

Photoprotection. Recommendations of the Polish Dermatological Society. Part I: Ultraviolet radiation and sunscreens

Fotoprotekcja. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: Promieniowanie ultrafioletowe i preparaty zawierające filtry UV

Joanna Narbutt¹, Hanna Wolska², Andrzej Kaszuba¹, Andrzej Langner², Aleksandra Lesiak¹, Joanna Maj³, Waldemar Placek⁴, Adam Reich^{3,5}, Lidia Rudnicka², Barbara Zegarska⁶

¹Department of Dermatology, Paediatric and Oncologic Dermatology, Medical University of Lodz, Poland

²Dermatology Department, Medical University of Warsaw, Poland

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

⁴Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

⁵Department of Dermatology, University of Rzeszow, Poland

⁶Department of Cosmetology and Aesthetic Dermatology in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

¹Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

²Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

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

⁴Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, Polska

⁵Zakład i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Rzeszowskiego, Polska

⁶Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2018, 105, 19–29

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.74163>

ABSTRACT

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
prof. dr hab. n. med.
Joanna Narbutt
Klinika Dermatologii,
Dermatologii
Dziecięcej i Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny
w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5
91-347 Łódź, Polska
tel.: +48 603 756 804
e-mail:
joanna.narbutt@umed.lodz.pl

Ultraviolet radiation (UVR) is one of the components emitting from solar light and includes three wavelengths, i.e.: UVC, UVB and UVA. The unique biological properties of UVR and its huge influence on skin result in its role in development of various significant processes such as skin photoaging and development of precancerous skin lesions as well as skin neoplasms. Thus, there is an urgent need to use photoprotection, not only under excessive exposure to sunlight but as well as in everyday life. Recommendations of Polish Dermatological Society discuss properties of UVR, available sunscreens, their safety and efficacy. Controversies regarding their possible allergic potential and influence on vitamin D synthesis are highlighted. The sunscreen use in special populations such as children and non-immunocompetent patients were also discussed. The recommendations refer to on European guidelines as well as on the experts' knowledge and experience.

STRESZCZENIE

Promieniowanie ultrafioletowe (*ultraviolet radiation* – UVR) stanowi niewielką część promieniowania elektromagnetycznego emitowanego przez słońce i składa się z trzech długości fal: UVC, UVB i UVA. Unikatowe właściwości biologiczne i oddziaływanie na skórę stanowią o jego udziale w wielu ważnych procesach, do których należą przyspieszone starzenie się skóry oraz powstawanie zmian przednowotworowych.

wych i nowotworowych. Stąd też wynika konieczność stosowania skutecznej fotoprotekcji w warunkach zwiększonej ekspozycji na światło słoneczne, a także w codziennym życiu. W rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego omówiono właściwości promieniowania ultrafioletowego, stosowane obecnie preparaty ochronne, ich bezpieczeństwo i skuteczność kliniczną, a także odniesiono się do pewnych kontrowersji, takich jak ich działanie alergizujące czy hamowanie syntezy witaminy D. Przedstawiono również zasady fotoprotekcji w szczególnych grupach, tj. u dzieci oraz osób immunoniekompetywnych. Rekomendacje oparte są na obecnie obowiązujących wytycznych światowych oraz wiedzy eksperckiej.

Key words: ultraviolet radiation, photoprotection, sunscreens.

Słowa kluczowe: promieniowanie ultrafioletowe, fotoprotekcja, kremy z filtrami UV.

ULTRAVIOLET RADIATION

Ultraviolet radiation (UVR) constitutes a small part (approximately 7%) of electromagnetic radiation emitted from the Sun and consists of three wavelengths: UVC (200–290 nm), UVB (290–320 nm) and UVA (320–400 nm). UVA radiation is further divided into two subtypes including UVA1 with a wavelength range of 340–400 nm and UVA2 with a wavelength range of 320–340 nm. Ozone in the Earth's atmosphere absorbs 100% of UVC and about 90% of UVB, without affecting the amount of UVA reaching the Earth's surface.

The need to use photoprotection results from the properties of UVR and its effect on human health, particularly skin functions. Excessive UVR exposure leads to skin burns and pigmentation as well as distant effects including premature skin ageing, development of precancerous and cancerous lesions, and induction of specific immunosuppression. Clinical indicators of the latter process include the inhibition of contact hypersensitivity and delayed hypersensitivity, and a change in the number and function of Langerhans cells in the epidermis [1]. Unlike UVB, UVA radiation plays a greater role in the ageing process owing to its ability to penetrate deeper into the dermis, release collagenase from fibroblasts and increase the expression of metalloproteinases. Also, UVA radiation has a capacity to cause indirect damage to cell DNA by increasing the synthesis of free oxygen radicals. As a result, there is an excessive accumulation of Langerhans cells and inflammatory cells in the skin, and local inflammation ensues [2]. UVB radiation also triggers DNA damage and the development of photoproducts, mainly thymine dimers. Both UVB and UVA enhance the expression of

PROMIENIOWANIE ULTRAFIOLETOWE

Promieniowanie ultrafioletowe (*ultraviolet radiation* – UVR) stanowi niewielką część promieniowania elektromagnetycznego emitowanego przez słońce (ok. 7%) i składa się z trzech długości fal: UVC (200–290 nm), UVB (290–320 nm) i UVA (320–400 nm). Promieniowanie UVA dzieli się na dwa kolejne podtypy, tj. UVA1 o długości fal 340–400 nm i UVA2 – 320–340 nm. Ozon zawarty w ziemskiej atmosferze pochłania w 100% promienie UVC i w ok. 90% UVB, nie wpływa natomiast na zawartość UVA na powierzchni Ziemi.

