

## Fototerapija u dermatologiji

### *Fototherapy in Dermatology*

**Romana Čeović**

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
10000 Zagreb, Šalata 4

**Sažetak** Fototerapija je primjena ultraljubičastog, neionizirajućeg, elektromagnetskog zračenja u liječenju kožnih bolesti s fotosenzibilizatorom ili bez njega. U fotobiološkim se procesima elektromagnetsko zračenje pretvara u kemijsku energiju, što uzrokuje fotokemijsku reakciju. To je osnovna postavka kod liječenja ultraljubičastim zračenjem. Fotokemoterapija (PUVA) označava primjenu fotosenzibilizirajuće tvari – psoralena i UVA-zračenja (UVA: 320-400). Psoraleni se mogu primjenjivati topički i peroralno. U članku su navedeni osnovni principi, indikacije i moguće kombinacije fototerapije (UVB) i fotokemoterapije (PUVA).

**Ključne riječi:** fototerapija, fotokemoterapija (PUVA), psoraleni

**Summary** Phototherapy is the treatment of skin diseases by means of non-ionizing electromagnetic radiation, UV light, with or without the addition of photoactive drugs. Once absorbed, energy in the UV and visible portions of the electromagnetic spectrum causes specific molecules to attain a state of electronic excitation. In this state, molecules are capable of undergoing chemical reactions. It is the photochemistry that is the basis for most therapies using UV radiation. PUVA photochemotherapy is a combination therapy of psoralen and long-wave UV radiation (UVA: 320-400). Psoralens may be applied topically or can be used orally. Basic principles, indications and combinations of phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA) are discussed in this article.

**Key words:** phototherapy, photochemotherapy (PUVA), psoralens

### *Fototerapija*

Povoljan utjecaj sunčeva svjetla na kožu bolesnika s kroničnom vulgarnom psorijazom poznat je odavno.

Na temelju zapažanja o korisnosti svjetla u liječenju mnogih dermatosa, a poglavito psorijaze, sedamdesetih godina 20. stoljeća započela je proizvodnja umjetnih izvora svjetla i tako je počelo doba suvremene fototerapije. Ultraljubičasto svjetlo iz umjetnih izvora može se u liječenju rabiti samostalno i tada govorimo o fototerapiji, ili se rabiti uz primjenu vanjskog fotosenzibilizatora i tada govorimo o fotokemoterapiji.

U fototerapiji se primjenjuje elektromagnetsko zračenje. Biološki najaktivniji dio elektromagnetskog spektra je ultraljubičasto zračenje (UV). UV zračenje se prema valnim duljinama dijeli u tri dijela: UVC (do 280 nm), UVB (280-320 nm) i UVA (320-400 nm).

U fotobiološkim se procesima elektromagnetsko zračenje pretvara u kemijsku energiju, što uzrokuje fotokemijsku reakciju (1).

U terapijske svrhe u dermatologiji se rabi UVA i UVB-svjetlo. Eritem na koži najčešće je posljedica izlaganja UVB-zraka-

ma. Za postizanje eritema sličnog intenziteta potrebne su 1.000 puta više doze UVA-zračenja. Osnovni ograničavajući čimbenik u liječenju ultraljubičastim svjetlom je razvoj eritemske "sunburn" reakcije kože. Osobe svjetlije kože sklone su razvoju "sunburn" reakcije kože, kod njih se moraju primijeniti niže doze UV svjetla u liječenju i zbog toga se postižu sporiji i često slabiji rezultati liječenja. Prema odgovoru kože nakon 30 minuta izlaganja podnevnom sunčevu svjetlu u ljetnom razdoblju, razlikuje se, prema Fitzpatricku, šest tipova kože (2). Ova je podjela od osobite važnosti pri planiranju fototerapije (tablica 1).

Tablica 1. Tipovi kože prema Fitzpatricku

<b>Tip I</b>	uvijek se pojave opekline, a nikad pigmentacije
<b>Tip II</b>	obično se pojave opekline, a pigmentacija samo katkad
<b>Tip III</b>	opekline se pojavljuju samo katkad, a pigmentacije uvijek
<b>Tip IV</b>	opekline su vrlo rjetke, a pigmentacije osobito izražene
<b>Tip V</b>	izrazito tamnopusiti, Indijanci
<b>Tip VI</b>	osobe crne kože

## UVB-terapija

Fototerapija (UVB) može se najjednostavnije definirati kao liječenje uporabom ultraljubičastih zraka bez primjene vanjskog senzibilizatora.

Fototerapija se provodi u posebno konstruiranim kabinama koje su obložene visokotlačnim svjetiljkama s dodatkom halida ili fluorescentnim svjetiljkama (slika 1, 2). Doza UVB-zračenja mjeri se fotometrom koji je ugrađen u uređaj. Prije početka UVB-terapije potrebno je odrediti minimalnu eritemsku dozu (MED), a to je najmanja doza UVB-zračenja koja uzrokuje na koži eritem jasno vidljiv 24 sata nakon obasjavanja. Zračenje započinje sa 75% minimalne eritemske doze (1). Ako nije moguće odrediti MED, početna se doza određuje prema gore navedenim tipovima kože bolesnika. Tijekom fototerapije potrebno je pažljivo pratiti eritemski odgovor kože i razvitak pigmentacije. Ako je prije obasjavanja na koži vidljiv eritem uzrokovan prethodnim obasjavanjem, mora se primijeniti niža doza UVB-svjetlosti ili izostaviti jedno obasjavanje.

