

MEDITSHINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	PUVA ravi
Taotluse number	1287
Kuupäev	26. aprill 2018

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud PUVA (psoraleen + UVA) ravi näidustused on õiged, asjakohased ja Eesti oludes põhjendatud. Kuigi näidustused on erinevad, on PUVA immuunmoduleeriv, antiproliferatiivne ja põletikuvastane toime kõikidel juhtudel rakendatav ning raviprotseduur on kõikide diagnooside korral sama. Erinevusi võib olla ainult raviefekti saamiseks vajalike protseduuride arvus.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Näidustuse aluseks olevate haiguste kirjeldus on taotluses asendatud ravimeetodi (PUVA) iseloomustusega. Arvestades, et PUVA kasutatakse väga erinevate haiguste korral, on see ka arusaadav.

PUVA peamine näidustus on krooniline naastpsoriaas. Psoriaasi – kroonilist, elu pikkust ja välimust raskelt deformeerivat haigust – põeb ≈ 2% mõõduka kliimaga maade rahvastikust. Neist umbes 80% põeb kroonilist naastpsoriaasi (1). Seega on Eestis vähemalt 20 000 psoriaasigaiget, kes võiksid seda teenust vajada. Mõnede diagnooside näol (naha T-rakuline lümfoom, mastotsütoos) on tegemist rasket harva esinevate haigustega, mille korral PUVA on praktiliselt ainuke konservatiivse dermatoloogilise ravi võimalus.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Tervishoiuteenuse tõenduspõhisust taotluses eraldi ei käsitleta ja piiratud on andmetega tervishoiuteenuse kasutamise kohta maailmas.

PUVA kasutatakse alates 1976. aastast (2). Suure patsientide arvuga võrreldavad uuringud viidi läbi ja publitseeriti juba 1970-ndatel ja kõik need osutasid PUVA kõrgele efektiivsusele. Hilisemad uuringud, mille kohta on mõned näited järgnevatel tabelitel, on PUVA-ravi tulemuslikkust erinevate diagnooside korral kinnitanud. Mõnede harva esinevate haiguste kohta (pityriasis rubra pilaris, pityriasis lichenoides, scleroderma, granuloma annulare) on publitseeritud ainult väikese patsientide grupi ravitulemuste kokkuvõtteid (<10 haige) ja võrreldavad uuringud puuduvad.

	Krooniline naastpsoriaas, metaanalüüs (3)	Peopesade ja taldade naastulise psoriaas (4)
Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	662 pt. (13 RCT e. kontrollitud uuringut)	N = 248
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Suukaudne PUVA	Lokaalne PUVA psoraleeni lahuse määrimisega nahale
Võrdlusravi	NB-UVB*	UVB
Uuringu pikkus	-	-
Esmane tulemusnäitaja	PASI 75**	Täielik remissioon
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	PUVA osutus parimaiks ainult ühes uuringus	42% vs. 30% (OR 7,9)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Protseduuride arv lõbbe kadumiseni	Remissiooni pikkus kuudes
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	NB-UVB 25,3 PUVA 16,7 P=0,001	21,9 vs 16,8 kuud

*NB-UVB – kitsakimbu UVB

**PASI 75 tähendab lõbbe ulatuse vähenemist vähemalt 75% ulatuses

	Palmoplantaarne pustuloosne psoriaas, metaanalüüs (5)	Atoopiline dermatiit (6)
Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	23 uuringut	N=40 (raviti vahelduvalt nii PUVA kui ka UVA-1-ga)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Lokaalne PUVA	Suukaudne PUVA
Võrdlusravi	Lokaalne UVB	UVA-1*
Uuringu pikkus	-	Ravi aeg + 12 kuud
Esmane tulemusnäitaja	Haigusnähtude vähenemine ≥75%	SCORAD**

4.2.6 Esmase tulemsnäitaja tulemus	PUVA korral 77%, UVB raviga 61%; P=0,183	54,3±25,7% vs. 37,7±22,8% (P=0,04)
4.2.7 Teised tulemsnäitajad	-	Remissiooni pikkus
4.2.8 Teiste tulemsnäitajate tulemused	-	12 vs. 4 nädalat (P=0,012)

