. ETTLER, K. *Dermatologická fotobiologie*. Habilitační práce, Univerzita Karlova Plzeň, 2001.
20. ETTLER, K. Foto(chemo)terapie v dermatologické léčbě. *Čs Derm*, 2005, 80, 1, s. 5-10.
21. ETTLER, K. *Fotoprotekce kůže*. Praha: Triton, 2004, 133 s.
22. FERGUSSON, J., DOVER, JS. *Photodermatology*. London: Manson Publishing 2006, 160 s. 113-124.
23. FIALOVÁ, P., VAŠKŮ, V. Moderní fototerapie v dermatologii – minimalizace rizik. *Postgraduální medicína*, 2010, 12,4, s. 449-454.

24. FIKRLE, T., PIZINGER, K. Léčení psoriázy excimerovým laserem 308 nm. *Čs Derm*, 77, 2002, s. 256-260.
25. GAMBICHLER, T. Balneophototherapy for psoriasis saltwater baths and UVB irradiation revisited. *Arch Dermatol*, 2007, 143, s. 647-648.
26. GAMBICHLER, T. Management of atopic dermatitis using photo(chemo)therapy. *Arch Dermatol Res*, 2009, 301, s. 197-203.
27. HALASZ, CLG. Narrowband UVB phototherapy for psoriasis: results with fixed increments by skin type (as opposed to percentage increments). *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1999, 15, s. 81-84.
28. HEGYI, V. *Diagnostické a liečebné využitie svetelného žiarenia v dermatovenerológii*. Habilitační práce, Univerzita Komenského Bratislava, 1996.
29. HONIGSMAN, H., SCHWARZ, T. Ultraviolet Therapy. In: BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., RAPINI, RP. *Dermatology*. 2. Ed., Elsevier Ltd., 2008, s. 2053-2069.
30. HONIGSMAN, H., FERGUSSON, J. Phototherapy. In: European S3-Guidelines on systemic treatment of psoriasis. *JEADV*, 2009, 23, Suppl. 2, s. 50-57.
31. HONIGSMAN, H. Phototherapie der Psoriasis. *Z Hautkr*. 2001, 76, s. 381-387.
32. HOLZLE, E. Praktische UV-Therapie der Psoriasis. *Akt Dermatol* 2003, 29, s. 509-516.
33. HOLZLE, E., HOENIGSMAN, H., ROCKEN, M. et al. Empfehlungen zur Phototherapie und Photochemotherapie. *JDDG*, 2003, 12, s. 985-1000.
34. HOLZLE, E. Physical Therapy. In: BURGDRF, WHC., PLEWIG, G., WOLFF, WW., LANDTHALER, M. *Braun-Falco's dermatology*. Heidelberg: Springer Verlag 2009, s. 1594-1601.
35. IBBOTSON, SH., BISLAND, D., CUX, NH. et al. An update and guidance on narrowband UVB phototherapy. *Br J Dermatol*, 2004, 151, s. 283-297.
36. JAIN, VK., SHOBHNA, J., AGGARWAL, K. Comparative efficacy of narrow-band UVB phototherapy alone and its combination with topical 8-methoxypsoralen in psoriasis. *IJDVL*, 2010, 76, p.666-70.
37. JOHNSON-HUANG, LM., SUÁREZ-FARINAS, M., SULLIVAN-WHALEN, M. et al. Effective NBUVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriatic plaques. *J Invest Dermatol* 2010, 130, s. 2654-2663.
38. KARRER, S., EHOLZER, C., ACKERMANN, G. et al. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology*, 2001, 202, s. 108-115.
39. KARVONEN, J. Treatment of psoriasis and other dermatoses with UVB and single band UVB 312 nm. *JEADV*, 1996, 7, Suppl.2, S 34.
40. KLEIN, A., SCHIFFNER, R. et al. A randomized clinical trial in psoriasis synchronous balneophototherapy with bathing in Dead Sea solution plus NBUVB (Tomesa) versus NBUVB alone. *JEADV*, 2011, 25, s. 570-578.
41. KLEINPENNIG, M., SMITS, T., BOEZEMAN, J. Narrowband UVB therapy in psoriasis: randomized, double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *Br J Dermatol* 2009, 132, s. 1351-1356.
42. KOEK, MB., BUSKENS, E., BRUIJNZEEL-KOOMEN, CA. Home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: discrepancy between literature, guidelines, general opinions and actual use. *Br J Dermatol*, 2006, 154, s. 701-11.
43. KOLLNER, K., WIMMERSHOFF, MB., HINTZ, C. Comparison of the 308 nm laser and 308 nm excimer lamp with 311 nm narrowband UVB in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*, 2005, 152, p. 750-54.

