

A pikkelysömör fototerápiája

Phototherapy of psoriasis

BALTÁS ESZTER DR., KEMÉNY LAJOS DR.
Szegei Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elektromágneses sugárzások közé tartozó ultraibolya (UV) fény jótékony hatása és terápiás alkalmazása már az ókorban ismert volt. Közel egy évszázada alkalmazzuk pikkelysömör kezelésében. A fényterápia evolúciója során a betegség kezelésében a legoptimálisabb hullámhossz tartománynak az UVB bizonyult, melynek egyre szűkebb spektrumát használjuk maximalizálva a fény terápiás hatását, ugyanakkor csökkentve a nem kívánt intenzív erythemát. Az elmúlt húsz év legnagyobb áttörése a fototerápiában a monokromatikus UVB fényt emittáló célzott fototerápiás eszközök megjelenése volt. Ezzel párhuzamosan a fotokemoterápia egyre ritkábban került alkalmazásra a karcinogenezis fokozott rizikója miatt. A fényterápia egyszerűen kivitelezhető, hatékony kezelési módszer psoriasisban és a betegek számára nem jelent nagy megterhelést. Megfelelő alkalmazásának ismerete a biológiai terápiák korában is fontos, specifikus bőrgyógyászati kompetencia.

Kulcsszavak:
fototerápia – UVB – PUVA – XeCl lézer

SUMMARY

Ultraviolet (UV) light is a form of electromagnetic radiation. The beneficial effect of UV light for various skin disorders has been known since antiquity. In the treatment of psoriasis, it has been used for nearly a century. During the evolution of phototherapy, UVB has been the optimum wavelength range for the treatment of psoriasis, the narrower spectrum of which is used to maximize the therapeutic effect, while reducing undesirable intense erythema. Major breakthrough in phototherapy over the last twenty years was the emergence of targeted phototherapy devices that emitted monochromatic UVB light. At the same time, photochemotherapy was used less, due to the increased risk of carcinogenesis. Phototherapy is an easy to use, effective treatment method for psoriasis and it is usually well tolerated. Knowledge on appropriate application of phototherapy is important, it is a specific dermatological competence, even in the age of biological therapies.

Key words:
phototherapy – UVB – PUVA – XeCl laser

A fényterápia evolúciójának fontosabb lépései

A napfény jótékony hatása bizonyos bőrbetegségben már az ókorban ismert volt. Az ultraibolya (UV) sugárzás hatékonyságát psoriasisban Alderson írta le először közel száz éve, 1923-ban. Mesterséges fényforrásból származó UV sugárzással először Niels Finsen kezelte lupus vulgarist 1903-ban, mely felfedezésért Nobel díjat kapott (1). A psoriasis mesterséges fényforrással történő kezelésének úttörője Goeckerman volt, aki 1925-ben kátrány és UVB kombinációját vezette be, mely évtizedeken keresztül a betegség egyik leggyakrabban alkalmazott kezelési módszere volt. Az 1950-es években Ingram a fototerápiát dithranol hozzáadásával egészítette ki (2).

Természetes fényérzékenyítő tartalmazó növényi kivonat és a napfény együttes hatása vitiligo kezelésében már az ókori Egyiptomban ismert volt. A modern orvostudományban a psoralent és az UV fényt 1948-ban vitiligo kezelésében alkalmazták először, majd a 8-methoxypsoralent (MOP) és az UVA sugárzás kombinációját 1974-ben fotokemoterápia néven vezették be psoriasis kezelésére (3, 4).

Az 1960-as években előrelépést jelentettek a fluoreszkáló csövek, majd igazi lendületet a bőrgyógyászati fototerápia első vonalban történő alkalmazásához a magas intenzitású UV sugárzók megjelenése adott (5).