Pretpostavlja se da UVB-svjetlo djeluje na smanjenje sinteze DNK i tako utječe na normalizaciju stanične kinetike u psorijazi (3). Osim učinka na DNK, UVB-zračenje dovodi i do otpuštanja prostaglandina i mijenja ekspresiju i sekreciju citokina (4). UVB-svjetlo djeluje kao imunomodulator (5). Ciljne stanice u imunomodulaciji induciranoj UVB-svjetlom jesu Langerhansove stanice i keratinociti. Smanjenje populacije Langerhansovih stanica povezano je s poremećajima "imunskog nadzora" na koži izloženoj UV zrakama (6).

Napredak u UVB-fototerapiji označilo je uvođenje fluorescentnih svjetiljki koje emitiraju monokromatsko svjetlo valne duljine  $311 \pm 1$  nm (TL-01) koje su velikim dijelom zamijenile primjenu konvencionalnih UVB-svjetiljki. Uskospektralna UVB-fototerapija u mnogim je kliničkim istraživanjima pokazala da dovodi do bržeg nestanka psorijatičnih žarišta, manje je eritematogena i postiže duže remisije u usporedbi sa širokospektralnom UVB-terapijom (7, 8).

Fototerapija se provodi tri do pet puta na tjedan tijekom tri do četiri tjedna (9). Tada se, ovisno o kliničkoj slici, prelazi na *dozu održavanja* što znači obasjavanje kože UVB-zrakama od jedan do dva puta na tjedan tijekom još nekoliko tjedana. Tijekom fototerapije može se obasjavati cijela koža ili samo pojedini predjeli. Za vrijeme fototerapije bolesnik nosi zaštitne naočale. Ako nema potrebe za obasjavanjem kože lica, lice se u cijelosti pokriva. Prije početka fototerapije iznimno je važno u anamnezi saznati prima li bolesnik neke lijekove koji mogu uzrokovati fototoksične i/ili fotoalergijske reakcije na koži (antidijabetici, psihofarmaci, diuretici i dr.).

Fototerapija je apsolutno kontraindicirana u bolesnika liječenih zbog melanoma, u sindroma displastičnog nevusa, u bolesnika koji boluju od autoimunih bolesti, u Xeroderma pigmentosum te Bloomova sindroma (10).

Kao dugoročna posljedica UVB-terapije opisana je povećana incidencija nastanka bazocelularnih i spinocelularnih karcinoma kože. Opasnost od nastanka karcinoma kože povećava se s višom kumulativnom dozom UVB-zračenja primljenom tijekom života. Kumulativna doza skup je trajanja izloženosti i jakosti UVB-zračenja (11).

Radi veće djelotvornosti, fototerapija se može kombinirati s lokalnim preparatima (lokalnim kortikosteroidima, kalcijpatriolom, tazarotonom). Kombinacija UVB-terapije i cignolina poznata je kao metoda po Ingramu, a kombinacija UVB-terapije i katrana kao Goeckermanova metoda (12). Moguća je i kombinirana primjena fototerapije sa sistemskom terapijom retinoidima (Re-UVB).

Za mnoge dermatologe fototerapija je dugo bila sinonim za uporabu UVB-zračenja u liječenju psorijaze, jer je to i najčešća indikacija za terapiju. Danas je spektar dermatoza koje se uspješno liječe fototerapijom znatno širi i osim psorijaze obuhvaća različite oblike dermatitisa, atopijski dermatitis, lihen ruber, parapsorijazu, fotodermatoze i mnoge druge dermatoze (slika 3, 4).

Osim u dermatologiji, fototerapija se rabi u liječenju neonatalne hiperbilirubinemije i u liječenju određenih oblika depresije.



Slika 1, 2. Kombinirani uređaj UVA, UVB za provođenje fototerapije i fotokemoterapije



Slika 3. Indikacije za provođenje UVB-fototerapije: Psoriasis guttata



Slika 4. Indikacije za provođenje UVB-fototerapije: Dermatitis atopica

## Fotokemoterapija (PUVA)

Učinkovitost primjene 8-metoksipsoralena i UVA-svjetla (fotokemoterapije-PUVA) u liječenju psorijaze dokazana je početkom sedamdesetih godina 20. stoljeća u dva velika svjetska centra, u SAD-u (u Bostonu) i u Europi (u Beču) (13, 14). U nekoliko sljedećih godina brojnim je multicentričnim istraživanjima potvrđena učinkovitost fotokemoterapije u liječenju psorijaze te se PUVA-terapija počinje široko primjenjivati u liječenju težih oblika psorijaze (15, 16). Od tada je fotokemoterapija postala jedna od najčešće primjenjivanih terapija težih oblika psorijaze. Tijekom godina, usavršavanjem izvora svjetlosti, uvođenjem novih fotosenzibilizatorskih pripravaka za sistemsku i lokalnu uporabu te kombinacijom PUVA-terapije s drugim terapijskim mogućnostima, proširile su se i mogućnosti liječenja fotokemoterapijom.