*UVA-1 – UVA lainepikkustes 340-400 nm

**SCORAD – atoopilise dermatiidi raskuse skoor

	Käte ja jalgade ekseemid (7)	Lame lihhen (8)
Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes	N = 22	N = 41 (28 +13)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	PUVA	PUVA
Võrdlusravi	Platseebo	UVB-311 nm
Uuringu pikkus	6 nädalat (18 PUVA protseduuri)	
Esmane tulemsnäitaja	Lööbe vähenemine	Osaline või täielik remissioon
4.2.6 Esmase tulemsnäitaja tulemus	PUVA efektiivsem (P<0,05)	PUVA efektiivsem (P=0,04)
4.2.7 Teised tulemsnäitajad	Naha infiltreeritus	Remissiooni püsimine
4.2.8 Teiste tulemsnäitajate tulemused	PUVA efektiivsem (P<0,05)	P=0,86

	Vitiliigo (9)	T-rakuline lümfoom (10)
Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes	N=41	N = 227
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	PUVA	PUVA

Lk 4 / 11

Võrdlusravi	UVA 15J/cm ² ja UVA 10 J/cm ²	NB-UVB
Uuringu pikkus	6 kuud (60 valgusravi protseduuri)	
Esmane tulemsnäitaja	Repigmentatsioon	Remissioon haiguse esmases (laigu) staadiumis
4.2.6 Esmase tulemsnäitaja tulemus	PUVA efektiivsem UVA 10 J/cm ² –ga võrreldes (P=0,001)	74,5% vs.55,9% (P=0,012)
4.2.7 Teised tulemsnäitajad	-	Remissioon teiseses (naastu) staadiumis
4.2.8 Teiste tulemsnäitajate tulemused	-	56.7% vs 91.3%, (P<0.001)

	Krooniline urtikaaria (11)	Mastotütoos (12)
Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes	N = 50 (25+25)	N = 20 (10+10)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	PUVA	PUVA
Võrdlusravi	NB-UVB	NB-UVB
Uuringu pikkus	90 + 90 päeva	
Esmane tulemsnäitaja	UAS7* vähenemine 90. ravipäevaks	Sügeluse vähenemine
4.2.6 Esmase tulemsnäitaja tulemus	NB-UVB oli parem (P=0,002)	P = 0,65
4.2.7 Teised tulemsnäitajad	UAS7* vähenemine 180. ravipäevaks	Ravikordade arv
4.2.8 Teiste tulemsnäitajate tulemused	NB-UVB oli parem (P<0,05)	20,7±11,7 ja 40,9±18,6 (P=0,0095 PUVA kasuks)

*UAS7 – urtikaaria aktiivsuse ja raskuse nädalaskoor

Lk 5 / 11

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhised andmed ravi ohutuse kohta

Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus on taotluses esitatud. Lisan täpsustusena:

- 1) Tõenäoliselt kasutame ka edaspidi nn. vann-PUVA nagu on siiani tehtud SA TÜK nahahaiguste kliinikus. Selle variandi korral lisatakse fotosensibiliseeriv aine, kas 8-metoksipsoralen või trimetüülsoralen, vannivette (13,14). Haige võtab 15-20-minutilise vanni, mille järel eksponeeritakse teda kohe UVA-le. Vanni-PUVA korral on märksa harvemini erüteemi ja sügelust kui suukaudse psoraleni kasutamisel, samuti ei teki üveldust (1).
- 2) Võimalike tüsistuste loetlust on välja jäänud katarakt, mida küll silmade kaitsmisega protseduuride ajal saab vältida
- 3) Raskete kõrvaltoimete ohtu vähendamiseks on tingimata vaja, et kõik PUVA seansid oleksid dokumenteeritud ja üldannus iga protseduuri järel kalkuleeritud. Nii on raviarstil igal ajahetkel üldannusest ülevaade ja tenna tähelepanu võimalike pikaajaliste kõrvaltoimete suhtes on suurem.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tervishoiuteenuse osutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on taotluses kehtivate ravijuhiste alusel esitatud põhjalik ülevaade.