Az 1980-as évek legfontosabb fényterápiás kutatásai Parrish and Jaenicke nevéhez fűződnek, akik munkásságuk során meghatározták a psoriasis kezelésében legoptimálisabb hullámhossz tartományt (6). Kezdetben a teljes UVB tarto-

mányban (290-320 nm) emittáló szélessávú (broadband; BB) UVB fényforrásokat használták. Később psoriasisos betegek végzett hatásfüggvény-vizsgálatok kapcsán azt találták, hogy a 304 és 313 nm közötti tartományba eső, erythema dózisonál kisebb energiájú fénykezelés teljes tünetmentességet eredményez, míg a 290-300 nm-es fény a napégésre jellemző elváltozásokat okoz, terápiás hatás nélkül (6). Ezek a megfigyelések vezettek a keskenysávú (narrowband; NB) UVB fényforrások elterjedéséhez, melyek polichromatikus fényt bocsátanak ki, azonban emissziós spektrumukat döntően a 311-313 nm-es sugárzás alkotja. Mivel a keskenysávú UVB fényforrások (pl. Philips TL-01 fluoreszkáló lámpa) előnyösebbnek bizonyultak a kezelésben, ezért a legtöbb bőrgyógyászati rendelésben felváltották a szélessávú készülékeket (7).

A fotokemoterápia területén kevesebb újdonság jelent meg. A fényérzékenyítő anyag bejuttatásának módjára nemcsak orális, hanem lokális (krém, oldat) és fürdő formájában történő eljárásokat dolgoztak ki. Míg a lokális PUVA elsősorban a tenyéren és a talpon, illetve a hajas fejbőr (turbán PUVA) területén lévő, addig a fürdő PUVA a testszerte megjelenő psoriasisos bőrtünetek kezelésére alkalmas.

A UV fény számos biológiai hatást indukál psoriasisban, melyet befolyásol az alkalmazott fény hullámhossza. Legfontosabb az immunszuppresszív hatása. Csökkenti az antigént prezentáló Langerhans-sejtek mobilitását, gátolja a T-sejt aktivációt és apoptózist indukál az aktivált T-sejtekben. Gátolja az epidermális hyperproliférációt, illetve leírták antiangiogén hatását, mely szintén hozzájárulhat terápiás hatásához.

Új koncepció a fénykezelésben: a célzott UVB fototerápia

1996-ban a fényterápiában új koncepció jelent meg célzott fototerápia néven. A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán kifejlesztésre került egy lézer alapú fényterápiás készülék, mellyel a környező ép bőrterületet megkímélve lehetővé vált a psoriasisos léziók nagyenergiájú UVB fénnel történő besugárzása. A készülék működése xenonklorid (XeCl) excimer lézeren alapult, mely a teljes leadott energiát 308 nm-es hullámhosszon, vagyis a psoriasisban hatásos spektrum középső tartományában emittálja. Az elvégzett összehasonlító vizsgálat során a XeCl lézer psoriasisban hatásosabbnak bizonyult, mint a keskenysávú UVB fényterápia (8). A XeCl lézerrel a tünetmentesség eléréséhez szükséges kumulatív dózis és az alkalmazott kezelések száma egyaránt alacsonyabb volt, mint a keskenysávú UVB fényterápiánál. Mivel a különböző fototerápiás eljárások mellékhatásai a kumulatív UV dózis növelésével egyre kifejezettebbé válnak, nagy valószínűséggel az alacsonyabb kumulatív terápiás dózis mellett a karcinogén kockázat és a többi, UV-sugárzással összefüggő mellékhatás, így a bőr fénykárosodása is mérséklődik (9).