PUVA-terapija označava primjenu fotosenzibilizirajućih tvari – psoralena (P) i UVA-zračenja u liječenju psorijaze i drugih kroničnih kožnih bolesti. Fotosenzibilizatori su psoraleni koji su sastojci mnogih biljaka, ponajprije egipatske grahorice *Ammi maius Linn*. Većina fotosenzibilizatora može se umjetno sintetizirati. Najčešće se primjenjuju 8-metoksipsoralen (8-MOP) i 5-metoksipsoralen (5-MOP). Psoraleni se mogu primijeniti peroralno, lokalno u obliku kupke ili u obliku otopine. 8-MOP se rabi kao peroralni preparat i u obliku kupki, dok se 5-MOP rabi samo kao peroralni preparat. Sintetski psoralen, 3-metilpsoralen (TMP) koristi se isključivo za PUVA-kupke, pretežno u skandinavskim zemljama. Za fotokemoterapiju psorijaze upotrebljavaju se različiti izvori UVA-zračenja. Akcijski spektar UVA za liječenje psorijaze je od 320 do 380 nm (16).

## Mehanizam djelovanja fotokemoterapije (PUVA)

Psoraleni interkaliraju između parova baza DNK i bez UVA-zračenja. Apsorpcijom fotona UVA (320 do 380 nm) stvaraju se 3,4 ili 4,5-ciklobutanski produkti s pirimidinskim bazama nativne DNK. U prvom stupnju te fotokemijske reakcije nastaju monofunkcionalni adukti s timinom i citozinom. Neki psoraleni, među kojima i 8-MOP, mogu apsorbirati drugi foton UVA-zračenja, što uzrokuje nastanak bifunkcionalnih adukata s DNK. To rezultira inhibicijom sinteze DNK. Nakon toga slijedi inhibicija stanične diobe (17). Proizvodnja psoralen-DNK adukata funkcija je doze psoralena i energije UVA-zračenja. Kada se povećano stvaraju ciklobutanski monofunkcionalni i bifunkcionalni adukti, stanica ulazi u programiranu staničnu smrt (apoptozu). Uz ova djelovanja preko DNK, psoraleni stvaraju fotoprodukte s proteinima koji dovode do oštećenja mitohondrijskih i staničnih membrana.

Fotokemoterapija osim što djeluje antiproliferacijski ima i supresijski učinak na imunostni sustav (18). Utječe na otpuštanje posrednika imunostnih i upalnih reakcija: citokina – interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukina 6 (IL-6), interleukina 8 (IL-8), interleukina 18 (IL-18) i TNF- $\alpha$  (19-23). U psorijatičnoj

koži nakon provedene fotokemoterapije znatno je snižen broj epidermalnih i dermalnih CD3+, CD4+ i CD8+ T-limfocita te IL-2-receptora (24, 25). Broj Langerhansovih stanica se smanjuje tijekom PUVA-terapije (26), premda nije dokazano da smanjenje broja Langerhansovih stanica utječe na uspjeh terapije (27). Fotokemoterapija nije pokazala značajan utjecaj na komplement komponenata i razinu imunoglobulina u bolesnika sa psorijazom (28).

Unatoč prethodno navedenim poznatim učincima fotokemoterapije, dosadašnja istraživanja nisu utvrdila točan mehanizam njezina djelovanja na psorijatičnu kožu. Braverman i Sibley su proučavali odnos vaskularnih i epidermalnih promjena u psorijatičnoj koži prije i nakon PUVA-terapije te su zaključili da je povoljan učinak PUVA-terapije rezultat djelovanja i na mikrovaskularizaciju, a ne isključivo antiproliferativnog utjecaja na bazalne keratinocite (29). Više je autora proučavalo mogućnost da fotokemoterapija utječe na indukciju apoptoze u humanih T-stanica te se pokazalo da T-stanice u usporedbi s drugim stanicama, npr. keratinocitima i monocitima, pokazuju pojačanu osjetljivost prema PUVA induciranoj apoptozi. Treba istaknuti da su ove studije uključivale bolesnike s kožnim staničnim T-limfomom, a ne sa psorijazom (30-32). Coven i sur. te Laporte i sur. nakon provedenih istraživanja na psorijatičnoj koži prije i poslije fotokemoterapije zaključuju da bi indukcija apoptoze, programirane stanične smrti T-limfocita, mogla biti jedan od najvažnijih učinaka fotokemoterapije u liječenju psorijaze (33, 34). Čević i sur. dokazali su antiproliferacijsko, antiangiogeno i apoptotičko djelovanje fotokemoterapije u liječenju psorijaze (35).

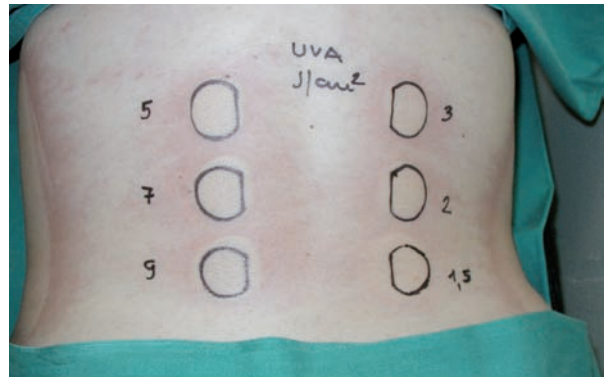
## Primjena fotokemoterapije (PUVA)

Praktična primjena fotokemoterapije sastoji se u peroralnoj primjeni psoralena te obasjavanju UVA-zrakama koje slijedi jedan do dva sata nakon primjene psoralena. Doza je 0,6 mg/kg tt 8-MOP i 1,2 mg/kg tt 5-MOP, a uzima se nakon obroka. Niže doze psoralena pokazale su se neučinkovitim, dok više mogu djelovati toksično na unutarnje organe, osobito jetru.

