

Phototherapy and photochemotherapy in dermatology. Recommendations of the Polish Dermatological Society

Fototerapia i fotochemoterapia w dermatologii. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Waldemar Placek¹, Andrzej Kaszuba², Aleksandra Lesiak², Joanna Maj³, Joanna Narbutt²,
Agnieszka Osmola-Mańkowska⁴, Hanna Wolska⁵, Lidia Rudnicka⁶

¹Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

²Department of Dermatology, Children's and Oncological Dermatology, Medical University in Lodz, Poland

³Department of Dermatology, Venereology and Alergology, Wrocław Medical University, Poland

⁴Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

⁵Specialist Clinic – High-Med, Warsaw, Poland

⁶Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Poland

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, Polska

²Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Polska

⁴Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

⁵Przychodnia Specjalistyczna – High-Med w Warszawie, Polska

⁶Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2019, 106, 237–256

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.86906>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDECJI:**
prof. dr hab. n. med.
Waldemar Placek
Katedra i Klinika Dermatologii,
Chorób Przenoszonych
Drogą Płciową
i Immunologii Klinicznej
Collegium Medicum
Uniwersytet
Warmińsko-Mazurski
Olsztyn
tel.: +48 601 915 419
e-mail: w.placek@wp.pl

Light is a component of the electromagnetic waves. The electromagnetic wave consists of mutually inducible electrical and magnetic components that generate variable electric field. This then turns into magnetic field, causing alternating current to flow. Electromagnetic waves include radio waves, microwaves, infrared light, visible light, ultraviolet light, X-rays and gamma radiation. The length of these waves determines their properties. An increase in wavelength is accompanied by a decrease in its radiation energy. Dermatological phototherapy uses the following types of light: broadband UVB, narrow-band monochromatic UVB, laser UVB, UVA in combination with psoralens – PUVA, UVA1, visible light, monochromatic light within the visible spectrum: violet, yellow, red, deep red and infrared. Phototherapy and photochemotherapy nowadays uses equipment emitting radiation at the following lengths: UVB 311, UVB 313, UVB 308, UVA 320–400 nm with a peak at 365 nm and 340–400 nm UVA1. In Poland, the most commonly used radiation is UVB 311 and UVA 320–400 nm (mainly with psoralens). Photochemotherapy is a form of treatment by light, in which the effect of ultraviolet in combination with chemical substances acting as photosensitizers (psoralens) is utilized. The term PUVA was introduced in 1974 by Parrish *et al.* in a publication assessing the results of psoriasis treatment with orally administered 8-methoxypsoralen and whole-body exposure to long-wave UVA radiation. This article contains the recommendations of the Polish Dermatological Society for phototherapy and photochemotherapy in dermatology.

STRESZCZENIE

Światło stanowi jeden z elementów fali elektromagnetycznej. Fala elektromagnetyczna zawiera natomiast dwie składowe: elektryczną i magnetyczną, które indukują się wzajemnie. Właściwości fal elektromagnetycznych zależą od długości fali. Promieniowaniem elektromagnetycznym są: fale radiowe, mikrofałe, podczerwień, światło widzialne, ultrafiolet, promieniowanie rentgenowskie i promieniowanie gamma. Wraz ze wzrostem długości fali zmniejsza się energia promieniowania. W fototerapii dermatologicznej wykorzystuje się następujące typy promieniowania: UVB szerokopasmowe, monochromatyczne wąskopasmowe UVB, UVB laserowe, UVA w połączeniu z psoralenami – PUVA, UVA1, światło widzialne, monochromatyczne światło w zakresie pasm widzialnych: fiolet, niebieski, zielony, żółty, czerwony, głęboka czerwień, podczerwień. W fototerapii i fotochemoterapii wykorzystuje się obecnie aparaturę emitującą następujące długości promieniowania: UVB 311, UVB 313, UVB 308, UVA 320–400 nm z pikiem 365 nm i UVA1 o długości 340–400 nm. W Polsce najczęściej stosowane jest promieniowanie UVB 311 i UVA 320–400 nm (głównie z psoralenami). Fotochemoterapia to łączona forma leczenia światłem ultrafioletowym oraz substancjami chemicznymi zwiększającymi wrażliwość skóry na ultrafiolet. Substancje te należą do psoralenów. Termin PUVA został wprowadzony w 1974 roku przez Parrisha i wsp. w pracy oceniającej wyniki leczenia łuszczycy za pomocą podawanego doustnie 8-metoksypsoralenu i naświetlań całej powierzchni skóry długimi promieniami UVA. W tym artykule przedstawiono rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania fototerapii oraz fotochemoterapii w dermatologii.

Key words: phototherapy, photochemotherapy, guidelines.

Słowa kluczowe: fototerapia, fotochemoterapia, rekomendacje.

INTRODUCTION

Light is a component of the electromagnetic wave. The electromagnetic wave consists of mutually inducible electrical and magnetic components that generate variable electric field. This then turns into magnetic field, causing alternating current to flow. The length of electromagnetic waves determines their properties. Variable-wavelength electromagnetic radiation includes radio waves, microwaves, infrared light, visible light, ultraviolet light, X-rays and gamma radiation. Quantum physics describes electromagnetic radiation in terms of a stream of zero-mass elementary particles known as photons. Photon energy depends on light's wavelength, such that an increase in wavelength is accompanied by a decrease in its radiation energy [1] (fig. 1).

Dermatological phototherapy uses the following types of visible light: broadband UVB, narrow-band monochromatic UVB, laser UVB, UVA in combination with psoralens – PUVA, UVA1, visible light, monochromatic light within the visible spectrum: violet, yellow, red, deep red and infrared.

WPROWADZENIE

Światło stanowi jeden z elementów fali elektromagnetycznej. Fala elektromagnetyczna zawiera dwie składowe: elektryczną i magnetyczną, które indukują się wzajemnie – zmieniające się pole elektryczne wytwarza zmieniające się pole magnetyczne, a to z kolei wytwarza zmienne pole elektryczne. Właściwości fal elektromagnetycznych zależą od długości fali. Promieniowaniem elektromagnetycznym o różnej długości fali są: fale radiowe, mikrofałe, podczerwień, światło widzialne, ultrafiolet, promieniowanie rentgenowskie i promieniowanie gamma. W opisie kwantowym promieniowanie elektromagnetyczne jest traktowane jako strumień cząstek elementarnych nieposiadających masy, zwanych fotonami. Energia każdego fotonu zależy od długości fali; wraz ze wzrostem długości fali zmniejsza się energia promieniowania [1] (ryc. 1).

W fototerapii dermatologicznej wykorzystuje się następujące typy promieniowania świetlnego: UVB szerokopasmowe, monochromatyczne wąskopasmowe UVB, UVB laserowe, UVA w połączeniu z psoralenami – PUVA, UVA1, światło widzialne, monochromatyczne

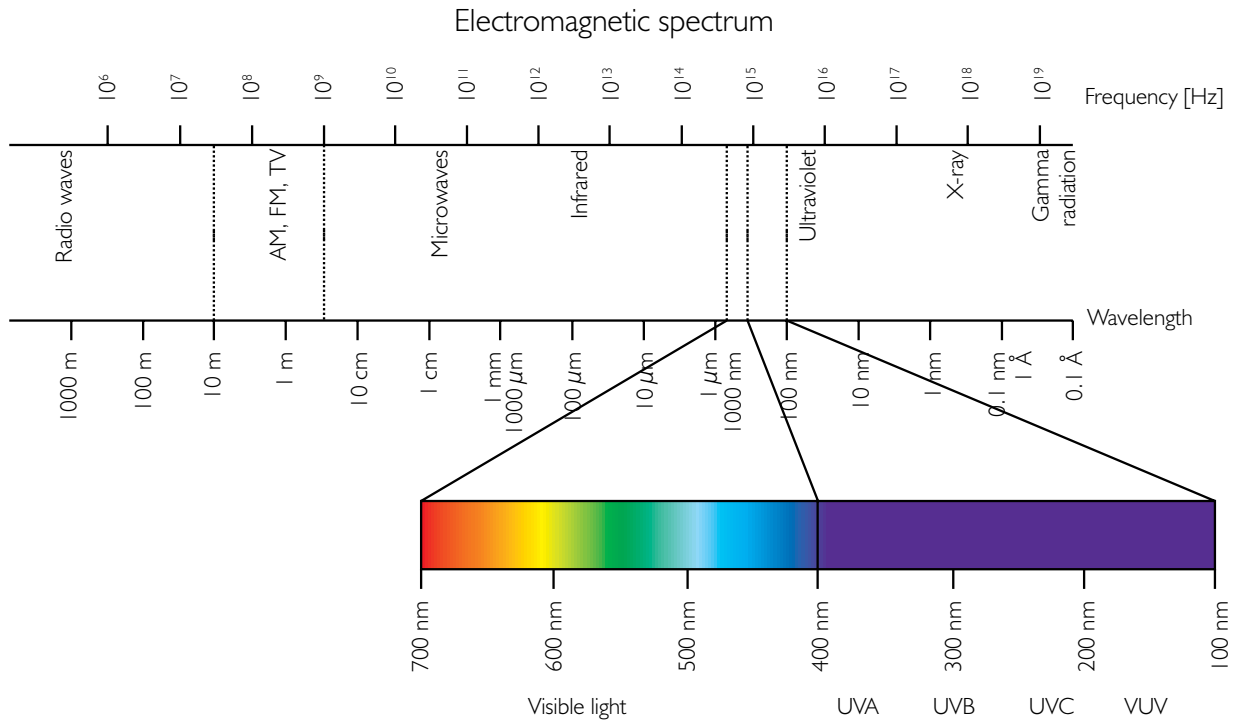
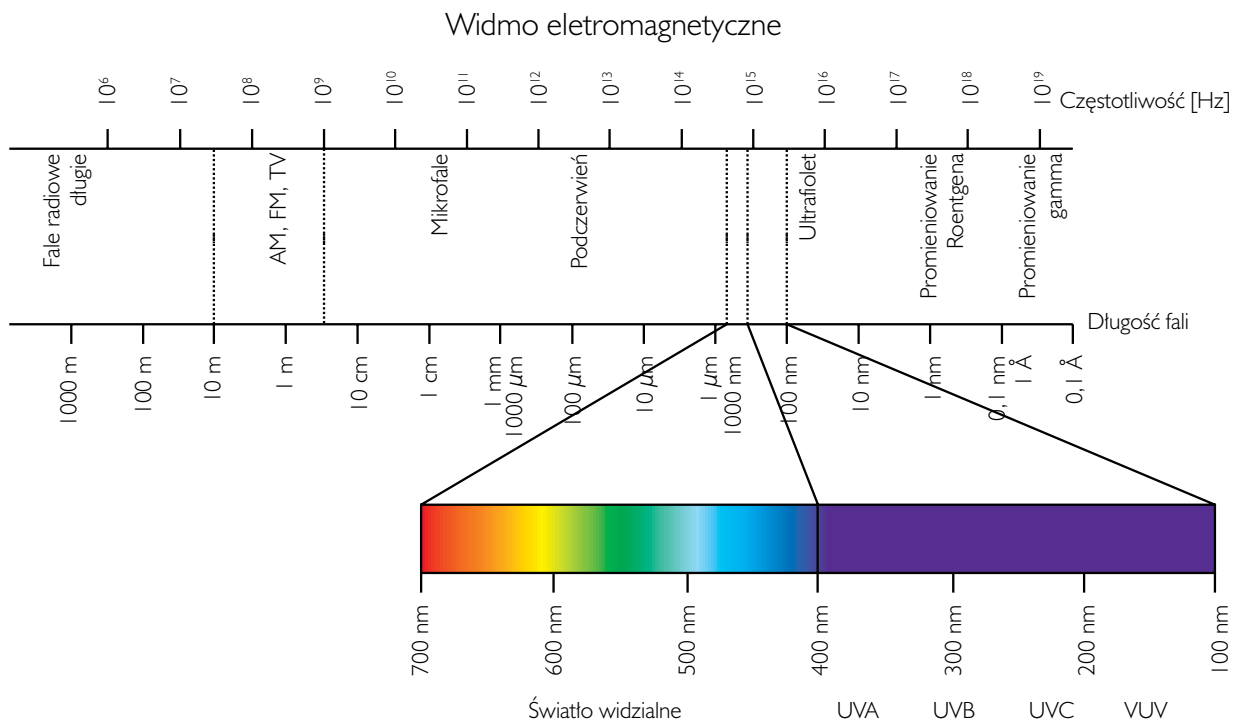