A XeCl lézerterápia keskenysávú UVB fénykezeléshez viszonyított kifejezettebb klinikai hatása valószínűleg az erőteljesebb apoptózist indukáló képességére vezethető vissza,

melyet laboratóriumi adatok is alátámasztanak: a XeCl lézer *in vitro* nagyobb mértékben fokozta a T-sejtek apoptózist, mint a keskenysávú UVB fény (10, 11). A tapasztalt különbségnek több magyarázata is lehetséges. Annak ellenére, hogy a keskenysávú UVB fényforrások energiájuk nagy részét a 311-313 nm-es tartományban adják le, emissziós spektrumuk tartalmaz ennél nagyobb hullámhosszú sugárzást is, amely a T-sejtekre csak kisebb mértékű citotoxikus hatást fejt ki. Ezen kívül a XeCl lézerrel a keskenysávú UVB fénynél jóval nagyobb energiájú fény állítható elő: a XeCl lézer esetében az energia leadása mindössze néhány nanoszekundum alatt megtörténik, míg a keskenysávú UVB fénykezelés több percet vesz igénybe.

A XeCl lézer megjelenését követő fejlesztések eredményeként bevezetésre került egy olyan, psoriasisban és egyéb, fényterápiára reagáló bőrbetegségekben alkalmazható kevésbé bonyolult kezelési eljárás, amelynél a célzott UVB terápia során nagyenergiájú excimer lámpa szolgál fényforrásként (12, 13). Ezen fényforrás 308 nm-es monochromatikus fényt bocsát ki és jól használható nagyobb bőrfelületek kezelésére.

Az excimer lézerrel és lámpával végzett lokális UVB kezelések eredményességét látva az orvostechikai ipar az eljárásban a bőrbetegségek kezelésének új lehetőségét ismerete fel, és olyan kevésbé költséges berendezésekkel jelent meg a piacon, melyek inkoherens nagyenergiájú keskenysávú UVB és/vagy UVA fényt képesek kis kiterjedésű célterületre juttatni. Ezen lámpákban a fény száloptikás vagy folyadékot tartalmazó flexibilis kábelen keresztül továbbítódik a ceruzához hasonló módon kézben tartható kezelőfejhez.

A bőrgyógyászati fényterápiában nagy áttörést jelentett a célzott UVB fényterápiás készülékek kifejlesztése. Ezen orvostechikai eszközök segítségével nagyenergiájú koherens (lézer) vagy inkoherens UVB fény juttatható a kezelni kívánt bőrterületre. A léziók célzott kezelése révén a környező ép bőrterületet nem éri az esetlegesen károsító sugárzás. Emellett a psoriasisos lézióknak megfelelően nagyobb – a minimális erythema dózis (MED) többszörösének megfelelő – UVB dózis alkalmazható, mint a környező ép bőrterületen, így gyorsabban érhető el a tünetmentesség. A célzott fototerápiával megvalósítható olyan testtájak – például a hajas fejbőr vagy a genitáliák – kezelése psoriasisban, melyek a hagyományos fluoreszkáló fényforrással rendelkező berendezésekkel nehezen érhetők el.

A fototerápia helye a pikkelysömör kezelésében: az európai S3 irányvonal

A pikkelysömör kezelésével kapcsolatosan több nemzeti (pl. német, francia, amerikai stb.) illetve nemzetközi kooperációban készült terápiás ajánlás létezik (14, 15). A European Dermatology Forum (EDF), a European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) és az International Psoriasis Council (IPC) 2009-ben megjelent közös irányelve magyar nyelvre is lefordításra került, illetve angol nyelvű legutóbbi, felújított változata 2015-ben jelent meg (16, 17). Az irányelv elkészítésekor összesen 187 fényterápiával tör-

tént vizsgálat (131 mono- és 56 kombinált terápia) eredményeit analizálták. A hatékonyságra vonatkozóan úgy konkludáltak, hogy fényterápiával 4-6 hét alatt a betegek kb. 75%-ánál legalább PASI 75 válasz érhető el (2. és 3. evidenciaszint) (16). A klinikai hatások 2 héten belül jelentkeznek, leggyakoribb nemkívánt hatás a túlzott expozíció miatt fellépő UV indukálta erythema. Az irányelv alapján figyelembe kell venni, hogy a magas kumulatív UV dózis karcinogén kockázattal jár, illetve a bőr idő előtti öregedéséhez vezethet (16).