Navedene osnove PUVA-terapije jednake su u svim terapijskim protokolima koji se mogu razlikovati u četiri točke: početnoj UVA-dozi, učestalosti tjednih terapija, povišenju UVA-doze te u dozi održavanja.

Izbor početne UVA-doze obasjavanja od osnovne je važnosti, jer postoje vrlo velike individualne razlike u fototoksičnom odgovoru. Individualni fototoksični odgovor procjenjuje se određivanjem minimalne fototoksične doze (MPD). Metoda fototestiranja je standardizirana 1977. godine: nakon uzimanja psoralena, označeni predjeli do tada neobasjavane kože, obasjavaju se rastućim dozama UVA-zračenja (0,5 do 5 J/cm<sup>2</sup> za tip kože I i II; 1,5 do 9,0 J/cm<sup>2</sup> za tip kože III i IV). MPD je doza koja dovodi do jasno ograničenog eritema izloženog područja nakon 72 sata (slika 5) (36).

Nakon početka fotokemoterapije, remisija psorijaze se postiže ponavljanjem, kontroliranim fototoksičnim reakcijama.



Slika 5. Određivanje minimalne fototoksične doze (MPD) kod tipa kože 3.

Broj tjednih obasjavanja je ograničen zbog moguće kumulacije fototoksičnosti, jer PUVA-eritem je maksimalan 72 sata nakon obasjavanja. Protokoli koji uključuju veći broj tjednih obasjavanja moraju vrlo precizno odrediti doze da se spriječi razvoj eritema kože.

Pažljivo, postepeno povišavanje doze nužno je radi postizanja terapijskog učinka ravnomjernom pigmentacijom kože. Predložene doze nastale su empirijski kao fiksne doze ili izračunavanjem postotaka prethodno primljenih doza.

Nakon kompletne regresije psorijatičnih žarišta PUVA-terapija se može odmah obustaviti ili se nastavlja tzv. doza održavanja zadnjom primljenom dozom UVA s ciljem postizanja što duže remisije psorijaze.

Prema Europskom protokolu (European PUVA Study – EPS) PUVA-terapija se provodi četiri puta na tjedan do remisije (obično 4 do 5 tjedana), a zatim se prelazi na dva obasjavanja na tjedan tijekom mjesec dana te na jedno obasjavanje na tjedan tijekom još mjesec dana (tzv. doza održavanja). Ovaj protokol uključuje MPD kao početnu dozu, a tjedno povišenje doze je u rasponu 0,5-2 J/cm<sup>2</sup> (37). Cilj ovog terapijskog protokola je postizanje što brže remisije bolesti prije postizanja jake, fotokemoterapijom inducirane pigmentacije.

Prema Američkom protokolu (United States Cooperative Clinical Trial – USCCT) PUVA-terapija se provodi dva do tri puta na tjedan (37). Početna doza određuje se ovisno o bolesnikovu tipu kože, a doza se povišuje 0,5-1 J/cm<sup>2</sup> kod svakog tretmana. Cilj ovog terapijskog protokola je postići što bolji terapijski učinak bez provođenja iscrpljujućih fototestiranja i akutnih popratnih pojava kao što su jake fototoksične reakcije.

Prema protokolu Britanskoga fotodermatološkog udruženja (British Photodermatology Group – BGP) početna je doza 50% MPD-a, a učestalost terapija je dva puta na tjedan uz povišenje doze koje se izračunava prema prethodno primljenim dozama (40% povišenja doze na početku liječenja do 0% poslije osam tjedana terapije). Cilj ovog terapijskog protokola je brzo postizanje remisije bolesti bez kumuliranja fototoksičnih doza od prethodnih tretmana (37, 38).

Razlike u protokolima provedbe PUVA-terapije prikazane su na tablici 2.

Tablica 2. Razlike u protokolima provođenja PUVA-terapije: američkog (USCCT), europskog (EPS) i britanskog (BPG) (prezeto od Hönigsmann i sur.) (37)

	Američki protokol (USCCT)	Europski protokol (EPS)	Britanski protokol (BPG)
<b>POČETNE DOZE</b>	Prema tipu kože	MPD	50% MPD
<b>UČESTALOST TJEDNIH TRETMANA</b>	2-3	4	2
<b>POVISIVANJE DOZE</b>	Unaprijed određeno	Individualno	Unaprijed određeno
<b>PRISTUP</b>	Strog, oprezan	Fleksibilan, agresivan	Strog, oprezan
<b>CILJ</b>	Očišćenje kože bez iscrpljujućih testiranja i akutnih popratnih pojava	Brzo očišćenje kože prije postizanja maksimalne pigmentacije	Brzo očišćenje kože bez kumuliranja toksičnosti prethodnih tretmana

Za vrijeme provođenja PUVA-terapije i još 12 sati nakon završetka terapije bolesnik mora zaštititi oči posebnim naočalama koje štite od UVA-zračenja, jer u slučaju nedovoljne zaštite očiju može doći do iritacije rožnice i spojnice oka. Prije primjene PUVA-terapije u bolesnika treba obaviti okulistički pregled i utvrditi stanje leće oka. Cox i sur. objavili su 1987. god. rezultate 8-godišnjeg istraživanja bolesnika na PUVA-terapiji kod kojih su primijetili pojačano kataraktogeno djelovanje PUVA-terapije (39). Radilo se o nekontroliranom istraživanju na starijim bolesnicima, a kasnije provedene prospektivne studije nisu pokazale povećanu učestalost katarakte kod bolesnika na PUVA-terapiji (40).