6. Tõendus põhised võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Ka taotluse 5. punkt – tõendus põhised võrreldes alternatiivsete võimalustega – on põhjalikult esitatud. Lisan täpsustusena:

PUVA jaoks ei ole samaväärset valgusravi alternatiivi. Kõige lähedam oma ravitoimelt on kitsalaineline UVB (NB-UVB, 311 nm). Viimane toimib aga ainult epidermisesse, mõjutades keratinotsüüte ja Langerhansi rakke. UVA tungib tänu oma pikemale lainepikkusele pärsnahka ning mõjutab ka pärsnahka antigeeni esitlevaid rakke, fibroblaste, endoteelirakke ja muurakke, samuti nahka niigcerunud põletikurakke nagu granulotsüüdid ja T-lümfotsüüdid. Ka toimemehhanism on erinev. UVB tekitab apoptoosi nahka infiltrreerivates T-rakkudes ning antigeenspetsiifilise immuunsupressiooni (15). PUVA ravi korral interkaleerub sisse võetud või nahale määratud psoralen DNA kaksikahelate vahele. Naha eksponeerimisel UVA-le moodustuvad psoraleni ja DNA vahelised ristid, mis pärsivad DNA replikatsiooni. Lisaks tekitab hapniku vabad radikaalid, mis kahjustavad antigeeni esitlevate rakkude ja mitokondriaalseid membraane (15). Seega sobib PUVA NB-UVB-st paremini haiguste korra, kus taotletakse toimet pärsnahka, T-lümfotsüütidesse (psoriaas, T-rakuline lümfoom) või muurakladesse (mastotsütoos). PUVA-ravi positiivsed tulemused psoriaasiga haigetel NB-UVB-ga võrreldes avaldavad kiiremini ja remissioonid on püsivamad (vt. p. 3). PUVA eeliseks võrreldes erinevate süsteemse ravi võimalustega on see, et ei teki süsteemset immuunsupressiooni nagu kaasneb bioloogilise ravi ja traditsiooniliste süsteemsete ravimite (metotreksaat, tsüklosporiin ja neofigason) tarvitamisega.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhiseid, mis kõik toetavad PUVA tüe ravivõimalusena kroonilise naastspsoriaasi, atoopilise dermatiidi, naha T-rakulise lümfoomi, vitiligo ja teiste taotluses esile toodud diagnooside korral.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

PUVA-protseduuri käiku on taotluses üksikasjalikult kirjeldatud. Mõned olulised tegevused on jäänud siiski märkimata:

- 1) Esialgse UVA-doozi määramine. Üldiselt toimub see naha fototüübi alusel ja esialgne UVA-annus on 0,5-2 J/cm². Iga järgmise protseduuri ajal suurendatakse annust 0,5 J/cm² võrra, kuni tekib erüteem (14). Seejärel doosi enam ei suurendata.
- 2) Väga tähtis on, et kõik protseduurid oleksid dokumenteeritud. Seda teeb fsioteraapia õde, kes fikseerib haigusluku iga protseduuri ajal kasutatud UVA doosi (J/cm²). Samuti tuleb arvet pidada protseduuride arvu üle – et vältida pikaajalistest ravist tingitud kõrvaltoimede, ei toiks see ületada 200-250 protseduuri (2).

Lisaks võiks taotluses olla kirjas protseduuride intervall. Üldiselt tehakse PUVA-protseduure kaks või kolm korda nädalas, sest PUVA eriteem tekib tavalise päikesevõtmise või UVB kiirgusega võrreldes hiljem, alles 48-96 tunni pärast (13,16). Harvemate protseduuridega välditakse raske kumulatiivse fototoksilise reaktsiooni teke (16). Enamiku diagnooside korral ravi lõpetatakse, kui lõöve on taandunud. Psoriaasi korral on selleks vaja keskmiselt 20 protseduuri.