Figure 1. Electromagnetic spectrum



Rycina 1. Widmo elektromagnetyczne

Phototherapy and photochemotherapy nowadays use equipment emitting radiation at the following lengths: UVB 311, UVB 313, UVB 308, UVA 320–400 nm with a beep at 365 nm and 340–400 nm UVA1. In Poland, the most commonly used radiation is UVB 311 and UVA 320–400 nm (mainly with psoralens) [2].

światło w zakresie pasm widzialnych: fiolet, niebieski, zielony, żółty, czerwony, głęboka czerwień, podczerwień.

W fototerapii i fotochemoterapii wykorzystuje się obecnie aparaturę emitującą następujące długości promieniowania: UVB 311, UVB 313, UVB 308, UVA 320–400 nm z pikem 365 nm i UVA1 o długości 340–400 nm. Najczęściej w Polsce stosowane jest pro-

Table 1. Types of phototherapy and photochemotherapy

UVB-broad band – exposure to the entire range of UVB radiation (280–320 nm)
SUP – selective UVB phototherapy using radiation of wavelengths between 305 and 325 nm
UVB-narrow band – the latest method involving the use of narrow-band UVB of wavelength 311 nm
Re-SUP – combined use of retinoids and UVB
PUVA (psoralen ultraviolet A) – classic photochemotherapy using orally administered psoralens (8-metoksypsoralen or 5-metoksypsoralen), applied to sensitize the skin to the action of ultraviolet radiation (UV) 1–2 hours prior to exposure to UVA radiation (320–400 nm, peak exposure wavelength 365 nm)
PUVA-bath – localized application of psoralens in a bath
PUVA-topical – psoralens applied directly on the skin in the form of external preparations
Re-PUVA – combined use of retinoids and UVB 305–325 nm
UVA1 – exposure to UVA band spectrum of wavelengths between 340 and 400 nm

Tabela 1. Typy fototerapii i fotochemoterapii

UVB-broad band – naświetlania całym zakresem promieniowania UVB (280–320 nm)
SUP – selektywna fototerapia (<i>selective UVB phototherapy</i>) to stosowanie promieniowania o zakresie 305–325 nm
UVB-narrow band – najnowsza metoda polegająca na stosowaniu wąskiego spektrum promieniowania UVB o zakresie 311 nm
Re-SUP – skojarzone stosowanie retinoidów i UVB 305–325 nm
PUVA (<i>psoralen ultraviolet A</i>) – fotochemoterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów (8-metoksypsoralen lub 5-metoksypsoralen) podawanych w celu uwrażliwienia skóry na działanie promieni ultrafioletowych (UV) 1–2 godziny przed naświetlaniem promieniowaniem UVA (320–400 nm, szczyt naświetlania 365 nm)
PUVA-bath – psoraleny podawane są miejscowo podczas kąpieli
PUVA-topical – psoraleny podawane są bezpośrednio na skórę w postaci preparatów zewnętrznych
Re-PUVA – skojarzone stosowanie retinoidów i UVB 305–325 nm
UVA1 – naświetlania spektrum pasma UVA o zakresie 340–400 nm

Photochemotherapy is a form of treatment by light, combining the use of ultraviolet and special chemical substances acting as photosensitizers (in a photochemical rather than photoallergic process), i.e. substances that heighten skin sensitivity to ultraviolet (mainly UVA). These substances are classified as psoralens. The term PUVA was originated in 1974 by Parrish *et al.* in a publication assessing the results of psoriasis treatment with orally administered 8-methoxypsoralen (8-MOP) and whole-body exposure to long-wave UVA radiation [3, 4] (table 1).

PHOTOTYPE CLASSIFICATION

The Fitzpatrick phototype scale is a clinically useful tool for assessing the response to UV. There are six phototypes (I–VI). The lower the phototype, the higher the individual skin sensitivity to UV and predisposition to burns.

LIGHT TESTS

Light tests involve the assessment of erythematous skin lesions presenting as a result of controlled doses of sunlight or visible sunlight within specific wavelength bands. Light tests may be used on patients as standard procedure preparatory to phototherapy

mieniowanie UVB 311 i UVA 320–400 nm (głównie z psoralenami) [2].

Fotochemoterapia to łączona forma leczenia światłem ultrafioletowym oraz specjalnymi substancjami chemicznymi będącymi fotouczulaczami (w mechanizmie fotochemicznym, a nie fotoalergicznym), czyli substancjami zwiększającymi wrażliwość skóry na ultrafiolet (głównie UVA). Substancje te należą do psoralenów. Termin PUVA został wprowadzony w 1974 roku przez Parrisha i wsp. w pracy oceniającej wyniki leczenia łuszczyca za pomocą podawanego doustnie 8-metoksypsoralenu (8-MOP) i naświetlań całego ciała długimi promieniami UVA [3, 4] (tab. 1).

KLASYFIKACJA FOTOTYPÓW

Fototyp skóry w skali wg Fitzpatricka jest przydatnym klinicznie narzędziem oceniającym reakcję na promieniowanie ultrafioletowe. Wyróżnia się sześć fototypów (I–VI). Im niższy jest fototyp, tym większa indywidualna wrażliwość skóry na promieniowanie UV i predyspozycja do oparzeń.

PRÓBY ŚWIETLNE

Próby świetlne polegają na ocenie zmian rumieniowych powstających na skórze pod wpływem kon-

treatments, in order to determine the initial dose and rule out oversensitivity to any specific wavelength band [5].

MINIMAL ERYTHEMA AND PHOTOTOXICAL DOSES

Minimal erythema dose (MED) – the smallest quantity of radiation energy expressed in J/cm² causing regular skin erythema visible in the exposed site within 24 hours after exposure. This test is applied on dorsal skin or – preferably – on normally clothed places on the body, such as the buttocks, by exposing six skin sites, each sized 1.5 × 1.5 cm to increasing doses of UVB radiation.

Minimal phototoxic dose (MPD) – determines the lowest threshold of UVA radiation combined with a strictly defined dose of photosensitizer (e.g. 0.6 mg/kg 8-MOP by mouth) in order to produce an erythema after 48 hours and pigmentation after 72 hours.

THE USE OF UVB IN DERMATOLOGY

UVB phototherapy

Exposures take place 3–5 times weekly. Protective equipment should be provided for the eyes, scrotum and face if lesions do not present there.

The optimum initial dosage is 80% MED. The dosage can be increased with every single, every second or every third exposure by 15–30% provided that no signs of erythema appear. When erythema is present, the dosage should not be increased and kept at the sub-erythematous level (i.e. such that does not cause erythema).

Narrow-band UVB 311 or 313

Phototherapy by narrow-band UVB (TL-01 or NB-UVB) came into widespread use in the 1980s and it is now the most common method of phototherapy [6].

It has been shown, in concurrence with the literature, that exposure to NB-UVB twice weekly leads to remission of skin lesions within 20 weeks in 63–75% of patients suffering from psoriasis. The initial improvement usually appears within the first 2 weeks, with 15–20 treatments needed to induce the onset of remission. Lasting improvement holds for a period of a year in up to 38% of patients [7]. Based on data drawn from the literature, NB-UVB therapy allows PASI 75 improvements in 62% of sufferers [8]. Research conducted over the course of 38 years has proved that NB-UVB is superior to BB-UVB (broad-band UVB), as the former method produces better therapeutic results and causes psoriatic lesions to subside more rapidly [7].

Depending on the type of skin, the treatment should be dosed initially at 0.2–0.32 J/cm², with in-

tolowanych dawek promieniowania słonecznego lub poszczególnych pasm widma tego promieniowania. Próby świetlne powinny być standardową procedurą wykonywaną u pacjentów przygotowywanych do zabiegów fototerapii w celu określenia początkowej dawki i wykluczenia ewentualnej nadwrażliwości na dany zakres widma słonecznego [5].

MINIMALNA DAWKA RUMENIOWA I FOTOTOKSYCZNA

Minimalna dawka rumieniowa (*minimal erythema dose* – MED) to najmniejsza ilość energii danego promieniowania wyrażona w J/cm², która powoduje wystąpienie na skórze równomiernego rumienia widocznego w całym naświetlonym polu po 24 godzinach. Badanie wykonuje się na skórze pleców lub lepiej na skórze osłoniętej, np. pośladków, naświetlając 6 pól skórnych o wymiarach 1,5 × 1,5 cm wzrastającymi dawkami badanego promieniowania UVB.

Minimalna dawka fototoksyczna (*minimal phototoxic dose* – MPD) określa najmniejszą wartość promieniowania UVA w połączeniu ze ściśle zdefiniowaną dawką środka fotouczulającego (np. 0,6 mg/kg 8-MOP doustnie), która wywołuje po 48 godzinach rumień, a po 72 godzinach przebarwienie.

ZASTOSOWANIE UVB W DERMATOLOGII

Fototerapia UVB

Naświetlania prowadzi się 3–5 razy w tygodniu. W czasie naświetlania obowiązuje ochrona oczu i noszny oraz ochrona twarzy, jeżeli zmiany chorobowe nie dotyczą tej powierzchni.