Kao što je već navedeno, glavna indikacija za primjenu PUVA-terapije su teži oblici psorijaze s jače infiltriranim žarištima i zahvaćenošću kože više od 30% površine, parapsorijaza, zatim rani stadiji non-Hodgkinova limfoma kože (mycosis fungoides – stadij IA i IB), teški oblici atopijskog dermatitisa, sklerodermijski oblik GVHD, vitiligo i lichen ruber (slika 6, 7).

### Popratne pojave PUVA-terapije

Nepoželjne popratne pojave PUVA-terapije mogu biti rane i kasne. Eritem je najčešći akutni neželjeni učinak PUVA-terapije koji se javlja 48-72 sata nakon ekspozicije. Od ranih popratnih pojava opaženi su i gastrointestinalni poremećaji, ponajprije mučnina i nagon na povraćanje. Kod malog broja bolesnika opaženo je prolazno povećanje vrijednosti jetrenih enzima (41). PUVA-terapija može izazvati i poseban oblik svrbeža, tzv. *PUVA itch*, koji je simptom fototoksičnosti, a javlja se u 14% do 25,5% bolesnika na PUVA-terapiji (14, 15). Vrlo rijetko se kao posljedica PUVA-terapije može pojaviti bolnost kože koja je tada indikacija za prekid tera-



Slika 6. Indikacije za PUVA-terapiju: *Psoriasis vulgaris generalisata*



Slika 7. Indikacije za PUVA-terapiju: *Parapsoriasis in placibus*

pije (42).

Kasne popratne pojave vezane su za izravni učinak PUVA-terapije na kožu. Opaženi su poremećaji pigmentacije (PUVA-lentiginos), aktinička oštećenja epidermisa te djelovanje na imunostani sustav. Glavna kasna popratna posljedica djelovanja PUVA-terapije je povećani rizik od nastanka planocelularnog karcinoma kože, koji se povećava dugotrajnim, učestalim PUVA-terapijama (42-44). Stern i sur. su 1998. godine objavili rezultate istraživanja koja su pokazala da je 14 puta povećan rizik od nastanka planocelularnog karcinoma

noma kod bolesnika koji su primili visoke doze PUVA-e (više od 200 obasjavanja) u odnosu na bolesnike koji su primili niske kumulativne doze PUVA-e (manje od 100 obasjavanja) (45). Za razliku od planocelularnog karcinoma, nakon dugotrajne PUVA-terapije nije opažena povećana učestalost nastanka bazocelularnog karcinoma (43, 46).

Eventualna povezanost povećanog rizika od nastanka malignog melanoma nakon PUVA-terapije godinama se pažljivo pratila, ali dugo vremena ni jedno istraživanje nije zabilježilo povećan rizik bez obzira na ponavljanje terapija i visoke kumulativne doze (47). U novim istraživanjima Stern i sur. zabilježili su povećan rizik od nastanka malignog melanoma s latencijom od 15 godina nakon prvog obasjavanja kod bolesnika koji su primili 250 ili više ekspozicija (48), a kasnije su opazili sedam slučajeva malignog melanoma (49). S obzirom na veliku važnost ovih otkrića, nužna su daljnja istraživanja na ovom području.

Opisane su i rijetke popratne pojave PUVA-terapije: fotoalergijske reakcije (50), akneiformne erupcije (51), subungvalne hemoragije i oniholiza (52) te hipertrichoza lica (53).

PUVA-terapija nije pokazala utjecaj na stvaranje antinuklearnih protutijela, ali je njihovo određivanje obavezno prije početka terapije zbog dijagnostike eventualnih latentnih bolesti veziva ili subakutnoga kutanog lupusa koji može biti klinički krivo dijagnosticiran kao psorijaza (54). Zbog navedenoga u Klinici za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu kod svakog bolesnika kod kojeg histološki nije potvrđena dijagnoza psorijaze, prije PUVA-terapije je obavezno učiniti biopsiju kože radi histološke potvrde dijagnoze.

PUVA-terapija se ne provodi za vrijeme trudnoće i dojenja premda nema dokaza da je ona teratogena (55). Muški spolni organi osobito su osjetljivi na karcinogeni učinak PUVA-terapije ako su bolesnici bili prethodno liječeni preparatima katrana i UVB-svjetlom (56). Međutim, rizik od povećanog nastanka karcinoma muških spolnih organa nije dokazan ako su bolesnici liječeni PUVA-terapijom (57). Pri likom provođenja PUVA-terapije svim muškim bolesnicima savjetuje se pokrivanje spolovila, osim u slučaju izraženih psorijatičnih žarišta u tom predjelu. Ako se psorijatična žarišta ne nalaze na licu, savjetuje se i pokrivanje kože lica za vrijeme PUVA-terapije zbog preranog starenja kože ("photoaging") kod ponavljanih PUVA-terapija. Bolesnike kod kojih se primjenjuje PUVA-terapija treba upozoriti da se tijekom 12 sati nakon uzimanja oralnih psoralena ne smiju izlagati sunčevim zrakama, zbog mogućeg nastanka fototoksične reakcije te na obvezu nošenja sunčanih naočala.