44. KRUTMANN, J., HONIGSMAN, H., H, ELMETS, CA. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. 2. Ed. Berlin Heidelberg: Springer, 2009. 448 p.
45. LEE, E., KOO, J., BERGER, T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol*, 2005, 44, p. 355-60.
46. LOSER, K., MEHLING, A., LOESER, S., APELT, J. al. Epidermal RANKL controls regulatory T- cell number via activation of dendritic cells. *Nat Med* 2006,12, p. 372- 79.
47. MAVERAKIS, E., MIYAMURA, Y., BOWEN, MP. et al. Light, including ultraviolet. *J Autoim*, 2010, 34, J 247-257.
48. MATZ, H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 2010, 28, s. 73-80.
49. MENTER, A., KORMAN, NJ., ELMETS, CA. et al. Guidelines for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62, s. 114-135.
50. MOAN, J., JONSEN, J. What kind of radiation is efficient in solarium, UVA or UVB ? *J Photochem Photobiol Biol*. 1994, 22, s. 77-79.
51. NALDI, L. Malignancy concern with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin and biologics: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 2010, 28, s. 88-92.
52. NAARAYANAN, DI., SALADI RN., FOX, JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol*, 2010, 49, s. 978-86.
53. NAST, A., BOEHNECKE, WH, MROWIETZ, U. Et al. S-3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Kap. 6: Phototherapie (Schlager, M., Boehnecke, WH., Weberschock, T.). Update 2011. *AWMF On line*. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. AWMF Nr. 013/001
54. NIYONSABA, F., USHIO, H., HARA, M. et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. *J Immunol*, 2010, 184, s. 3526-3534.
55. NJOO, MD., WESTERHOF, W. Vitiligo - pathogenesis and treatment. *Am. J Clin. Dermatol*. 2001, 2,3, s. 167-181.
56. NOLAN, BV., YENTZER, BA., FELDMAN, SR. A review of home phototherapy for psoriasis. *Dermatology Online Journal*, 2010, 16/2.
57. PARSAD, D., BHATNAGAR, A. DE, D. Narrowband UVB for the treatment of vitiligo. *Expert review of Dermatology* 2011. Continual Medical Education, www.medscape.com
58. RYAN, C., RENFRO, L., COLLINS, P. et al. Clinical and genetic predictors of response to narrowband UVB for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2010,163, p. 1056-63.
59. SAGE, RJ., LIM, HW. UV- based therapy and vitamin D. *Dermatologic Therapy*, 2010, 23, s. 72-81.
60. SCHEINFELD, N., DELEO, V. A review of studies that have utilized different combination of psoralen and UVB phototherapy and UVA phototherapy. *Dermatology On Line Journal*, 2010, 9 (5), s. 7-13.
61. SCHNEIDER, LA., HINRICHS, R., SCHAFFETER-KOCHANNEK, K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol*, 2008, 26, s. 464-476.
62. SCHIENER, R., BROCKOW, T., FRANKE, A. et al. Bath PUVA and saltwater baths followed by UVB phototherapy as treatment for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007, 143, s. 586-596.
63. SCHWARTZ, T. Photoimmunology. In: *Rook's Textbook of dermatology*. 7 th Ed., Blackwel Science Ltd, London, 2004, s. 10.29-10.37.

64. ŠTORK, J. et al. *Dermatovenerologie*. Praha: Galen 2008, s. 466-469.
65. WAINWRIGHT, NJ., DAWE, RS., FERGUSON, J. Schmalspektrum-ultraviolett B Phototherapie bei Psoriasis: welches Steigerungsschema ? *Z Hautkr*. 1998, 73, s. 619-623.
66. WEICHENTHAL, M., SCHWARZ, T. Phototherapy: How does it work ? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2005, 21, s. 260-266.
67. YONESS, SS., PALMER, RA., KUNO, Y. et al. Audit of use of psoralen photochemotherapy (PUVA) and narrowband UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Treat*, 2005, 16, s. 108-112.
68. ZAMBERK, P., VELÁSQUEZ, D., CAMPOS, M. et al. Pediatric psoriasis- narrowband UVB treatment. *JEADV*, 2010, 24, s. 415-419.
69. ZANOLLI, MD., FELDMAN, SR., CLARK, AR., FLEISCHER, AB. *Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses*. New York: Parthenon Publishing 1999, 158 s.
70. ZANOLLI, MD. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dematol Clin*, 2004, 22, s. 397-406.

Přílohy

1. BENÁKOVÁ, N., ETTLER, K., VAŠKŮ, V. Fototerapie u atopického ekzému. Čs dermat, 2001, 5, s. 264-269.
2. BENÁKOVÁ, N., VAŠKŮ, V. Fototerapie vitiliga. Čs Derm, 2001,2, s.71-75.
3. BENÁKOVÁ, N. Short contact ichthyol and narrow band UVB: an old-new combination therapy. JEADV, 2007, 21, Suppl. 1, p. 46-47.
4. BENÁKOVÁ, N. Fototerapie akné. Referátový výběr 2010, 52, s. 63-64.
5. BENÁKOVÁ, N., ETTLER, K. Fototerapie v České republice. Čs dermat, 2010, 3, s. 139-147.
6. BENÁKOVÁ, N. Phototherapy of psoriasis in the era of biologics: still in. Acta dermatovenereologica croatica, 2011,19, p.195-205.
7. CETKOVSKÁ, P., BENÁKOVÁ, N. Acute generalized exanthematous pustulosis in a patient after stem cell transplantation. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 2010, 14, 4, p. 181-184.
8. ETTLER, K., BENÁKOVÁ, N., ZÍMOVÁ, V. Léčba palmoplantární pustulózy acitretinem a 8-MOP místně+UVA. Čs Derm, 1999, 4, s. 150-152.
9. NOVOTNÝ, F., BENÁKOVÁ, N. Synchronní balneofototerapie přístrojem TOMESA – dvouleté zkušenosti v ambulantním provozu. Čs Derm, 1998, 1, s. 18-24.
10. BENÁKOVÁ, N. Balneofototerapie u psoriázy. Dokumentace klinické studie 2007.
11. Obrázek 1: Mapa sítě pracovišť fototerapie v České republice

Obrázek 1 : Mapka sítě pracovišť fototerapie v České republice