Dawka początkowa to optymalnie 80% MED. Dawkę można zwiększać o 15–30% przy każdym naświetlaniu lub co drugie albo nawet co trzecie naświetlanie, jeżeli nie wystąpi rumień. Po uzyskaniu rumienia dawki się nie zwiększa i kontynuuje się naświetlanie dawką podrumieniową (czyli największą, która jeszcze nie wywołuje rumienia).

Wąskopasmowe UVB 311 lub 313

Fototerapia wąskopasmowym UVB (TL-01 lub NB-UVB) została wprowadzona do użytku w latach 80. XX wieku. Obecnie jest najczęściej stosowaną metodą światłolecznictwa [6].

Zgodnie z piśmiennictwem stosowanie naświetlań NB-UVB 2 razy w tygodniu powoduje wystąpienie remisji zmian skórnych w czasie 20 tygodni u 63–75% chorych na łuszczycę. Początkowa poprawa następuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, średnio 15–20 zabiegów indukuje remisję, a stan poprawy utrzymuje się przez rok nawet u 38% pacjentów [7]. Według danych z piśmien-

Table 2. Contraindications for UVB therapy

Absolute	Relative
<ul style="list-style-type: none"> • Prior history of arsenic treatment • After exposure to ionizing radiation • Epilepsy • History or concurrent skin cancer • Severe cardiovascular diseases • Diseases associated with UV hypersensitivity (including genetic factors) • Claustrophobia (phototherapy cabins only) • von Zumbusch pustular psoriasis 	<ul style="list-style-type: none"> • Patient age under 8 • Diabetes • Immunological deficiency • Arterial hypertension • Cyclosporine treatment • Other photosensitizing medications, such as certain antibiotics (doxycycline, ciprofloxacin, sulphonamides), NSAIDs (ibuprofen, ketoprofen, celecoxib), diuretics (furosemide, hydrochlorothiazide), statins, itraconazole and others

Tabela 2. Przeciwwskazania do fototerapii UVB

Bezwzględne	Względne
<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie arsenem w wywiadzie • Leczenie promieniami jonizującymi w wywiadzie • Padaczka • Istniejące lub przebyte nowotwory złośliwe skóry • Ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego • Choroby przebiegające z nadwrażliwością na promienie UV (w tym uwarunkowane genetycznie) • Klaustrofobia (dotyczy kabin) • Łuszczycza krostkowa typu von Zumbusch 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek pacjenta poniżej 8. roku życia • Cukrzyca • Niedobory odpornościowe • Nadciśnienie tętnicze • Leczenie cyklosporyną • Zażywanie innych leków fotouwrażliwiających, takich jak niektóre antybiotyki (doksycyklina, ciprofloksacyna, sulfonamidy), niesteroidowe leki przeciwzapalne (ibuprofen, ketoprofen, celekoksyb), diuretyki (furosemid, hydrochlorotiazyd), statyny, itraconazol i inne

crements by 0.03–0.05 J/cm² in every third exposure. Protective equipment should be provided for the eyes and male reproductive organs if these areas are not affected by lesions.

PTD experts are divided on the question of supportive treatment, with some of them maintaining that it is not desirable in the case of psoriasis and mycosis fungoides, as there is no proof that this protects against relapses of the illness. The indications for UVB and UVB-NB therapy have been listed in table 8 [9–11].

Errors in phototherapy

The most common errors occurring in association with phototherapy are:

1. Radiation underdosage per single exposure (usually due to caution and difficult patient attitude). Solution: clarify in the first patient interview that this type of therapy involves a risk of slight erythema so that the patient can be mentally prepared for it rather than feel mistreated. Lower doses applied over longer cycles are not only therapeutically ineffective, but also unnecessarily increase overall exposure dosage, leading to an elevated risk of cancer.

2. Exposure too infrequent, e.g. twice a week – higher frequency of exposure allows lessening dosage and thereby reducing overall dosage and the risk of complications such as skin cancer.

3. Inexperienced doctors ask distributors of phototherapy equipment for specific treatment schedules; no such schedules exist, nor should they be provided or

nictwa terapia NB-UVB pozwala na uzyskanie poprawy rzędu PASI 75 u 62% chorych [8]. W ciągu 38 lat wykazano przewagę NB-UVB nad BB-UVB (*broad-band UVB*), ponieważ stosowanie wąskopasmowego UVB przynosiło lepsze wyniki leczenia i szybsze ustąpienie zmian łuszczycowych [7].

Dawka początkowa w zależności od typu skóry powinna wynosić 0,2–0,32 J/cm², a następnie powinna być zwiększana o 0,03–0,05 J/cm² co trzecie naświetlanie. Obowiązuje ochrona oczu i męskich narządów płciowych oraz twarzy, jeżeli nie trzeba jej naświetlać ze względu na zmiany chorobowe.

Problematyczne jest leczenie podtrzymujące, dlatego grupa ekspertów PTD stoi na stanowisku, że leczenie podtrzymujące łuszczycy i ziarniniaka grzybiastego jest niewskazane, ponieważ nie ma dowodów, aby taka praktyka zapobiegała nawrotom choroby. Wskazania do fototerapii UVB i UVB-NB podano w tabeli 8 [9–11].

Błędy w stosowaniu fototerapii

Poniżej przedstawiono najczęstsze błędy popełniane przez osoby stosujące fototerapię.

1. Stosowanie zbyt niskich pojedynczych dawek promieniowania (zazwyczaj z ostrożności). Rozwiązanie: w czasie pierwszej rozmowy z pacjentem należy poinformować go, że z prowadzeniem tego rodzaju terapii wiąże się występowanie lekkiego rumienia i pacjent po każdym naświetlaniu powinien tego rumienia oczekiwać i nie uważać, że jest to błąd w zastosowanej dawce. Stosowanie dłuższych cykli,

recommended by manufacturers (training provided by doctors experienced in phototherapy is necessary).

4. Some manufacturers provide phototherapy schedules stating that it is absolutely necessary to comply with the indicated doses (time periods). If any doses are stated, they should only be for reference to make clear whether the units to be applied are centimal, decimal or full J/cm² depending on the type of radiation spectrum. Exact dosage and dosage increments should be worked out individually or advice should be sought from mentors with expertise in the field, as each patient is different and reactions may vary depending on UV dosage applied.

There is also a mistaken notion of UVB 311 nm superior effectiveness for all indications. Both UVB-311 nm and PUVA have their advantages, so they should be used jointly. It would be good for each phototherapeutic centre to have the capability to provide both kinds of treatment [12].

PHOTOCHEMOTHERAPY BY PUVA

The mechanism of operation

Inhibition of excessive cell proliferation

Photochemotherapy (PUVA) is a method involving the combined use of psoralen and long-wave UV (UVA), which have a cumulative therapeutic effect [10]. A psoralen molecule embeds itself between complementary chains of two-strand DNA; next, UVA radiation absorbs the photon, leading to the binding of the thymine base, with subsequent photon absorption causing further thymine bindings and the formation of cross-bonds on neighbouring DNA strands. This is how pyrimidine dimers are formed. The presence of DNA-psoralen cross-bonds inhibits DNA replication and stops the cell cycle [13].

Stimulation of proteolytic enzymes

UVA penetrates into the true skin (dermis), stimulating the production of metalloproteinases, mainly that of collagenase 1, resulting in collagen degradation. This mechanism is used mainly in the treatment of morphea [14, 15].

Immunoregulatory mechanisms

PUVA induces T-helper cell apoptosis as a result of singlet oxygen induction [16]. This mechanism is crucial for the treatment of atopic dermatitis (AD) and cutaneous T-cell lymphomas. Moreover, it has been shown that the expression of cytokines related to Th2, such as IL-5, IL-13 and IL-31 is suppressed [17, 18].

ale mniejszych dawek pojedynczych nie daje oczekiwanych wyników terapeutycznych, a jednocześnie zwiększa niepotrzebnie dawkę skumulowaną, która długofalowo wpływa na ryzyko wystąpienia zmian nowotworowych.

2. Zbyt mała częstość naświetlań, np. 2 razy w tygodniu. Częstsze stosowanie naświetlań pozwala na zmniejszenie dawek, a przez to redukcję dawki skumulowanej i ryzyka wystąpienia odległych powikłań w postaci nowotworów skóry.

3. Wymaganie przez placówki medyczne konkretnych planów naświetlań od dystrybutorów urządzeń. Takich planów nie ma i producenci nie powinni ich sugerować ani udostępniać (należy korzystać z literatury medycznej i kursów prowadzonych przez lekarzy doświadczonych w fototerapii).

4. Podawanie przez niektórych producentów planu naświetlań z adnotacją o konieczności bezwzględnego przestrzegania podanych dawek (czasu). Jeżeli podawane są jakieś dawki, to powinny być to tylko dawki kierunkowe, wskazujące, czy stosujemy setne, dziesiętne czy pełne J/cm² – w zależności od rodzaju spektrum promieniowania. Dokładne dawki i ich wzrost należy wypracować samemu lub pozyskać je od ekspertów posiadających duże doświadczenie, gdyż każdy pacjent może inaczej zareagować na daną dawkę UV.

Istnieje również błędne przekonanie o większej skuteczności promieniowania UVB 311 nm we wszystkich wskazaniach. W rzeczywistości są wskazania do stosowania UVB 311 nm, ale są też wskazania do stosowania PUVA i należy korzystać z obu rodzajów promieniowania. Byłoby dobrze, gdyby każdy ośrodek prowadzący fototerapię dysponował obiema metodami [12].

FOTOCHEMOTERAPIA PUVA

Mechanizm działania

Hamowanie nadmiernej proliferacji komórek

Fotochemoterapia (PUVA) jest metodą polegającą na skojarzonym stosowaniu psoralenu i długofalowego promieniowania UV (UVA), których łączne działanie wywołuje efekt leczniczy [10]. Cząsteczka psoralenu wbudowuje się pomiędzy komplementarne łańcuchy dwuniciowego DNA, po czym pod wpływem promieniowania UVA foton ulega absorpcji, następuje związanie zasady tyminowej, a absorpcja kolejnego fotonu powoduje związanie kolejnej zasady tyminowej i powstanie wiązań krzyżowych na sąsiadujących niciach DNA. Tak powstają dimery pirymidynowe. Obecność wiązań krzyżowych DNA-psoralen hamuje replikację DNA i powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego [13].