## Kombinacija PUVA-terapije s drugim terapijama

PUVA-terapija se u liječenju psorijaze može kombinirati s drugim oblicima liječenja s ciljem da se poveća učinkovitost i spriječe mogući neželjeni učinci. PUVA-terapija uspješno se kombinira s lokalnim antipsorijaticima: cignolinom (58), lokalnim kortikosteroidima (59), kalcipotriolom (60) i tazarotenom (61). Kombinirana primjena PUVA-terapije i lokal-

nih kortikosteroida dovodi do bržeg postizanja terapijskog učinka, ali neki autori smatraju da dodatak kortikosteroida dovodi do skraćene remisije bolesti (62).

PUVA-terapija kombinira se i sa sistemskim načinima liječenja psorijaze. Najčešće se primjenjuje kombinacija acitretina i PUVA-terapije. Takva kombinacija naziva se re-PUVA-terapija, a njezine prednosti su prosječno skraćenje izloženosti UVA-zračenju, skraćenje vremena potrebnog za nestanak psorijatičnih lezija, tj. brža i veća učinkovitost u liječenju psorijaze te dulje vrijeme remisije (63). Kombinirana primjena ciklosporina A i metotreksata ne savjetuje se zbog mogućih dugotrajnih neželjenih učinaka (imunosupresija i karcinogeneza) (64, 65).

## PUVA-kupke

PUVA-kupke su oblik fotokemoterapije tijekom koje se psoraleni unose u kožu izvana, za vrijeme tople kupke u kojoj je otopina fotosenzibilizatora 8-metoksipsoralena. Bolesnik provodi 20 minuta u toploj vodi (37 °C) koja sadržava 1 mg/1 L 8-metoksipsoralena te se odmah nakon kupke obasjava UVA-zrakama. U skandinavskim zemljama i Velikoj Britaniji često se rabi fotosenzibilizator trimetoksipsoralen (TMP). Prednosti PUVA-kupki su niže ukupne doze zračenja koje bolesnik primi tijekom terapije, odsutnost gastrointestinalnih simptoma (mučnina i povraćanje) i mogućeg utjecaja na jetru, kao i činjenica što nema potrebe za nošenjem zaštitnih naočala nakon obasjavanja jer nema sistemske fotosenzibilizacije (66).

Indikacije za PUVA-kupke su iste kao i za PUVA-terapiju uz peroralnu primjenu psoralena, ali su se PUVA-kupke pokazale učinkovitim i u nekih drugih kožnih bolestima, osobito kod cirkumskriptne sklerodermije, kao i kožnih promjena bolesti primatelja protiv transplantata (GVHD – graft-versus-host disease).

Lokalna PUVA-terapija je terapija uz lokalnu primjenu 8-MOP u obliku otopine ili u kremi koja se na oboljelu kožu nanosi jedan sat prije obasjavanja UVA-zrakama. Indikacije za primjenu su palmoplantarna psorijaza i kronični oblici kontaktnog alergijskog dermatitisa (slika 8) (67).



Slika 8. Indikacija za provođenje lokalne PUVA-terapije: Psoriasis palmaris

## Zaključak

Fototerapija (UVB) i fotokemoterapija (PUVA) u suvremenoj su dermatologiji dokazano djelotvorne metode u liječenju brojnih dermatoza, ponajprije psorijaze, atopijskog derma-

titisa, parapsorijaze i ranih oblika T-staničnih limfoma kože. Unatoč danas sveprisutnom strahu od izlaganja UV zraka- ma čak i u terapijske svrhe, smatramo da će fototerapija zbog svoje učinkovitosti ostati terapija izbora u liječenju mnogih dermatoza.