Mindezek alapján a fényterápia indukciós terápiaként ajánlott középsúlyos-súlyos psoriasis vulgaris kezelésében. Első választás a keskenysávú UVB, míg a PUVA kezelés abban az esetben javasolt, ha a NB-UVB nem bizonyul megfelelően hatásosnak (16). A fényterápia kezdő dózisa vagy a bőrtípusnak megfelelően, vagy NB-UVB esetén a MED, PUVA esetében a minimális fototoxikus dózis (MPD) függvényében választható meg (1. táblázat). UVB esetén hetente 3-5 kezelés, míg PUVA esetén 2-4 kezelés javasolt (2. táblázat) (16).

A késői mellékhatások miatt a fényterápiát nem célszerű hosszútávú kezelésre alkalmazni. Az irányelv a XeCl excimer lézert az egyes psoriasisos plakkok célzott kezelésére javasolja korlátozni.

Az S3 irányelv alapján a fényterápia biztonságos és hatékony terápia eljárás középsúlyos-súlyos psoriasis vulgaris esetében. A kezelést finanszírozó intézmény szempontjából jó költséghatékonyságúnak számít, azonban a beteg részéről gyakran magas költség- és időráfordítást igényel.

Az otthoni UVB kezelésre alkalmas készülékekkel kapcsolatosan ellentmondásos a szakirodalom és használatuk vitatott a szakértők körében. Megfelelő szintű evidencia alkalmazásukra vonatkozóan jelenleg nem áll rendelkezésre. A módszer praktikus abból a szempontból, hogy a betegeknek nem kell eljutni vagy elutazni a kezelés helyszínére és időt

spórolnak meg, azonban több randomizált, kontrollált vizsgálatra lenne szükség a hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozóan (14, 16).

Néhány gyakorlati megfontolás a pikkelysömör fototerápiájával kapcsolatosan

A fototerápia előtt fontos a részletes anamnézis, melynek ki kell terjednie a társbetegségekre és a szedett gyógyszerekre. Fokozott elővigyázatosságot igényel a fényterápia indítása, amennyiben a betegen nagyszámú atípusos anyajegy van, ha malignus bőrdaganat eltávolítása szerepel a kórtörténetben, a szervtranszplantáció miatti immunszuppresszív kezelés, az I-es és a II-es bőrtípus, valamint a korábbi sugárterápia. A fényterápia során havonta bőrgyógyászati ellenőrzés javasolt. A páciens kezelését szakképzett nővérnek kell figyelemmel kísérnie, míg a készülékeket megfelelő képzésben részesített személyzetnek kell fenntartania és rendszeresen kalibrálnia. Fontos, hogy a betegek fénykezelésére vonatkozó adatokat (kezelések száma, dózis, mellékhatás) pontosan és folyamatosan dokumentáljuk.

A fototerápia hatékonyságát az alkalmazott fototerápiás készülék megválasztásán túlmenően, a fény bőrről való visszaverődése is befolyásolja. Amennyiben a bőr száraz vagy pikkelyesen hámlik, az ultraibolya fény egy része visszaverődik a felületéről és kevesebb jut be a bőrbe, ezzel a terápiás hatás kisebb. Ennek elkerülése céljából a bőrt gyakran parafinolajjal kenik be a kezelés előtt, melyet a betegek „zsírros” jellege miatt nem kedvelnek. Egyéb magisztrális (pl. szalicilsav tartalmú) vagy kozmetikai készítmények alkalmazása a fototerápia előtt nem célravezető, mert gyakran elnyelik az ultraibolya fényt, rontva ezzel a fototerápia hatásfokát. A ke-

Bőrtípus	NB-UVB (mJ/cm ²)	8-MOP + UVA (J/cm ²)
I	200	0,3
II	300	0,5
III	500	0,8
IV	600	1,0