Konieczność stosowania ochrony przeciwśłonecznej wynika z właściwości UVR, a także jego wpływu na ludzkie zdrowie, w szczególności na funkcje skóry. Nadmierna ekspozycja na UVR prowadzi do oparzenia skóry oraz pigmentacji, a także do efektów oddalonych w czasie: przyspieszonego starzenia skóry, rozwoju zmian przednowotworowych i nowotworowych oraz wyzwalania swoistej immunosupresji. Kliniknym miernikiem tego ostatniego zjawiska jest zahamowanie nadwrażliwości kontaktowej i nadwrażliwości typu opóźnionego oraz zmiana liczby i funkcji komórek Langerhansa w naskórku [1]. W przeciwieństwie do UVB, promienie UVA odgrywają większą rolę w procesie starzenia się poprzez zdolność do głębszego przenikania do skóry właściwej, uwalnianie kolagenazy z fibroblastów i zwiększanie ekspresji metaloproteinaz. Mają też zdolność pośredniego uszkodzenia DNA komórek poprzez nasilanie syntezy wolnych rodników tlenowych. W efekcie dochodzi do nadmiernego gromadzenia się w skórze komórek Langerhansa, komórek zapalnych i miejscowego zapalenia [2]. Promienie UVB powodują również uszkodzenie DNA oraz powstawanie fotoproduktów, głównie dimerów tyminowych. Zarówno

the suppressor gene *P53*, through which they display the ability to promote cutaneous carcinogenesis and oxidative stress [3].

Ultraviolet radiation B rays account for about 5% of all ultraviolet radiation reaching the Earth, but their biological effects are more pronounced than those induced by UVA. The highest intensity of UVB radiation is noted at about noon, whereas the intensity of UVA remains at a constant level throughout the day. At Poland's latitude, ultraviolet radiation B occurs only during the spring and summer months, and it is involved in an extremely important biological process: vitamin D synthesis in the skin. UVA radiation penetrates freely through UVB-blocking house windows and car glass. This property of UVA rays is important for patients with photodermatoses and taking photosensitizing medications, as the reactions are mainly caused by UVA radiation. As a result, such individuals require photoprotection inside their homes and while driving a car [4], also during the winter.

It was not until recently that attention started to be focused on another component of sunlight – the infrared radiation (IFR). IFR-A radiation (760–1440 nm) is able to cause skin damage and change the expression of certain genes and proteins, for example metalloproteinases, thus also playing a role in premature skin ageing and the development of cancerous lesions [5–7]. Visible radiation has not been a subject of many studies in the field of photobiology, however it is important to note that radiation at this wavelength is a factor in the development of porphyria, solar urticaria and other idiopathic photodermatoses such as polymorphic light eruptions or chronic actinic dermatitis.

FITZPATRICK PHOTOTYPING SCALE

Fitzpatrick phototyping scale [8] is a clinically useful tool for the evaluation of skin hypersensitivity to UVR. The lower the phototype, the higher the individual's predisposition to sunburns and the higher the risk of skin cancer (table 1) [9].

Individual UVR hypersensitivity can also be estimated by determining the minimal erythema dose (MED) value which is defined as the smallest amount of ultraviolet radiation causing visible skin erythema 24 hours after exposure. Minimal erythema dose assessment is widely used in photobiology and phototherapy, and in the determination of sun protection factor (SPF) values in sunscreens.

NATURAL ENVIRONMENT

The ozone layer absorbs all UVC and most UVB radiation, but it does not filter out UVA radiation

UVB, jak i UVA nasilają ekspresję genu supresorowego *P53*, przez co mają zdolność do promowania skórnej kancerogenezy i stresu oksydacyjnego [3].

Promienie UVB stanowią ok. 5% całego ultrafioletu docierającego do Ziemi, ale ich efekty biologiczne są bardziej wyrażone niż efekty UVA. Największe natężenie UVB jest w godzinach okołopołudniowych, podczas gdy natężenie UVA utrzymuje się na stałym poziomie przez cały dzień. Promienie UVB w naszej szerokości geograficznej występują jedynie w miesiącach wiosenno-letnich i wówczas biorą udział w niezwykle ważnym procesie biologicznym, jakim jest synteza witaminy D w skórze. Promienie UVA przechodzą swobodnie przez szyby samochodowe i okienne, które są nieprzepuszczalne dla UVB. Ta informacja jest istotna z punktu widzenia osób z fotodermatozami oraz przyjmujących leki fotouczulające, gdyż za te reakcje w większości odpowiada właśnie promieniowanie UVA. Osoby te powinny koniecznie stosować fotoochronę również w domach czy podczas jazdy samochodem [4], także w miesiącach zimowych.