## Literatura

1. PAŠIĆ A. Fizikalna terapija u dermatologiji. U: Lipozenčić J, ur. Dermatovenerologija. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2004: 36-41
2. FITZPATRICK TB. The validity and practicability of sunre- active skin types I through VI. Arch Dermatol 1988; 125: 869-71.
3. CADET J, ANSELMINO C, DOUKI T, VOITUREZ L. Photoche- mistry of nucleic acids in cells. J Photochem Photobiol 1992; 15:277-98.
4. HÖNIGSMANN H. Phototherapy for psoriasis. Clin Exp Der- matol 2001; 26: 343-50.
5. BAADSGARD O. *In vivo* ultraviolet irradiation of human skin results in profound perturbation of the immune system. Arch Dermatol 1991; 127: 99-109.
6. TETSUYA J, MASAMITSU I, YUTAKA M, YOSHIA T. Role of excision repair in UVB induced depletion of human epider- mal Langerhans cells. Arch Dermatol 1992; 128: 61-7.
7. HOFER A, FINK-PUCHES R, KERL H, WOLF P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis. Br J Dermatol 1998; 138: 96-100.
8. COVEN TR, BURACK LH, GILLEAUDEAU R, KEOGH M, OZAWA M, KRUEGER JG. Narrow band UVB produces super- ior clinical and histopathological resolution of moderate- to-severe psoriasis in patients compared with broad band UVB. Arch Dermatol 1997; 133: 1514-22.
9. DAWE RS, WAINWRIGHT NJ, CAMERON H, FERGUSON J. Narrow band (TL-01) ultraviolet B for chronic plaque psor- iasis: three times or five times weekly treatment? Br J Dermatol 1988; 138: 830-9.
10. PAŠIĆ A, LIPOZENČIĆ J. Psorijaza i suvremene mogućnosti liječenja. Medix 2000; 29/30: 98-105.
11. YOUNG A. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. Lancet 1995; 346: 1431-2.
12. GOECKERMAN WH. The treatment of psoriasis. Northwest Med 1925; 24: 229-31.
13. WOLFF K, HÖNIGSMANN H, GSCHNAIT F, KONRAD K. Pho- tochemotherapie bei Psoriasis. Klinische Erfahrungen bei 152 Patienten. Dtsch Med Wschr 1975; 100: 2471-7.
14. MELSKI JW, TANENBAUM L, PARRISH JA, FITZPATRICK TB, BLEICH HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. J Invest Dermatol 1977; 68: 328-35.
15. HENSLER T, WOLFF K, HÖNIGSMANN H, CHRISTOPHERS E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoria- sis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 european centres. Lancet 1981; 1:853-7.
16. COLE RS. Psoralen monoadducts and interstand cross- links in DNA. Biochem Biophys Acta 1971; 254: 30-5.
17. ROZA L, STEGE H, KRUTMANN J. Role of UV-induced DNA damage in phototherapy. U: Hönigsmann H, Jori G, Young AR, ur. The Fundamental Bases of Phototherapy. 1. izda- nje. Milano: OEMF; 1996, 145-52.
18. SCHWARZ T. Mechanisms of UV-induced immunosuppressi- on. Link between UV-induced tolerance and apoptosis. Eur J Dermatol 1998;8:196-7.
19. SUMPPIO DE, PHAN SM, GASARRO FP, DECKELBAUM LI. Control of smooth muscle proliferation by psoralen photo- chemotherapy. J Vasc Surg 1993; 17: 1010-18.
20. KONNIKOV N, PINCUS SH, DINARELLO CA. Elevated pla- sma interleukin-levels in humans following ultraviolet light therapy for psoriasis. J Invest Dermatol 1989; 92: 235-9.
21. NEUNER P, URBANSKI A, TRAUTINGER F i sur. Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis. Invest Dermatol 1991; 97: 27-33.
22. HRUZA LL, PENTLAND AP. Mechanisms of UV-induced inflammation. J Invest Dermatol 1993; 100: 35-41.
23. NEUNER P, CHARVAT B, KNOBLER R, KIRNBAUER R, SCHWARZ A, LUGER TA, SCHWARZ T. Cytokine release by peripheral blood mononuclear cells is affected by 8-meth- ooxypsoralen plus UV-A. Photochem Photobiol 1994; 59: 182-8.
24. SCHWARTZ T, GRABBE S. UV-phototherapy mechanisms, mediators, possible mode in action. U: Hönigsmann H, Jori G, Young AR. The Fundamental Bases of Phototherapy. 1. izdanje, Milano: OEMF, 1996: 99-116.
25. PETZELBAUER P, STINGL G, WOLFF K, VOLC-PLATZER B. Cyclosporin A induces ICAM-1 expression by papillary endothelium in healing psoriatic plaques. J Invest Derma- tol 1991; 96: 362-9.
26. FRIEDMANN PS. Disappearance of epidermal Langerhans cells during PUVA therapy. Br J Dermatol 1981; 63: 137- 41.
27. KOULU L, SÖDERSTRÖM KO, JANSEN CT. Relation of antip- soriatic and Langerhans cell depleting effects of systemic photochemotherapy : a clinical, enzyme histochemical and electron microscopic study. J Invest Dermatol 1984; 82: 591-3.
28. GILMOUR JW, VESTEY JP, NORVAL M. The effect of UV therapy on immune function in patients with psoriasis. Br J Dermatol 1993; 129:28-38.
29. BRAVERMAN IM, SIBLEY BA. Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis. J Invest Dermatol 1982; 78: 12-17.
30. YOO EK, ROOK AH, ELENITAS R, GASPARRO FP, VOWELS BR. Apoptosis induction by ultraviolet light A and photo- chemotherapy in cutaneous T-cell lymphomas: relevance to mechanism of therapeutic action. J Invest Dermatol 1996; 107:235-42.
31. TAKEMORI N, HIRAI K. Significance of PUVA therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma- PUVA therapy can indu- ce apoptosis in leukemic cells. Human Cell 1995; 8(3): 121-6.
32. ENOMOTO DN, SCHELLEKENS PT, YONG SL. Extracorpore- al photochemotherapy induces apoptosis in lymphocytes: a possible mechanism of action of PUVA therapy. Photo- chem Photobiol 1997; 65(1): 177-80.