1. táblázat

A bőrtípusoknak megfelelő kezdő dózis psoriasis vulgaris fénykezelésében

	NB-UVB (mJ/cm ²)	PUVA (J/cm ²)
Kezdő dózis	Bőrtípusnak megfelelően vagy a MED 70%-a	Bőrtípusnak megfelelően vagy az MPD 75%-a
Kezelések száma/hét	3-5x	2-4x
Dózis emelése az erythema intenzitása alapján	Nincs erythema: + 30% Minimális: + 20% Perzisztáló aszimptomatikus: nincs emelés Fájdalmas: kezelés megszakítása	Nincs erythema: + 30% (2x/hét) Minimális: nincs emelés Perzisztáló aszimptomatikus: nincs emelés Fájdalmas: kezelés megszakítása

2. táblázat

Psoriasis vulgaris fénykezelési sémája

zelés optimalizálása céljából a fényterápia előtt olyan készítménnyel javasolt bekenni az érintett bőrfelületet, amely nem nyeli el a kezeléshez használt UV sugarakat és amely nem hagy foltot a ruhán. Ebből a célból került kifejlesztésre az UV-Fotogél nevű orvostechnikai eszköz, melynek hatékonysága és kozmetikai elfogadhatósága klinikai vizsgálatokkal igazolt (Kemény L, Révész P, Csányi E: Composition for increasing of the effectiveness of UV-B therapy, process for the preparation thereof, and its use. PCT/HU2013/000130).

A fototerápia kombinálható egyéb kezelésekkel psoriasisban (14). Kevés evidencia van arra vonatkozólag, hogy az UV fény mellé adott lokális kezelés (kortikoszteroid, D-vitamin analóg) fokozza a hatékonyságot, ugyanakkor a terápiás válasz kialakulása gyorsabb és az UV sugárzás mennyiségéből is spórolhatunk. Megfontolás tárgyát képezi a lokális kortikoszteroid és az UV fény kombinációja, mert összeadódhat bőrtörőfiát okozó mellékhatásuk (14). A fényterápia története során az UV fényt kátránnyal vagy dithranollal gyakran alkalmazták együtt, mely kezelési sémák az egyre bővülő terápiás lehetőségek miatt napjaink rutinjából kiszorultak.

A szisztémás kezelések közül megfelelő körültekintéssel, de adható együtt a methotrexát és az UVB fény, azonban a gyakorlatban ritkán kombináljuk őket. A PUVA és a methotrexát együttes adásának biztonságossága megkérdőjelezendő. A cyclosporin és az UV fény együttes adása nem javasolt a nem-melanoma típusú bőrdaganatok kialakulásának fokozott rizikója miatt. A retinoidok fototerápiával (UVB és PUVA) történő kombinálása jól ismert terápiás stratégia a psoriasis kezelésében. Az acitretin és UVB kombinációja hatékonyabb, mint az UVB monoterápia és kisebb dózisú fény elegendő a terápiás hatás eléréséhez. Két héttel a fényterápia előtt javasolt a retinoidot bevezetni (napi dózis: < 70 kg: 10 mg, > 70 kg: 25 mg) (14).

Kevés irodalmi adat van a keskeny spektrumú UVB fény és a biológiai készítmények kombinációjára vonatkozóan. A kombináció gyorsabb terápiás választ eredményez, illetve hatékonyság szempontjából is előnyös lehet. A PUVA kezelést biológiai szerekkel együttesen a gyakorlatban csak elvétve alkalmazzák (14).

A fototerápia hosszútávú lehetséges mellékhatásai közül kiemelkedő jelentőségű a karcinogenezis. Az európai S3 irányelv szerint az orális PUVA kezelés karcinogén hatása lap-hámrák és basalioma tekintetében egyértelműen igazolt, míg melanoma esetén nem konklúzív az irodalom (16). Egy 1997-es hosszútávú, 15 éves utánkövetést tartalmazó vizsgálatban több mint 200 PUVA kezelés a melanoma kialakulásának rizikóját ötszörösére emelte (18). Az irányelvek és több metaanalízis alapján a NB-UVB és a karcinogenezis tekintetében az összefüggés az irodalomban vitatott, megítélésére több prospektív vizsgálat lenne szükséges (14, 16, 19).