PUVA ravi viiakse praegu ja kavatakse ka tulevikus läbi päevaravina (kood 3075). Suuremates dermatoloogilistes keskustes Tallinnas ja Tartus on olemas vajalik personal ja ruumid. Päevaravi hind (51.83 EUR) katab ka enamiku taotluses PUVA-raviks arvestatud 65 EUR-st, sest päevaravi hõlmab juba haigea tegelemist, õendustoiminguid, dokumentatsiooni vormistamist ja lihtsamaid ravi protseduure, samuti ravimeid. SA TÜK nahahaiguste kliinikus kasutatakse vannivette lisatava psoraleniina methoxaleni 0,5%-list lahust, mille kulu 150 L vee kohta on 30 ml ja see maksab veidi üle 8 senti.

Seega võiksid kulutused ambulatoorses päevaravis läbi viidavaks PUVA-ks piirduda peamiselt tehnika (UVA-aparaadi) soetamisega ja hoolduskulude ning veekuluga.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: piirkondlik-, kesk- või üldhaigla

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: päevaravi

9.3. Raviarve eriala: dermatoveneroloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: psoriaasi korral keskmiselt 20 protseduuri tüeks ravikuuriks. Mõnel juhul, eriti T-lümfoomi korral, võib olla vaja ravikuuri sama aasta jooksul korraga. Mastotsütoosi diagnoosiga haigete ravikuurid on pikemad, keskmiselt 30 protseduuri, ja neid tehakse sagedamini kui üks kord aastas.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: PUVA-ravi läbiviimine ei ole probleemiks dermatoloogilise jaoks, kes on läbinud residentuuri ja saanud vastava koolituse. Vastava koolituse saanud õed on olemas nii TÜK nahahaiguste kliinikus kui ka PERH siselhaiguste kliiniku naha- ja sugulaiguste keskuses, vajadusel koolitavad dermatoveneroloogid välja uusi õdesid teistes keskustes.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: TÜK nahahaiguste kliinikus ja PERH sisehaiguste kliiniku naha- ja suguhaiguste keskuses on olemas vajaminev aparatuur, vann ja välja õpetatud personal.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

TÜK nahahaiguste kliinik osutab PUVA-ravi teenust alates 1998. aastast ja eelmisel aastal teostati 1479 protseduuri. 2017. aastal alustas teenuse pakkumist ka PERH naha- ja suguhaiguste keskus ning möödunud aastal viidi seal läbi 160 protseduuri.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses esitatud eeldatav teenust vajajate ja ravijuhude arv järgmise nelja aasta kohta on reaalne ja vastab tegelikkusele. Teenust kasutavate patsientide arvu suurenemine 2.-4. aastal tuleneb PERH sisehaiguste kliiniku naha- ja suguhaiguste keskuse suureneva koormuse arvelt, kus senini on teenust ainult vähe pakitud ning teenust vajav patsientuur alles formeerumas.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövoimetele

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule: päevastatsionaari kood 3075, mis kavatsetakse taotletavale teenusele lisada, hõlmab haigega tegelemist, dokumentatsiooni täitmist, lihtsamate protseduuride tegemist ja ravimeid. Seega, kui PUVA tehakse ainult päevastatsionaaris ja seda ei pakuta ambulatoorse teenusena, tuleb kuluarvestused PUVA-le teha nii, et nendes kajastuksid ainult kulutused aparatuurile ja selle korrashoiule ning veekulu.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule: PUVA mitte päris samaväärtne alternatiiv on kitsakimbu UVB. Kungi viimane on mõnevõrra odavam (ei vaja vanni ega ravimit), on vajalike protseduuride arv suurem.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? PUVA on efektiivne ja võib olla bioloogilise ravi alternatiiviks nende haigete puhul, kellele bioloogilist ravi majanduslikel või mõnedel muudel põhjustel rakendada ei saa. PUVA ebaefektiivsus on üks neist Haigekassa tingimustest, mis annab aluse taotleda bioloogilist ravi. Aasta lõikes on PUVA kolm-neli korda odavam kui bioloogiline ravi (17,18), sest PUVA tehakse tsüklikena, bioloogiline ravi on aga pidev.