Immunosuppression/immunomodulation

UVB is less immunosuppressive than PUVA. It has long been known that PUVA and UVB applied in succession lead to a drop in the epidermic Langerhaus count and a deterioration of antigen presentation. This also results in elevated tolerance to contact allergens [19]. Tests have also found elevated levels of secretion of IL-10 which displays immunosuppressive action through the inhibition of IFN- γ and elevated levels of production of α -MSH. This inhibits the production of strongly inflammatory TNF- α cytokines while stimulating IL-10 [20]. UV also has the effect of boosting E2 prostaglandin production, which inhibits antigen presentation and Th1 activation [21]. Lastly, UV stimulates the formation of *cis*-procaine acid which enables immunomodulatory action and serves as a natural sun screen.

Summary

The effects of PUVA include the loss of ability for replication, transcription and translation, inhibition of elevated epidermal mitotic activity, suppression of production of cytokines, reduction of Langerhans cell count and the number of circulating lymphocytes, more frequent exchanges between sister chromatids and genetic mutations [13].

PHOTOCHEMOTHERAPY – EQUIPMENT AND APPARATUS

To ensure safety and comfort for both patients and personnel, phototherapy units (cabins) intended for commercial use should strictly comply with the following requirements:

1) a minimum of 26–28 illuminators – configured to emit UVA or UVB 311 nm radiation or UVA/UVB-311 nm combination illuminators whose number ensures adequate radiation intensity (density) to reduce exposure times to levels acceptable to patients;

2) dosimetry, meaning continuous measurement of radiation intensity (density) affecting the patient during exposure, in order to ensure operation independent of the unit's wear and tear, and provide dosage each time precisely as per doctor's recommendations. Wall-mounted units are now also equipped with dosimetry systems;

3) capability to apply doses in J/cm². Only doses stated in J/cm² allow exchanging precise dosage information between doctors; stating doses in minutes or seconds is device-specific and cannot be reliably used with different devices without the risk of burning the patient; time is a secondary factor and dependent on radiation intensity determined by the number and quality of illuminators operating within a given spectrum;

Stymulacja enzymów proteolitycznych

UVA przenika do skóry właściwej, gdzie powoduje wzrost produkcji metaloproteinaz, głównie kolagenazy 1, co prowadzi do degradacji kolagenu. Ten mechanizm wykorzystuje się głównie w leczeniu *morphea* [14, 15].

Mechanizmy immunoregulujące

PUVA indukuje apoptozę komórek T-helper, co jest pierwotnie spowodowane wyindukowaniem tlenu singletowego [16]. Ten mechanizm jest istotny w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) i skórnych chłoniaków T komórkowych. Wykazano ponadto, że ekspresja cytokin związanych z Th2, takich jak IL-5, IL-13 i IL-31, ulega supresji [17, 18].

Immunosupresja/immunomodulacja

UVB w mniejszym stopniu niż PUVA działa immunosupresyjne. Już dawno zaobserwowano, że pod wpływem PUVA, a następnie pod wpływem UVB dochodzi do redukcji liczby komórek Langerhansa w naskórku i pogorszenia funkcji prezentacji antygeny. Skutkuje to zwiększeniem tolerancji na alergeny kontaktowe [19]. Stwierdzono ponadto wzrost wydzielania IL-10, która działa immunosupresyjnie przez hamowanie wytwarzania IFN- γ , wzrost wydzielania α -MSH, który hamuje produkcję silnie prozapalnych cytokin TNF- α i stymuluje IL-10 [20]. Pod wpływem UV następuje wzrost produkcji prostaglandyny E2, co hamuje prezentację antygenów i aktywację Th1 [21]. Ponadto UV stymuluje powstawanie kwasu *cis*-prokainowego, który działa immunomodulująco i stanowi naturalną osłonę przeciwsłoneczną.

Podsumowanie

Pod wpływem PUVA następują: utrata zdolności do replikacji, transkrypcji i translacji, zahamowanie zwiększonej aktywności mitotycznej naskórka, supresja produkcji cytokin, zmniejszenie liczby komórek Langerhansa i krążących limfocytów Th, zwiększenie częstości wymiany pomiędzy siostrzanymi chromatydami oraz mutacje genowe [13].

FOTOCHEMOTERAPIA – WYPOSAŻENIE I APARATURA

Profesjonalne urządzenia do fototerapii, aby zapewnić bezpieczeństwo i komfort zarówno pacjentom, jak i personelowi, powinny spełniać następujące wymogi:

1) kabiny powinny posiadać co najmniej 26–28 promienników – w konfiguracji mono UVA lub UVB 311 nm oraz kombi promienniki UVA i UVB 311 nm w liczbie zapewniającej odpowiednie natężenie (gę-

Table 3. Contraindications for photochemotherapy

Absolute	Relative
<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy and breastfeeding • History of arsenic treatment • Prior exposure to ionizing radiation • Epilepsy • History or concurrent skin cancer • Severe cardiovascular diseases • Severe hepatic or renal insufficiency • Cataract • Diseases associated with UV hypersensitivity • Claustrophobia (in cabins only) • Pustular psoriasis, von Zumbusch type 	<ul style="list-style-type: none"> • Patient age under 12 • Diabetes • Immunological deficiency • Arterial hypertension • Cyclosporine treatment • Other photosensitizing medications, such as certain antibiotics (doxycycline, ciprofloxacin, sulphonamides), NSAIDs (ibuprofen, ketoprofen, celecoxib), diuretics (furosemide, hydrochlorothiazide), statins, itraconazole and many others

Tabela 3. Przeciwwskazania do fotochemoterapii

Bezwzględne	Względne
<ul style="list-style-type: none"> • Cięża i karmienie piersią • Leczenie arsenem w wywiadzie • Leczenie promieniami jonizującymi w wywiadzie • Padaczka • Istniejące lub przebyte nowotwory złośliwe skóry • Ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego • Ciężka niewydolność wątroby i nerek • Zaćma • Choroby przebiegające z nadwrażliwością na promienie UV, w tym uwarunkowane genetycznie • Klaustrofobia (w kabinach) • Łuszczyca krostkowa typu von Zumbusch 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek pacjenta poniżej 12. roku życia • Cukrzyca • Niedobory odpornościowe • Nadciśnienie tętnicze • Leczenie cyklosporyną • Zazywanie innych leków fotouwrażliwiających, takich jak niektóre antybiotyki (doksycyklina, ciprofloksacyna, sulfonamidy), niesteroidowe leki przeciwzapalne (ibuprofen, ketoprofen, celekoksyb), diuretyki (furosemid, hydrochlorotiazyd), statyny, itraconazol i inne

4) equipped with an UV-filter sight glass to review the interior of the cabin and check up on the patient. The patient also feels safe and shows no claustrophobic behaviour, knowing that he/she can look outside the cabin.

Indications, rare indications, indications for allergic diseases and cancer (cutaneous lymphoma) have been listed in table 8 [9–11].

Ingestion and excretion of psoralens

Psoralens are soluble in fats. Only 8-methoxy-psoralen (8-MOP) in liquid form in soft gelatine capsules is now available in Poland. Ninety-five percent of orally administered psoralens are absorbed in the digestive tract. Maximum concentration in the serum is achieved within 1–3 hours after administration. Psoralens are metabolized in the liver's endoplasmic reticulum through oxidation, carboxylation, hydrolysis and glucuronidation. Ninety percent is excreted by urine within 12 hours and the remaining 4–10% with gall [22].

Dosage of orally administered psoralens and determination of UVA doses

8-MOP is administered orally at 0.6–0.8 mg/kg of body weight once an hour prior to exposure. The best way to facilitate the choice of appropriate dosage are

stość) promieniowania, aby czasy naświetlań były akceptowalne dla pacjentów;

2) być wyposażone w dozymetrię, tj. ciągły pomiar natężenia (gęstości) promieniowania w czasie naświetlania pacjenta, aby niezależnie się od oceny zużycia promienników i zapewnić każdorazowo wyemitowanie dokładnie takiej dawki, jaką zalecił lekarz. Obecnie tzw. ścianki są również wyposażane w takie systemy dozymetrii;

3) zapewniać podawanie dawek w J/cm² – tylko dawki wyrażone w tych jednostkach umożliwiają przekazywanie informacji między lekarzami; podawanie dawek w minutach lub sekundach jest ściśle związane z danym urządzeniem i w przypadku ich przeniesienia na inne urządzenie można dojść np. do oparzenia pacjenta; czas jest rzeczą wtórną i zależy od natężenia promieniowania, a to jest zależne od liczby i jakości promienników danego spektrum;

4) być wyposażone w okienko z filtrem UV do zaglądania do wnętrza kabiny i monitorowania stanu pacjenta. Pacjent mający świadomość, że może spojrzeć na zewnątrz kabiny, czuje się pewniej i nie ma zaburzeń klaustrofobicznych.

Wskazania, rzadkie wskazania, wskazania w chorobach alergicznych i w nowotworach (chłoniakach) skóry przedstawiono w tabeli 8 [9–11].

erythema and phototoxic tests. When this is not possible, we can use skin phototype as a reference.

Dosage of UVA in general photochemotherapy (oral PUVA)

The initial dosage starts from 0.5–2 J/cm², as appropriate for a given phototype, followed by increments of 0.2–1 J/cm² every third exposure depending on the initial dosage. If MPD assessment is possible, exposure should start with 50–80% MPD and increase in dosage by 15–30% every second or third exposure. Exposures should take place 3–4 times weekly (Monday–Wednesday–Friday or Monday–Tuesday–Thursday–Friday).

Dosage of UVA in local photochemotherapy (local PUVA)

Skin lesions should be treated with a solution of 0.1–0.15% 8-MOP for a duration of around 30 minutes, followed by exposure at 0.25 J/cm² UVA. Psoralen cream with identical concentration can be used.

PUVA bath

The patient should take a bath in a solution of 0.1 g/l for a duration of 20 minutes 36–38°C, followed by exposure to UVA radiation as per phototype and diagnosis [9, 23].

GENERAL RECOMMENDATIONS

Treatment should be shortened as much as possible to reduce the overall dosage of UVA through the use of combined therapy (steroids, dithranol locally or retinoids generally). Eye protection should be worn during PUVA treatments and when exposed to psoralens. This is applicable to patients after PUVA baths.

SPECIAL INDICATIONS

Protection should be used for male reproductive organs and as far as possible facial skin. In the case of chronic diseases, such as psoriasis, therapy should be applied alternately (e.g. RePUVA, PUVA alternating with methotrexate). The therapeutic methods should be individually selected to every patient.

Photochemotherapy for mycosis fungoides and Sezary disease

Due to extreme photosensitivity of the focal sites of pre-mycotic conditions and mycosis fungoides and infiltrated skin in a pre-clinical state, dosage of UVA should follow the recommendations for skin phototype 1. Radiation dosage should be increased slowly and cautiously. PUVA is a treatment method of choice in the early stages of mycosis fungoides.