33. COVEN TR, WALTERS IB, CARDINALE I, KRUEGER JG. PUVA induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photoderm Photoimm Photomed* 1999; 15(1): 22-7.
34. LAPORTE M, GALAND P, FOKAN D, de GRAEF C, HEENEN M. Apoptosis in established and healing psoriasis. *Dermatol* 2000; 200: 314-6.
35. ČEOVIĆ R, PAŠIĆ A, LIPOZENČIĆ J, JAKIĆ-RAZUMOVIĆ J, SZIROVICZA L, KOSTOVIĆ K. Antiproliferative, antiangiogenic and apoptotic effect of photochemotherapy (PUVA) in psoriasis patients. *Coll Antropol* 2007; 31 (2): 551-6.
36. WOLFF K, GSCHNAIT F, HÖNIGSMANN H, KONRAD K, PARRISH JA, FITZPATRICK TB. Phototesting and dosimetry for photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1977; 96:1-10.
37. CALZAVARA-PINTON PG, HÖNIGSMANN H. Photochemotherapy of psoriasis. U: Hönigsmann H, Jori G, Young AR. *The Fundamental Bases of Phototherapy*. 1. izdanje, Milano: OEMF, 1996:29-42.
38. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130:246-55.
39. COX NH, JONES SK, DOWNEY DJ, TUYP EJ, JAY JL, MOSELEY H. Cutaneous and ocular side-effects of oral photochemotherapy: results of an 8-year follow-up study. *Br J Dermatol* 1987; 116(2): 145-52.
40. STERN RS. Ocular lens findings in patients treated with PUVA. *Photochemotherapy Follow-up Study*. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 534-8.
41. FREEMAN K, WARIN AP. Deterioration of liver function during PUVA therapy. *Photodermatology* 1984; 1:147-8.
42. CHUANG TY, HEINRICH LA, SCHULTZ MD, REIZNER GT, CRIPPS DJ. PUVA and skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 173-7.
43. STERN RS, LIEBMAN EJ, VAKEVA L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of non-melanoma skin cancer. *PUVA Follow-up Study*. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1278-84.
44. LINDELOF B, SIGURGEIRSSON B, TEGNER E, LARKÖ O, JOHANNESSON A, BERNE B i sur. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999; 141: 108-12.
45. STERN RS, LUNDER EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UVA radiation (PUVA) A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134:1582-5.
46. STUDNIBERG HM, WELLER P. PUVA, UVB, psoriasis and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:1013-22.
47. GUPTA AK, STERN RS, SWANSON NA, ANDERSON TF. Cutaneous melanomas in patients treated with psoralen plus ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:67-76.
48. STERN RS, NICHOLAS KT, VAKEVA LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *The PUVA Follow-up Study*. *N Engl J Med* 1997; 336:1041-5.
49. STERN RS. The PUVA Follow-up study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:755-61.
50. JEANMOUGIN M, MANCIET JR, CASTELNAEU JP, SMADJA J, DUBERTET L. Photo-allergie systemique au methoxalene. *Ann Dermatol Venerol* 1992; 119: 277-80.
51. JONES C, BLEEHEEN SS. Acne-induced by PUVA treatment. *Br J Med* 1977; 2:866.
52. NAIK RPC, SINGH G. Nail pigmentation due to oral 8-methoxypsoralen. *Br J Dermatol* 1979; 100:229-30.
53. RAMPEN FHJ. Hypertrichosis in PUVA-treated patients. *Br J Dermatol* 1983; 109: 657-60.
54. CALZAVARA-PINTON PG, FRANCESCHINI F, RASTRELLI M, MANERA C, ZANE C, CATTANEO R, DE PANFILIS G. Antinuclear antibodies are not induced in uncomplicated psoriatic patients by PUVA treatment. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 955-8.
55. STERN RS, LANGE R. Outcomes of pregnancies among women and partners of men with a history of exposures to methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 347-50.
56. STERN RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A (PUVA) radiation and ultraviolet B radiation. *N Engl Med J* 1990; 322: 1093-7.
57. WOLFF K, HÖNIGSMANN H. Genital carcinomas in psoriasis patients treated with photochemotherapy. *Lancet* 1991; 1: 439.
58. CRIPPS DJ, LOWE NJ. Photochemotherapy for psoriasis remission times. Psoralens and UVA and combined photochemotherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1979; 4: 477-83.
59. SCHMOLL M, HENSELER T, CHRISTOPHERS E. Evaluation of PUVA, topical corticosteroids and the combinations of both in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1978; 99: 693-702.
60. SPEIGHT EL, FARR PM. Calcipotriol improves the response of psoriasis to PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130: 79-82.
61. KOO JY. Tazarotene in combination with phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 144-8.
62. MORISON WL, PARRISH JA, FITZPATRICK TB. Controlled study of PUVA and adjunctive topical therapy in the management of psoriasis. *Br J Dermatol* 1978; 98: 125-32.
63. GRUPPER C, BERRETTI B. Treatments of psoriasis by oral PUVA therapy combined with aromatic retinoid. *Dermatologica* 1981; 162: 404-13.
64. ZANOLLI M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2 Suppl): 78-86.
65. MARCIL I, STERN RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001; 358: 1042-5.
66. GRUSS C, BEHRENS S, REUTHER T, HUSEBO L. Kinetics of photosensitivity in bath-PUVA photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 443-6.
67. STEGE H, BERNEBURG J, RUZICKA T, KRUTMANN J. Creme-PUVA Photochemotherapie. *Der Hautarzt* 1997; 48: 89-93.

---

**Adresa za dopisivanje / Corresponding Address**

Dr. sc. Romana Čević, dr. med.  
 Klinika za kožne i spolne bolesti  
 Kliničkog bolničkog centra Zagreb i  
 Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
 10000 Zagreb, Šalata 4  
 E-mail: romana.ceovic@zg.htnet.hr

**Primljeno / Received**

30. 12. 2007.  
 December 30, 2007

**Prihvaćeno / Accepted**

29. 1. 2008.  
 January 29, 2008