12.3. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhutudega? Teenuse kasutamine tähendab vähemalt 40 uue ravijuhutud lisandumist.

12.4. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Ei kaasne.

12.5. Alternatiivse ravi viisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse

raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. NB-UVB kasutamisel lisakulutusi ravimile ja veele ei ole.

12.6. Tervishoiuteenuse mõju töövoimetele: Haige ei saa tööl viibida PUVA-teenuse osutamise ajal (päevaraviks arvestatud 4 tundi), samuti haiglasse tuleku ja mineku jooksul.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

PUVA tehakse patsientidele, kes põevad mõõdukat või rasket immuunpõletikulist või pahaloomulist nahahaigust. Arvestades, kui paljusid raske psoriaasi haigeid aitab praegu haigekassa poolt kinni makstav bioloogiline ravi, peaks sellist umbes kolm korda odavam PUVA-ravi olema haigele kindlasti tasuta.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses peetakse tervishoiuteenuse väärkasutamist ebatõenäoliseks. Siiski tuleb rõhutada järgmist:

- 1) Lapsi ravitakse PUVA-ga ainult erandjuhtudel, hinnates eelnevalt iga konkreetse juhu puhul võimaliku kasu ja riskide vahekorda. Ravi võib alustada vanuses, kui laps suudab protseduuri ajal paigal olla ning kanda kaitseprille ja poisid genitaalide kaitset. Lapsi ravides tuleb vältida nähtava eriteemi tekkimist (14).
- 2) PUVA tegemisel raseduse ajal soovitatatakse hoiduda, sest see võib olla madala sünnikaalu põhjuseks (19,20). PUVA mutageenset efekti on tähteldatud loomkatsetes, inimestel aga mitte (19).

Teenuse liigkasutamine on ebatõenäoline.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Probleemiks võib kujuneda haigete motiveerimine kõigi 20 protseduuri läbi tegemiseks, eriti kui protseduuridel käimisele kaasneb märkimisväärne transpordi ja aja kulu. Haige peab aru saama, et pärast PUVA protseduuri tuleb nahka ja silmi loodusliku päikesevalguse eest kaitsta, sest nahas oleva psoraleni lagunemiseks kulub mitu tundi.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

PUVA-ravile suunab patsiendi kas dermatoloog või hematoloog.

17. Kokkuvõte

Viimased 50 aastat on tõestanud, et psoralen + UVA fotokemoterapia e. PUVA on efektiivne ravimeetod keskmise raskusega ja raske psoriaasi, T-rakulise lümfoomi, vitiligo, atoopilise dermatiidi, käte-jalgade ekseemi, kroonilise urtikaaria, mastotsütoosi ja veel mitme harva esineva kroonilise nahahaiguse korral. PUVA on 3-4 korda odavam kui bioloogiline ravi, seda eelkõige seetõttu, et ravi tehakse tsüklikena. PUVA on üks ravivõimalustest, mida soovitatatakse rakendada enne, kui haigele hakatakse taotleda bioloogilist ravi. PUVA eeliseks on see, et haigel ei teki süsteemset immunsupressiooni nagu kaasneb bioloogilise ravi ja traditsiooniliste süsteemsete ravimitega (metotreksaat, tsüklosporiin ja neotigason). PUVA-ga, eriti vanni-PUVA-ga kaasneva võivad kõrvaltoimed piirduda nahaga ja on kergesti avastatavad. Kõrvaltoimete nagu naha lamerakk-kartsinoom ja naha fotovananemine tekkimist saab aeglustada, kui ravi ajal

võidatakse päikesepõletuse taolisi reaktsioone ning jälgitakse protseduuride tularvu.

PUVA kui ravimeetod on laialt levinud ja kajastamist leidnud ravijuhistes te maailma, sealhulgas Saksa (14), Briti (19), Ameerika Ühendriikide (13, 21) ja India (22) ravijuhistes. PUVA-ravile suunab patsienti kas dermatoloog või hematoloog (T-rakuline lümfoom).