Wchłanianie i wydalanie psoralenów

Psoraleny są rozpuszczalne w tłuszczach. Od kilku lat w Polsce dostępny jest tylko 8-metoksy-psoralen (8-MOP) w postaci płynnej w miękkich kapsułkach żelatynowych. W przewodzie pokarmowym wchłania się 95% przyjętych doustnie psoralenów. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga się 1–3 godzin po przyjęciu leku. Metabolizm odbywa się w siateczce śródplazmatycznej wątroby na drodze oksydacji, karboksylacji, hydrolizy i glukuronizacji. W ciągu 12 godzin 90% wydalą się z moczem, a 4–10% z żółcią [22].

Dawkowanie psoralenów doustnych i ustalanie dawki UVA

8-MOP podawany jest doustnie w dawce 0,6–0,8 mg/kg m.c. 1 godzinę przed naświetlaniem. Najlepszą metodą ułatwiającą wybór odpowiedniej dawki są próby rumieniowe i fototoksyczne. Gdy nie można ich wykonać, należy sugerować się fototypem skóry.

Dawkowanie UVA w fotochemoterapii ogólnej (oral PUVA)

W zależności od fototypu rozpoczyna się od dawki 0,5–2 J/cm², następnie co trzecie naświetlanie zwiększa się dawkę o 0,2–1 J/cm², w zależności od dawki inicjującej. Jeżeli można oznaczyć MPD, to zaczyna się naświetlanie od 50–80% MPD, dawkę zwiększa się o 15–30% co drugie, trzecie naświetlanie. Naświetlania prowadzi się 3–4 razy w tygodniu (poniedziałek–środa–piątek lub poniedziałek–wtorek–czwartek–piątek).

Dawkowanie UVA w fotochemoterapii miejscowej (local PUVA)

Na zmiany skórne aplikuje się 0,1–0,15% roztwór 8-MOP na około 30 minut, a następnie naświetla się dawką 0,25 J/cm² UVA. Można stosować krem z psoralenami o tym samym stężeniu.

Balneo-PUVA (PUVA bath)

Pacjent kąpie się w roztworze psoralenów o stężeniu 0,1 g/l przez 20 minut w temperaturze 36–38°C, a następnie naświetla się w kabinie promieniami UVA zgodnie z fototypem i rozpoznaniem [9, 23].

ZALECENIA OGÓLNE

Należy maksymalnie skracać leczenie w celu ograniczenia łącznej dawki UVA poprzez stosowanie terapii skojarzonej (glikokortykosteroidy, cygnolina stosowana miejscowo lub retinoidy ogólnie). Konieczna jest ochrona narządu wzroku podczas zabiegów PUVA, a także

Table 4. Adverse effects of photochemotherapy [25–28]

Frequent	Rare
<ul style="list-style-type: none"> • Nausea, vomiting, diarrhoea • Abdominal pain • Headache and vertigo • Fatigue • Oedema • Itch • Tachycardia • Koebner phenomenon 	<ul style="list-style-type: none"> • Blisters, pemphigoid • Hypertrichosis • Neuralgia • Diffuse granuloma annulare • Nail lesions (photo-onycholysis, melanonychia) • Temporary increase in aminotransferase activity • Trombocytopenia • Impaired intestinal calcium absorption • UV-induced onset of lupus erythematosus with antinuclear antibodies

Tabela 4. Objawy niepożądane fotochemoterapii [25–28]

Najczęstsze	Rzadkie
<ul style="list-style-type: none"> • Nudności, wymioty, biegunka • Bóle brzucha • Bóle i zawroty głowy • Uczucie zmęczenia • Obrzęki • Świąd skóry • Tachykardia • Objaw Koebnera 	<ul style="list-style-type: none"> • Pęcherze, pemfigoid • Nadmierne owłosienie • Neuralgia • Wysiew ziarniniaka obrączkowatego • Zmiany paznokciowe (fotoonycholiza, melanonychia) • Przejściowy wzrost aktywności transaminaz • Trombocytopenia • Zaburzenia wchłaniania wapnia • Prowokacja zmian skórnych typu tocznia rumieniowatego z obecnością przeciwciał przeciwijądrowych

Table 5. Potential long-term consequences of long-lasting photochemotherapy [29]

Ocular abnormalities (cataract)
Skin photodamage
Photoaging
Immunological abnormalities
Cancerogenesis

Tabela 5. Potencjalne odległe następstwa przewlekłej fotochemoterapii

Uszkodzenie narządu wzroku (zaćma)
Przewlekłe świetlne uszkodzenie skóry
Postoneczne starzenie skóry – <i>photoaging</i>
Zaburzenia immunologiczne
Kancerogeneza

Treatment should be continued until histological remission. Supporting treatment is a question of debate. Survival period is 5 years and comparable with RTG therapy and local nitrogranulogene [17, 24].

ADVERSE EFFECTS

Adverse effects have been listed in Tables 4 and 5 and organized according to frequency of occurrence [25–29].

THE USE OF UVA1 IN DERMATOLOGY

The use of long-wave 340–400 nm ultraviolet – UVA1 represents a relatively new form of phototherapy. Lamps emitting UVA1 radiation were designed in the 1980s. This marked the beginning of research on the biological effect of UVA1 radiation on animal and human skin, resulting in the first attempts to apply this form of phototherapy in

w dniu zażycia psoralenów, dotyczy to także pacjentów po kąpielach PUVA.

ZALECENIA SZCZEGÓLNE

Obowiązuje ochrona narządów płciowych u mężczyzn oraz skóry twarzy, jeśli jest to możliwe. W przypadku chorób przewlekłych, takich jak łuszczyca, należy stosować terapię naprzemienną (np. RePUVA, PUVA na zmianę z metotreksatem). Właściwy dobór metody dla każdego pacjenta jest niezmiernie ważny dla osiągnięcia pożądanego wyniku w odpowiednim czasie.

Fotochemoterapia w ziarniniaku grzybiastym i zespole Sezary'ego

Ze względu na wybitną fotowrażliwość ognisk stanów premykotycznych i ziarniniaka grzybiastego oraz skóry z naciekami w stanie przedklinicznym dawkowanie UVA powinno być zalecane jak w fototypie I skóry. Dawki promieniowania należy zwiększyć

the diagnostics and treatment of skin diseases. Initially, it proved to be helpful in diagnostics, e.g. in provoking skin lesions in polymorphous light eruptions. No satisfactory results were achieved in the treatment of vitiligo and acne. More publications did not appear until after 1992 when Krutmann *et al.* reported very good results in the treatment of AD with the use of high doses of UVA1 [30]. Two types of sources of UVA1 light are available at present: fluorescent lamps generating low and medium doses of UVA1, which are small, portable, cheap and more readily available as well as high-pressure metal haloid lamps delivering higher doses but more expensive and requiring adaptations of space and the installation of cooling systems [31].

Principle of operation

UVA1 radiation penetrates deeper into the true skin, reaching the reticular layer, and is characterized by immunomodulatory properties. This method's success in the treatment of AD and mycosis fungoides is probably attributable to the ability to induce the T lymphocyte apoptosis [17, 18, 32]. It also reduces Langerhans cell count as well as the number of mastocytes and basophils and pro-inflammatory cytokines post-exposure in patients suffering from atopic dermatitis or mycosis fungoides. Recently published research confirms that UVA1 phototherapy both *in vitro* and *in vivo* may inhibit calcineurin; by oxidation of Met and Cys moieties, it causes conformation changes in the protein, acting in much the same way as cyclosporine or tacrolimus [33]. Cancerous T lymphocytes of mycosis fungoides, rich in caspases, seem to be especially sensitive to UVA1. On the other hand, UVA1 phototherapy is a method acting upon various stages of the disease process in morphea [24, 34]. It has an inhibitory effect on the inflammation process by preventing the progress of the disease but also causes fibrosis that comes as its consequence. The proposed mechanism of operation is multi-directional, including immunomodulatory action thanks to the capability for apoptosis induction in T and B lymphocytes (including the so-called pre-programmed cell death, mediated by superoxide radical, a unique instance of early apoptosis that does not present following exposure to PUVA), its impact on the production of pro-inflammatory cytokines as well as the ability to induce fibroblasts to produce collagenase. This enzyme has been shown to be more expressive in sclerotic sites, correlating with a clinical improvement. UVA1 radiation may also impact on endothelial cells to promote neovascularization [35].

Indications

Considering the above mechanism of operation, any potential indications for treatment by

ścić ostrożnie i wolno. PUVA jest metodą z wyboru we wczesnych stadiach ziarniniaka grzybiastego. Leczenie powinno się prowadzić do uzyskania remisji histologicznej. Leczenie podtrzymujące jest dyskusyjne. Pięcioletnie przeżycie jest porównywalne z uzyskiwanym w wyniku terapii promieniami rentgenowskimi i miejscowym nitrogranulogenem [17, 24].

OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Działania niepożądane podsumowano w tabelach 4 i 5 oraz uszeregowano według częstości występowania [25–29].

ZASTOSOWANIE UVA1 W DERMATOLOGII

Zastosowanie długofalowego ultrafioletu w zakresie 340–400 nm – UVA1 jest stosunkowo nową formą fototerapii. Lampy emitujące promieniowanie UVA1 zostały skonstruowane już w latach 80. ubiegłego wieku. Rozpoczęto wówczas badania nad efektem biologicznym promieniowania UVA1 na skórę zwierząt doświadczalnych i ludzką, a następnie podjęto pierwsze próby zastosowania tego rodzaju fototerapii w diagnostyce i leczeniu chorób skóry. Początkowo okazało się ono pomocne w diagnostyce, między innymi w prowokacji zmian skórnych w wielopostaciowych osutkach świetlnych. Nie uzyskano natomiast zadowalających wyników w leczeniu bielactwa i trądziku. Więcej prac ukazało się dopiero po 1992 roku, gdy Krutmann i wsp. opublikowali bardzo dobre wyniki leczenia AZS z zastosowaniem wysokich dawek UVA1 [30]. Obecnie dostępne są dwa rodzaje źródeł UVA1: lampy fluorescencyjne generujące niskie i średnie dawki UVA1, małe i przenośne, tańsze i łatwiej dostępne oraz wysokociśnieniowe lampy metalowo-haloidowe, umożliwiające osiągnięcie dawek wysokich, jednak droższe oraz wymagające dostosowania pomieszczenia i instalacji systemów chłodzenia [31].