Fontos gyakorlati kérdés, hogy mennyi a beteg egész élet-tartamára vonatkoztatott javasolt maximális kumulatív UV dózis vagy kezelési szám értéke. A javasolt maximális kumulatív UVA dózis tekintetében az S3 irányelvben 1000 J/cm², a francia ajánlásban 1200-1500 J/cm² szerepel (16,20). Az amerikai és az európai irányelv a lehető legszükségesebb minimumra javasolja korlátozni a fototerápiás kezeléseket számát, de konkrét számadatról nem nyilatkozik. Beani és mtsai.

a 2010-es francia irányelvben nem javasolják túllépni a 250 kezelést sem PUVA sem NB-UVB esetén (16, 20).

IRODALOM

1. Brodthagen H.: Stamps commemorating medicine: "Niels Finsen". Physician, photobiologist, nobel laureate. *J Dermatol Surg Oncol.* (1979) 5 (8), 649
2. Goeckerman W. H.: The treatment of psoriasis. *Northwest Med.* (1925) 24229-237.
3. Pathak M. A., Fitzpatrick T. B.: The evolution of photochemotherapy with psoralens and UVA (PUVA): 2000 BC to 1992 AD. *J Photochem Photobiol B.* (1992) 14 (1-2), 3-22.
4. Parrish J. A., Fitzpatrick T. B., Tanenbaum L. és mtsai.: Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med.* (1974) 291 (23), 1207-1211.
5. Abel E. A.: Phototherapy: UVB and PUVA. *Cutis.* (1999) 64 (5), 339-342.
6. Parrish J., Jaenicke K. F.: Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* (1981) 76 (5), 359-362.
7. Coven T. R., Burack L. H., Gilleaudeau R. és mtsai.: Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol.* (1997) 133 (12), 1514-1522.
8. Bonis B., Kemény L., Dobozy A. és mtsai.: 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet.* (1997) 350 (9090), 1522
9. Ozawa M., Ferenczi K., Kikuchi T. és mtsai.: 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med.* (1999) 189 (4), 711-718.
10. Novak Z., Berces A., Ronto G. és mtsai.: Efficacy of different UV-emitting light sources in the induction of T-cell apoptosis. *Photochem Photobiol.* (2004) 79 (5), 434-439.
11. Novak Z., Bonis B., Baltas E. és mtsai.: Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B. *J Photochem Photobiol B* (2002) 67 (1), 32-38.
12. Leone G., Iacovelli P., Paro V. A. és mtsai.: Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2003) 17 (5), 531-537.
13. Aubin F., Vigan M., Puzenat E. és mtsai.: Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses. *Br J Dermatol.* (2005) 152 (1), 99-103.
14. Menter A., Korman N. J., Elmets C. A. és mtsai.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* (2010) 62 (1), 114-135.
15. Ibbotson S. H., Bilslund D., Cox N. H. és mtsai.: An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol.* (2004) 151 (2), 283-297.
16. Pathirana D., Ormerod A. D., Saiag P. és mtsai.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2009) 23 Suppl 21-70.
17. Nast A., Gisondi P., Ormerod A. D. és mtsai.: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29 (12), 2277-2294.
18. Stern R. S.: Psoriasis. *Lancet.* (1997) 350 (9074), 349-353.
19. Archier E., Devaux S., Castela E. és mtsai.: Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26 Suppl 322-31.
20. Beani J. C., Jeanmougin M.: [Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology]. *Ann Dermatol Venereol.* (2010) 137 (1), 21-31.

Érkezett: 2018. 07. 03.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 06.