Vaatamata sellele, et dermatoloogide käsutuses on praegu efektiivsed süsteemsed preparaadid ja bioloogilised ravimid, jääb fototeraapia endiselt usaldusväärseks ja elistatud ravimeetodiks mitmete dermatoside korral. PUVA kui tervishoiuteenus peaks kindlasti olema Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus, sest teenust pakutakse Eestis juba alates 1998. aastast. Elektroonsetesse haiguslugudesse tuleks lisada tabel tildannuse üle arve pidamiseks ja teenuse hind tuleks arvutada nende kulude põhjal, mis ei kajastu päevaravi koodis 3075.

18. Kasutatud kirjandus

- 1) Nast A et al. S3 Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012, Mar;10 (Suppl 2), S1-95
- 2) Schilling L et al. Der aktuelle Stellenwert von PUVA- und UVA-1-Therapie als sichere und wirksame Therapieoptionen bei zahlreichen Hautkrankheiten. *Akt Dermatol*, 2018, 44, 19-23.
- 3) Chen X et al. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, Oct; 23 (10):CD009481. doi: 10.1002/14651858.CD009481.pub2. Review.
- 4) Lozinski A et al. Broad-band UVB versus paint PUVA for palmoplantar psoriasis treatment. *J Dermatolog Treat*, 2016, Mar; 27(3), 221-223.
- 5) Almutawa F et al. Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2015 Jan;31(1):5-14
- 6) Tzaneva S et al. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: A randomized crossover trial. *Br J Dermatol*, 2010, Mar; 162(3), 655-660.
- 7) Engin B, and Oguz O. Evaluation of time-dependent response to psoralen plus UVA (PUVA) treatment with topical 8-methoxypsoralen (8-MOP) gel in palmoplantar dermatoses. *Int J Dermatol*, 2005, Apr; 44(4), 337-339.
- 8) Wackemagel A et al. Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2007, Feb;23(1), 15-19.
- 9) El Mofty M et al. Broadband ultraviolet A* vs. psoralen ultraviolet A in the treatment of vitiligo: a randomized controlled trial. *Clin Exp Dermatol*, 2013, Dec; 38(8), 830-835.
- 10) Nikolaou V et al. Phototherapy as a first line treatment for early stage mycosis fungoides: The results of a large retrospective analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2018, Mar; 13. doi: 10.1111/phpp.12383. [Epub ahead of print].
- 11) Bishnoi A et al. Phototherapy using narrowband ultraviolet B and psoralen plus ultraviolet A is beneficial in steroid-dependent antihistamine-refractory chronic urticaria: a randomized, prospective observer-blinded comparative study. *Br J Dermatol*, 2017, Jan; 176(1), 62-70.
- 12) Brazzelli V et al. Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2016, Sep; 32(5-6), 238-246.
- 13) Menter A et al. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 2010, Jan; 62 (1), 114-135.
- 14) Herzinger T et al. S1-guidelines on UV phototherapy and photochemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016, Aug;14 (8), 853-876.
- 15) Morita A. Current developments in phototherapy of psoriasis. *J Dermatol*, 2018, 45(3), 287-292.
- 16) Richard EG et al. Psoralen plus ultraviolet A (PUVA) photochemotherapy. *UpToDate*, 2018 Mar; <https://www.uptodate.com/contents/psoralen-plus-ultraviolet-a-puva-photochemotherapy>
- 17) Lim HW et al. Phototherapy in dermatology: a call for action. *J Am Acad Dermatol*, 2015, Jun; 72 (6), 1078-1080.
- 18) Beyer V, and Wolverson SE. Recent trends in systemic psoriasis treatment costs. *Arch Dermatol*, 2010, 146 (1), 46-54.
- 19) Ling TC et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy. *Br J Dermatol*, 2015, Jan; 174(1), 24-55.
- 20) Gisondi P et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, Feb; 31 (5), 774-790.
- 21) Olsen EA et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*, 2016, Jan; 74(1), 27-58.
- 22) Pai SB, Shetty S. Guidelines for bath PUVA, bathing suit PUVA and soak PUVA, 2015, Nov-Dec;81(6), 559-67.