Mechanizm działania

Promieniowanie UVA1 przenika głęboko w obręb skóry właściwej, osiągając warstwę siateczkową, i charakteryzuje się właściwościami immunomodulującymi. Zdolność do indukcji apoptozy limfocytów T prawdopodobnie odpowiada za skuteczność tej metody w leczeniu AZS i ziarniniaka grzybiastego [17, 18, 32]. Po naświetlaniu u chorych na AZS i mastocytozę skórną zmniejsza się liczba komórek Langerhansa, komórek tucznych i bazofilów oraz licznych cytokin prozapalnych. Ostatnio ukazały się również badania potwierdzające zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, że fototerapia UVA1 może hamować kalcyneurynę – na drodze oksydacji reszt Met i Cys powoduje zmiany konformacyjne tego białka, dzia-

Table 6. Doses and treatment patterns for UVA1 [3, 16]

Dose	Small [J/cm ²]	Medium [J/cm ²]	Large [J/cm ²]
Single	20–40 (10–20)	40–80 (20–70)	80–120 (70–130)
Total	< 300	300–975	> 975

UVA1 radiation can be classified, according to Krutmann, into four basic categories of diseases, including:

- 1) skin diseases dependent on T lymphocytes, inflammation diseases, including AD, mycosis fungoides and granuloma annulare;
- 2) skin diseases mediated by mastocytes, urticaria pigmentosa;
- 3) diseases accompanied by sclerosis, limited sclerosis, lichen sclerosus, chronic sclerodermoid graft versus host disease (cGvHD), scleromyxedema, scleroedema and other rare conditions, e.g. POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes) or NFD (nephrogenic fibrosing dermopathy).
- 4) phototherapy for HIV-positive patients as the safest method without impact on the virus replication level [11] (table 6).

Despite numerous research articles concerning UVA1 effectiveness in the treatment of various skin diseases, the majority of these reports are mainly open-ended research projects and study cases [36, 37]. Publications comparing the effects of UVA1 treatment with other standard or placebo-controlled methods are few. The length of treatment or doses are not clearly established, either. The norm is to use 20–30–40 exposures per treatment cycle, 2–5 times weekly.

Safety

Despite plentiful research, the mechanism of operation of UVA1 has not been clearly understood. The molecule absorbing the radiation, the so-called chromophore, remains unknown. In the case of UVB, the absorbent molecule is DNA. The impact of UVA on DNA is probably indirect in that it generates oxygen free radicals [38]. However, latest research has shown that DNA strands also undergo mutation under the influence of UVA1 radiation (emitted experimentally by a laser source). This includes mainly 8-hydroxy 2-deoxyguanosine (8OHdG) with unprov-

Table 7. Examples of possible combined treatments with phototherapy

Glucocorticosteroids + UVB/PUVA
Dithranol + UVB/PUVA
Systemic retinoids + UVB/PUVA (Re-UVB, Re-PUVA)

Tabela 6. Stosowane dawki i schematy leczenia UVA1 [3, 16]

Dawka	Mała [J/cm ²]	Średnia [J/cm ²]	Duża [J/cm ²]
Pojedyncza	20–40 (10–20)	40–80 (20–70)	80–120 (70–130)
Sumaryczna	< 300	300–975	> 975

łając podobnie jak cyklosporyna lub takrolimus [33]. Nowotworowe limfocyty T ziarniniaka grzybiastego, bogate w kaspazy, wydają się szczególnie wrażliwe na UVA1. Fototerapia UVA1 oddziałuje również na różne etapy procesu chorobowego w *morphea* [24, 34]. Hamuje proces zapalny, zapobiegając postępowi choroby, a także wpływa na włóknienie, które jest jego efektem. Proponowany mechanizm działania jest wielokierunkowy. Obejmuje immunomodulację wynikającą ze zdolności do indukcji apoptozy w dwóch mechanizmach – w obrębie limfocytów T i B (w tym unikalne zjawisko wczesnej apoptozy niewystępujące po naświetlaniach PUVA, tzw. pre-PCD (*pre-programmed cell death*), mediowane przez anionorodnik ponadtlenkowy), wpływ na produkcję cytokin prozapalnych, a także zdolność do indukowania produkcji kolagenazy przez fibroblasty. W ogniskach twardzinowych wykazano zwiększoną ekspresję tego enzymu, co korelowało z poprawą kliniczną. Promieniowanie UVA1 może również oddziaływać na komórki śródbłonna, promując neowaskularyzację [35].

Wskazania

W związku z powyższym mechanizmem działania potencjalne wskazania do leczenia promieniowaniem UVA1 obejmują wg Krutmanna i wsp. cztery podstawowe kategorie schorzeń:

- 1) choroby skóry zależne od limfocytów T, choroby o podłożu zapalnym, w tym AZS, ziarniniak grzybiasty, ziarniniak obrączkowy;
- 2) choroby skóry mediowane przez mastocyty – pokrzywka barwnikowa;
- 3) choroby przebiegające ze stwardnieniami skóry: twardzina ograniczona, liszaj twardzinowy, twardzinopodobna postać przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*chronic sclerodermoid graft versus host disease* – cGvHD), *scleromyxedema*, *scleroedema*, zespół POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes*) lub nerkopochodna dermopatia włókniejaca (*nephrogenic fibrosing dermopathy*);

Tabela 7. Przykładowe możliwości leczenia skojarzonego z fototerapią

Glikokortykosteroidy + UVB/PUVA
Cygnolina + UVB/PUVA
Retinoidy ogólnie + UVB/PUVA (Re-UVB, Re-PUVA)

en genotoxic properties and CPDs – cyclopurymidine dimers with C->T transition. However, it is emphasized throughout that the skin used for these experiments was grown artificially or extracted from mice and thus much thinner than human skin. Additionally, a single designation does not take into account restorative mechanisms such as apoptosis and others, e.g. induction of anti-inflammatory heme-1 (HO-1) oxygenase [39]. However, further research into the matter is necessary. The literature has hitherto provided three retrospective studies involving 423 patients who underwent from 4 to 116 treatments and did not suffer from any remote side-effects of UVA1 therapy, such as skin cancer [36, 37]. The literature describes two cases of Merkel cell cancer from patients exposed to UVA1, but they were subjected to prior photochemotherapy by PUVA and immunosuppressive medication [40]. It is now recommended, just as with PUVA, to administer no more than 200 treatments, complete a maximum of 2 cycles of treatment and provide the treatment to adults only [11].

Summary

UVA1 phototherapy is nowadays used to supplement standard methods of phototherapy, such as UVB and PUVA, and may be seen as an alternative in the case of some diseases. The chief and most promising indication for its use seems to be limited sclerosis and some sclerotic diseases. It is a supporting method in the treatment of AD in adults, particularly at times of aggravation of the disease. The method may be combined with external medicines, i.e. glucocorticosteroids or emollients. However, joint use should be avoided with tacrolimus or pimecrolimus or generally administered cyclosporine A. Average doses of UVA1 seem to be effective and free from side effects calling for the use of psoralens as in standard PUVA therapy. Also, the risk of phototoxicity is considerably lower. The downsides include high cost of equipment and availability limited to specialist centres possessing adequate machinery.

Combination of phototherapy and photochemotherapy is not recommended with: topically applied calcineurin inhibitors (with the exception of vitiligo) and generally applied methotrexate and immunosuppressive biological medications.

It is prohibited to combine phototherapy and photochemotherapy with cyclosporine and azathioprine.

PHOTOTHERAPY IN CHILDREN

Phototherapy is a safe and effective treatment method for paediatric patients. It is used especially with children affected with psoriasis, AD, vitiligo and

4) fototerapia u pacjentów HIV-dodatnich jako metoda najbezpieczniejsza, niewpływająca na poziom replikacji wirusa [11] (tab. 6).

Pomimo dużej liczby prac na temat skuteczności UVA1 w leczeniu różnych schorzeń skóry większość doniesień stanowią badania otwarte i opisy przypadków [36, 37]. Nadal niewiele jest publikacji porównujących efekty leczenia UVA1 z efektami innych standardowych metod czy badań kontrolowanych placebo. Nie ustalono również dokładnie protokołów długości leczenia i wysokości dawek. Zazwyczaj stosuje się 20–40 naświetlań w cyklu leczenia, 2–5 razy w tygodniu.

Bezpieczeństwo

Mimo dość licznych badań mechanizm działania promieniowania UVA1 nie został do końca poznany. Nieznana jest cząsteczka pochłaniająca promieniowanie, tzw. chromofor. W przypadku UVB cząsteczką bezpośrednio absorbującą jest DNA. Wpływ UVA na DNA jest prawdopodobnie pośredni, poprzez generowanie tzw. wolnych rodników tlenowych [38]. Ostatnie badania wykazują jednak, że pod wpływem promieniowania UVA1 (eksperymentalnie emitowanego ze źródła laserowego) również dochodzi do powstania mutacji w obrębie nici DNA. Są to głównie: 8-hydroksy 2-deoksyguanozyna (8OHdG) o nieudowodnionych właściwościach genotoksycznych oraz dimery cyklopurymidynowe (*cyclopurymidine dimers* – CPDs) o typie tranzykcji C->T. W dyskusji podkreśla się jednak, że w tych badaniach modelem jest hodowla skóry lub skóra myszy, znacznie cieńsza od ludzkiej. Dodatkowo pojedyncze oznaczenie nie uwzględnia udziału mechanizmów naprawczych, takich jak apoptoza, czy innych, np. indukcji oksygenazy hemu 1 (HO-1) o właściwościach przeciwzapalnych [39]. Niezbędne są dalsze badania w tym zakresie. Dotychczas w piśmiennictwie ukazały się trzy badania retrospektywne obejmujące 423 pacjentów, którzy przeszli 4–116 zabiegów. Nie stwierdzono odległych objawów niepożądanych fototerapii UVA1, takich jak nowotwory skóry [36, 37]. W literaturze opisano dwa przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów naświetlanych między innymi UVA1, jednak były to osoby wcześniej leczone fotochemoterapią PUVA i lekami immunosupresyjnymi [40]. Obecnie zaleca się, podobnie jak w przypadku PUVA, nieprzekraczanie 200 zabiegów, prowadzenie maksymalnie 2 cykli leczenia w roku oraz przestrzeganie zaleceń leczenia tylko osób dorosłych [11].

Podsumowanie

Obecnie naświetlanie UVA1 stanowi uzupełnienie standardowych metod fototerapii, takich jak UVB czy PUVA, i może być uznane za metodę alternatywną w niektórych jednostkach chorobowych. Głównymi wskazaniami do jego zastosowania, a także najbardziej obiecującymi, wydają się obecnie twardzina ograniczo-

localized alopecia [7, 41]. According to data from the literature, UVB – NB-UVB is especially recommended for children [41, 42]. A good response to NB-UVB has been shown by 77 children aged 4 to 16 treated for psoriasis, subjected to 17.5 exposures on average [42]. The initial dosage is determined on the basis of skin phototype, i.e. I, II – 0.03 J/cm², III, IV – 0.05 J/cm², with the subsequent dose increased by 10% in the next exposure [43]. Exposure to PUVA is a very rare method of treatment of paediatric patients due to proven elevated risk of carcinoma and its uncertain effect on eyesight. In special cases, it is acceptable to use PUVA therapy with preferably topic application of psoralens due to its shorter photosensitizing effect and a lesser number of side effects for the digestive system [41–43]. In Poland, oral preparations of psoralens are administered from 12 years of age, this being the age limit below which PUVA therapy cannot be used on children. In special cases, such as when preparing an vitiligo sufferer for a graft (6–8 weeks), orally administered PUVA is more effective than NB UVB [44, 45]. While the age of 12 is now the limit to the application of PUVA therapy, it can be considered on younger in special cases where its benefits outweigh risks [46]. However, as there are no randomized studies on the long-term safety of phototherapy on children, caution should be exercised and patients should be monitored [41, 45]. The age limit for phototherapy is oftentimes set individually depending on the child's ability to remain still, degree of lesions and response to earlier methods of treatment [41].

However, there are no clear-cut guidelines to determine UV dosage for this age group. Some authors think the determination of the initial dosage for children should be made on the basis on the skin phototype, as the MED procedure may be difficult to execute than in the case of adults.

PREGNANCY AND PHOTOTHERAPY

Pregnancy is not a contraindication for the use of exposures to broadband or narrow-band UVB. NB-UVB and BB-UVB therapies are considered effective and safe. The second method of choice used on pregnant women suffering from plaque psoriasis when localized treatment proves to be insufficient is UVB therapy (BB-UVB if NB-UVB is unavailable) [47, 48]. Therapy by narrow-band UVB should be considered as a first option for pregnant women suffering from a severe form of plaque psoriasis when general treatment is necessary [47] (table 8).

SUMMARY

Phototherapy/photochemotherapy is a recognized and useful treatment method for numerous skin dis-

na i niektóre choroby twardzinopodobne. W leczeniu AZS jest to metoda wspomagająca u pacjentów dorosłych, zwłaszcza w okresie zaostrzeń choroby. Może być łączona z lekami stosowanymi zewnętrznie, takimi jak glikokortykosteroidy, a także z emolientami. Powinno się jednak unikać połączenia z takrolimusem i pimekrolimusem, a także ogólnie stosowaną cyklosporyną A. Średnie dawki UVA1 są skuteczne i dobrze tolerowane. Należy zaznaczyć, że metoda UVA1 jest pozbawiona objawów niepożądanych związanych np. z koniecznością zastosowania psoralenów jak w standardowej PUVA-terapii. Również ryzyko wystąpienia odczynów fototoksycznych jest znacznie niższe. Wadą jest wysoki koszt aparatury i dostępność tylko w specjalistycznych ośrodkach posiadających odpowiedni sprzęt.

Nie zaleca się łączenia fototerapii i fotochemoterapii z inhibitorami kalcyneuryny stosowanymi miejscowo (z wyjątkiem bielactwa), metotreksatem stosowanym ogólnie i immunosupresyjnymi lekami biologicznymi.

Bezwzględnie przeciwwskazane jest stosowanie fototerapii i fotochemoterapii razem z cyklosporyną i azatiopryną.

FOTOTERAPIA U DZIECI

Fototerapia jest skuteczną i bezpieczną formą leczenia w populacji pediatrycznej. Najczęściej stosowana jest u dzieci chorych na łuszczycę, AZS, bielactwo i łysienie plackowate [7, 41]. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa u dzieci rekomenduje się przede wszystkim UVB – NB-UVB [41, 42]. Dobrą tolerancję metody NB-UVB wykazano u 77 dzieci w wieku od 4 do 16 lat leczonych z powodu łuszczycy po średnio 17,5 naświetlaniu [42]. Początkową dawkę ustala się w zależności od fototypu skóry, tj. I, II – 0,03 J/cm², III, IV – 0,05 J/cm², a kolejną zwiększa się o 10% podczas następnego naświetlania [43]. Naświetlania PUVA są bardzo rzadko stosowaną metodą u dzieci ze względu na zwiększone ryzyko nowotworzenia oraz brak pewności co do pełnej i prawidłowej ochrony wzroku. W szczególnych przypadkach dopuszczalne jest stosowanie PUVA-terapii, preferuje się jednak miejscową aplikację psoralenów ze względu na krótszy efekt fotouczulający i możliwość uniknięcia objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego [41–43]. W Polsce preparaty doustne psoralenów są zarejestrowane od 12. roku życia; jest to granica wieku, poniżej której nie powinno się stosować PUVA-terapii u dzieci. W szczególnych przypadkach, takich jak przygotowanie do przeszczepu w bielactwie (6–8 tygodni), lepsze wyniki od NB-UVB daje doustna PUVA [44, 45]. Mimo że obecnie wiek 12 lat jest granicą stosowania PUVA-terapii, to w niektórych przypadkach ze względu na współczynnik ryzyko/korzyść można ją rozważyć u młodszych dzieci [46]. Z uwagi na brak randomizowanych analiz dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa foto-

Table 8. General recommendations for preferred types of phototherapy in various diseases

UVB		PUVA	UVA1
<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis vulgaris • Psoriasis of hands and feet • Psoriasis inveterata • Psoriatic arthritis • Psoriatic erythroderma (very small doses as for phototype I and in MF) • Atopic dermatitis • Pruritus • Prurigo nodularis • Lichen planus • Eczema microbicum and contact dermatitis • Seborrheic dermatitis • Pityriasis lichenoides • Parapsoriasis en plaque • Lymphomatoid papulosis • Vitiligo • Polymorphous light eruptions • Pityriasis rubra pilaris 	Common indications for photochemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis vulgaris (guttate and plaque psoriasis) • Psoriasis of hands and feet • Psoriasis inveterata • Psoriatic arthritis • Pityriasis lichenoides chronica • Lichen planus • Vitiligo • Alopecia areata • Graft versus host disease • Generalized granuloma annulare • Morphea • Urticaria pigmentosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Morphea • Atopic dermatitis • Urticaria pigmentosa • Eczema microbicum and contact egzema • Parapsoriasis en plaque • Cutaneous T-cell lymphoma – mycosis fungoides • Lymphomatoid papulosis • Alopecia areata • Systemic sclerosis • Lichen sclerosus • Scleromyxedema • Granuloma annulare • Necrobiosis lipidica • GVHD • Pityriasis rubra pilaris • Urticaria pigmentosa
	Rare indications for photochemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • Polymorphic light eruption • Prurigo aestivalis • Hydroa vacciniforme • Actinic reticuloid • Chronic actinic dermatitis • Solar urticaria • Prurigo nodularis • Chronic hand dermatitis • Histiocytosis X • Transient acantholytic dermatosis • Seborrheic dermatitis • Itch (including itch associated with polycythemia vera) 	<ul style="list-style-type: none"> • Solar urticaria • Prurigo aestivalis • Polymorphous light reaction • Hydroa vacciniforme
	Indications for photochemotherapy in allergic diseases	<ul style="list-style-type: none"> • Atopic dermatitis • Endogenous eczema 	
	Indications for photochemotherapy in cancer (skin lymphoma)	<ul style="list-style-type: none"> • Parapsoriasis en plaque • Premycotic phase • Mycosis fungoides • Sezary syndrome • Pagetoid reticulosis • Lymphomatoid papulosis 	

Tabela 8. Wskazania do fototerapii – porównanie

UVB		PUVA	UVA1	
<ul style="list-style-type: none"> Łuszczyca zwyczajna Łuszczyca dłoni i stóp Łuszczyca zadawniona Łuszczyca stawowa Erytrodermia łuszczykowa (bardzo małe dawki, jak w fototypie I i w MF) Atopowe zapalenie skóry Świąd Świerzbiączka guzkowa Liszaj płaski Wyprysk piennek i kontaktowy Łojotokowe zapalenie skóry Przyluszczyca grudkowa Przyluszczyca plackowata <i>Lymphomatoid papulosis</i> Bielactwo Wielopostaciowe osutki świetlne Łupież czerwony mieszkowy 	Wskazania do fotochemoterapii	<ul style="list-style-type: none"> Łuszczyca zwyczajna (kropelkowata i plackowata) Łuszczyca dłoni i stóp Łuszczyca zadawniona Łuszczyca stawowa <i>Pityriasis lichenoides chronica</i> Liszaj płaski uogólniony Bielactwo nabyte Łysienie plackowate Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) Ziarniniak obrączkowy rozsiany <i>Morphea</i> Pokrzywka barwnikowa 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Morphea</i> Atopowe zapalenie skóry Pokrzywka barwnikowa Wyprysk piennek i kontaktowy Przyluszczyca plackowata Chłoniak skóry T-komórkowy <i>Lymphomatoid papulosis</i> Łysienie plackowate Twardzina układowa Liszaj twardzinowy <i>Scleromyxedema</i> Ziarniniak obrączkowy Obumieranie tłuszczowate GVHD 	
	Rzadkie wskazania do fotochemoterapii	<ul style="list-style-type: none"> Wielopostaciowe osutki świetlne <i>Prurigo aestivalis</i> <i>Hydroa vacciniforme</i> <i>Actinic reticuloid</i> <i>Chronic actinic dermatitis</i> Pokrzywka słoneczna Świerzbiączka guzkowa <i>Chronic hand dermatitis</i> Histiocytoza X Przejęciowa dermataza akantolityczna Łojotokowe zapalenie skóry Świąd (w tym w przebiegu czerwienicy) 	<ul style="list-style-type: none"> Łupież czerwony mieszkowy Pokrzywka barwnikowa Pokrzywka świetlna <i>Prurigo aestivalis</i> <i>Polymorphous light reaction</i> <i>Hydroa vacciniforme</i> 	
	Wskazania do fotochemoterapii w chorobach alergicznych	<ul style="list-style-type: none"> Atopowe zapalenie skóry Wyprysk endogeny 		
	Wskazania do fotochemoterapii w nowotworach (chłoniakach skóry)	<ul style="list-style-type: none"> Przyluszczyca plackowata Ziarniniak grzybiasty Zespół Sezary'ego Siatkowica pagetoidalna <i>Lymphomatoid papulosis</i> 		

eases. If properly administered, it is highly effective with respect to patients suffering from dermatosis and susceptible to UV phototherapy/photochemotherapy. Adverse effects present extremely rarely. One of its downsides in Poland is its limited availability outside large dermatological clinics.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors of the recommendations express their gratitude to Marta Kasprowicz-Furmańczyk MD, a resident of the Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology of the Municipal Polyclinical Hospital in Olsztyn for preparing the figure and technical assistance in editing the article.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

terapii u dzieci należy zachować ostrożność podczas leczenia i uważnie monitorować pacjentów [41, 45]. Granicę wieku dla fototerapii często dostosowuje się indywidualnie, biorąc pod uwagę np. ocenę, czy dziecko jest w stanie pozostać bez ruchu, nasilenie zmian chorobowych, brak odpowiedzi na wcześniejsze metody leczenia [41].

Nie ma jednak jednoznacznych wytycznych określających dawki promieniowania UV w tej grupie wiekowej. Niektórzy autorzy uważają, że do ustalenia dawki początkowej u dzieci bardziej użyteczne jest określenie fototypu skóry ze względu na fakt, że wykonanie procedury określenia MED może być trudniejsze niż u dorosłych.

CIAŻA A FOTOTERAPIA

Ciąża nie stanowi przeciwwskazania do stosowania naświetlań UVB, zarówno szerokopasmowego, jak i wąskopasmowego. Terapie NB-UVB oraz BB-UVB są uważane za skuteczne i bezpieczne. Gdy leczenie miejscowe okazuje się niewystarczające, metodą drugiego wyboru u pacjentek ciężarnych z łuszczycą łagodną jest fototerapia UVB (BB-UVB, gdy NB-UVB jest niedostępne) [47, 48]. U kobiet w ciąży z ciężką łuszczycą plackowatą powinno się rozważyć terapię wąskopasmowym UVB jako leczenie pierwszego wyboru [47] (tab. 8).

PODSUMOWANIE

Fototerapia i fotochemoterapia to uznane i przydatne metody leczenia wielu chorób skóry. Jeśli są one prawidłowo prowadzone, mogą być wysoce skuteczne u chorych na dermatozy podatnych na fototerapię lub fotochemoterapię UV. Objawy niepożądane występują niezwykle rzadko. Wadą tych metod w Polsce jest ich mała dostępność poza dużymi ośrodkami dermatologicznymi.

PODZIĘKOWANIE

Zespół autorów rekomendacji składa serdeczne podziękowania lek. med. Marcie Kasprowicz-Furmańczyk, rezydentce w Katedrze i Klinice Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Miejskiego Szpitala Zespołonego w Olsztynie za wykonanie ryciny i pomoc techniczną w redakcji artykułu.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. **Batool S., Bibi A., Frezza F., Mangini F.:** Benefits and hazards of electromagnetic waves, telecommunication, physical and biomedical: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019, 23, 3121-3128.
2. **Narbutt J., Wolska H., Kaszuba A., Langner A., Lesiak A., Maj J., et al.:** Photoprotection. Recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1: Ultraviolet radiation and sunscreens. *Dermatol Rev* 2018, 105, 30-40.
3. **Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Tanenbaum L., Pathak M.A.:** Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974, 291, 1207-1211.
4. **Parrish J.A.:** Phototherapy and photodermatology of skin diseases. *J Invest Dermatol* 1981, 77, 167-171.
5. **Macfarlane L., Bhojru B., Ibbotson S.H., Dawe R.S.:** Practice when minimal phototoxic and minimal erythema doses are not determinable. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015, 31, 224-226.
6. **Ibbotson S.H., Bilsland D., Cox N.H., Dawe R.S., Diffey B., Edwards C., et al.:** An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004, 151, 283-297.
7. **Menter A., Korman N.J., Elmets C.A.:** Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62, 114-135.
8. **Almutawa F., Alnomair N., Wang Y., Hamzavi I., Lim H.W.:** Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2013, 14, 87-109.
9. **Wolska H.:** Fototerapia (UV) w dermatologii. Wydawnictwo Czelej, Warszawa, 2006.
10. **Schneider L.A., Hinrichs R., Scharffetter-Kochanek K.:** Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol* 2008, 26, 464-476.
11. **Krutmann J., Höningmann H.:** Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods (Vol. 8). C. A. Elmets, P. R. Bergstresser (eds.). Springer, Berlin 2009.
12. **Cameron H., Dawe R.S., Yule S., Murphy J., Ibbotson S.H., Ferguson J.:** A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002, 147, 973-978.
13. **Lai C., Cao H., Hearst J.E., Corash L., Luo H., Wang Y.:** Quantitative analysis of DNA interstrand cross-links and monoadducts formed in human cells induced by psoralens and UVA irradiation. *Anal Chem* 2008, 80, 8790-8798.
14. **Chaowattanapanit S., Choonhakarn C., Foocharoen C., Julianon N.:** Phototherapy in systemic sclerosis: review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2017, 33, 296-305.
15. **Suganuma K., Nakajima H., Ohtsuki M., Imokawa G.:** Astaxanthin attenuates the UVA-induced up-regulation of matrix-metalloproteinase-1 and skin fibroblast elastase in human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2010, 58, 136-142.
16. **Wang H., Shang L., Hao W.:** The induction of apoptosis and reactive oxygen species in human skin fibroblast by ultraviolet A. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2003, 35, 69-73.
17. **Olsen E.A., Hodak E., Anderson T., Carter J.B., Henderson M., Cooper K., et al.:** Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 27-58.
18. **Rodenbeck D.L., Silverberg J.I., Silverberg N.B.:** Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2016, 34, 607-613.
19. **Kölgén W., Both H., van Weelden H., Guikers K.L., Bruijnzeel-Koomen C.A., Knol E.F., et al.:** Epidermal Langerhans cell depletion after artificial ultraviolet B irradiation of human skin in vivo: apoptosis versus migration. *J Invest Dermatol* 2002, 118, 812-817.
20. **Batucka-Baran A., Besgen P., Wolf R., Szepietowski J.C., Prinz J.C.:** The effect of phototherapy on systemic inflammatory process in patients with plaque psoriasis. *J Photochem Photobiol B* 2016, 161, 396-401.
21. **Sample A., Zhao B., Qiang L., He Y.Y.:** Adaptor protein p62 promotes skin tumor growth and metastasis and is induced by UVA radiation. *J Biol Chem* 2017, 292, 14786-14795.
22. **Davis I.C., Stiller M.J., Shupack J.L.:** Pharmacology of therapeutic agents in photomedicine. In: *Clinical Photomedicine*. H.W. Lim, N.A. Soter (eds.). Routledge, New York, 2017, 59-74.
23. **Gruss C., Behrens S., Reuther T., Husebo L., Neumann N., Altmeyer P., et al.:** Kinetics of photosensitivity in bath-PUVA photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39, 443-446.
24. **Foss F.M., Girardi M.:** Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017, 31, 297-315.
25. **Morison W.L., Richard E.G.:** PUVA photochemotherapy and other phototherapy modalities. In: *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 3rd edn S.E. Wolverton (ed.), Saunders Elsevier, Philadelphia 2013.
26. **Morison W.L.:** Phototherapy and photochemotherapy for skin disease. CRC Press, Boca Raton, 2005.
27. **Lim H., Silpa-archa N., Amadi U., Menter A., Van Voorhees A.S., Lebwohl M.:** Phototherapy in dermatology: a call for action. *J Am Acad Dermatol* 2015, 72, 1078-1080.
28. **McKenna K., Ibbotson S.:** Principles of phototherapy. In: *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. C. Griffiths, J. Barker, T. Bleiker, et al. (eds.). Wiley Blackwell, UK 2016, 1-21.
29. **Placek W., Jasiel-Walikowska E., Wrzolek T.:** Ultrastructural changes after long-term PUVA-therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997, 9, S139
30. **Krutmann J., Czech W., Diepgen T., Niedner R., Kapp A., Schöpf E.:** High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26, 225-230.
31. **Kroft E.B., Berkhof N.J., van de Kerkhof P.C., Gerritsen R.M., de Jong E.M.:** Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59, 1017-1030.
32. **Kulms D., Schwarz T.:** Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000, 16, 195-201.
33. **Smit N., Musson R., Romijn F., Van Rossum H., Van Pelt J.:** Effects of ultraviolet A1 radiation on calcineurin activity and cytokine production in (skin) cell cultures. *Photochem Photobiol* 2010, 86, 360-366.

34. Gruss C., Reed J.A., Altmeyer P., McNutt N.S., Kerscher M.: Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet* 1997, 350, 1295-1296.
35. York N.R., Jacobe H.T.: UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol* 2010, 49, 623-630.
36. Rombold S., Lobisch K., Katzer K., Grazziotin T.C., Ring J., Eberlein B.: Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008, 24, 19-23.
37. Jacobe H.T., Cayce R., Nguyen J.: UVA1 phototherapy is effective in darker skin: a review of 101 patients of Fitzpatrick skin types I-V. *Br J Dermatol* 2008, 159, 691-696.
38. Cadet J., Douki T., Ravanat J.L., Di Mascio P.: Sensitized formation of oxidatively generated damage to cellular DNA by UVA radiation. *Photochem Photobiol Sci* 2009, 8, 903-911.
39. Ikehata H., Kawai K., Komura J.I., Sakatsume K., Wang L., Imai M., et al.: UVA1 genotoxicity is mediated not by oxidative damage but by cyclobutane pyrimidine dimers in normal mouse skin. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 2289-2296.
40. Calzavara-Pinton P., Monari P., Manganoni A.M., Ungari M., Rossi M., Gualdi G., et al.: Merkel cell carcinoma arising in immunosuppressed patients treated with high-dose ultraviolet A1 (320-400 nm) phototherapy: a report of two cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010, 26, 263-265.
41. Crall C.S., Rork J.F., Delano S., Huang J.T.: Phototherapy in children: considerations and indications. *Clin Dermatol* 2016, 34, 633-639.
42. Napolitano M., Megna M., Balato A., Ayala F., Lembo S., Villani A., et al.: Systemic treatment of pediatric psoriasis: a review. *Dermatol Ther* 2016, 6, 125-142.
43. Pašić A., Čevović R., Lipozenčić J., Husar K., Sušić S.M., Skerlev M., Hrsan D.: Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2003, 20, 71-77.
44. Ling T.C., Clayton T.H., Crawley J., Exton L.S., Goulden V., Ibbotson S., et al.: British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy 2015. *Br J Dermatol* 2016, 174, 24-55.
45. Ersoy-Evans S., Altaykan A., Şahin S., Kölemen F.: Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol* 2008, 25, 599-605.
46. Lesiak A., Olejniczak-Staruch I., Rogowski-Tylman M., Sysa-Jędrzejowska A., Słowik-Kwiatkowska I., Narbutt J.: Pośtać dziecięca lymphomatoid papulosis – opis przypadku. *Dermatol Klin* 2013, 15, 28-31.
47. Hoffman M.B., Farhangian M., Feldman S.R.: Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2015, 11, 709-720.
48. Bae Y.S.C., Van Voorhees A.S., Hsu S., Korman N.J., Lebwohl M.G., Young M., et al.: Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 459-477.

Received: 22.03.2019

Accepted: 30.03.2019

Otrzymano: 22.03.2019 r.

Zaakceptowano: 30.03.2019 r.

How to cite this article

Placek W., Kaszuba A., Lesiak A., Maj J., Narbutt J., Osmola-Mańkowska A., Wolska H., Rudnicka L.: Phototherapy and photochemotherapy in dermatology. Recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 237-256. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.86906>.