Dopiero w ostatnich latach zaczęto zwracać uwagę na kolejną składową promieni słonecznych, jaką jest podczerwień (*infrared radiation* – IFR). Promienie IFR-A (760–1440 nm) są zdolne do uszkodzenia skóry, zmiany ekspresji niektórych genów i białek, takich jak metalloproteinazy, przez co również odgrywają rolę w przyspieszonym starzeniu się skóry oraz rozwoju zmian nowotworowych [5–7]. Promieniowanie widzialne nie jest przedmiotem wielu badań naukowych z zakresu fotobiologii, należy jednak pamiętać o udziale tych fal w rozwoju porfirii, pokrzywki świetlnej i innych fotodermatoz idiopatycznych, np. wielopostaciowych osutek świetlnych czy *chronic actinic dermatitis*.

FOTOTYP SKÓRY WG FITZPATRICKA

Fototyp skóry wg Fitzpatricka [8] jest przydatnym klinicznie narzędziem oceniającym nadwrażliwość na UVR. Im niższy jest fototyp, tym większa indywidualna predyspozycja do oparzenia i wyższe ryzyko rozwoju nowotworu skóry (tab. 1) [9].

Indywidualna nadwrażliwość na UVR może być też mierzona poprzez oznaczenie wartości minimalnej dawki rumieniowej (*minimal erythema dose* – MED), która określana jest jako ilość UVR konieczna do wywołania widocznego rumienia na skórze po 24 godzinach od ekspozycji. Oznaczanie MED szeroko stosuje się w fotobiologii, fototerapii oraz przy ustalaniu wskaźnika ochrony przeciwsłonecznej kremów z filtrami (*sun protection factor* – SPF).

ŚRODOWISKO NATURALNE

Warstwa ozonowa zatrzymuje całkowicie promienie UVC i większość UVB, pozwala natomiast prze-

Table I. Fitzpatrick phototyping scale and associated clinical features (based on [9])

Skin phototype	Skin colour	Predisposition for sunburn	I MED expressed in SED	Predisposition for tanning	Risk of skin cancer
I	White	Very high	2–3	None	Very high
II	White	Very high	3–4	Very low	Very high
III	White	Moderate	4–5	Moderate	High
IV	Moderate brown	Occasional	5–6	High	Moderate
V	Brown	Low (rarely burns)	8–12	High	Low
VI	Dark brown or black	Very low (rarely or never burns)	16–24	High (easy tanning, long-lasting effect)	Low

SED – standard erythema dose.

Table I. Skala Fitzpatricka i związane z nią cechy kliniczne (adaptowane z [9])

Fototyp skóry	Barwa skóry	Predyspozycja do oparzenia	I MED wyrażone w SED	Zdolność do opalenizny	Ryzyko rozwoju raka skóry
I	biały	bardzo duża	2–3	nigdy	bardzo wysokie
II	biały	bardzo duża	3–4	bardzo rzadko	bardzo wysokie
III	biały	umiarkowana	4–5	średnio	wysokie
IV	oliwkowy	okazjonalna	5–6	łatwo	średnie
V	brązowy	niska (rzadko)	8–12	łatwo	niskie
VI	ciemnobrązowy lub czarny	bardzo mała (rzadko lub nigdy)	16–24	łatwo i trwale	niskie

SED – standardowa dawka rumieniowa.

and visible light. The ozone layer is the thickest over the poles and the thinnest around the equator. The intensity of UVR transmission to the Earth's surface increases by 3% for every degree of increasing latitude. In addition, it changes depending on the altitude above the sea level, with UVR transmission increasing by 10% for every 300 m rise in altitude. Other factors affecting the amount of UVR passing to the Earth's surface include environmental pollution, cloud density and fog. The amount of UVR reaching people also depends on the surrounding environment. Soil reflects approximately 10% of UVR, and snow, ice, white sand, glass and metal reflect approximately 85% of total UVB. Water has no protective properties, as UVR can penetrate to about 60 cm below the water surface, producing skin exposure in people. On the other hand, good protection is provided in a dense forest [10].

PHOTOPROTECTIVE PRODUCTS

Currently available photoprotective products are formulated to ensure effective skin protection both against UVB and UVA. In addition, they must be photostable and cosmetically acceptable, and minimally harmful to people's health and the environment. In the United States, the majority of sunscreen products are registered as over-the-counter (OTC) drugs. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) requires sunscreen manufacturers to submit a dossier similar to that required of medicines includ-

nikać falom UVA i światłu widzialnemu. Warstwa ozonowa jest najgrubsza nad biegunami i najcieńsza w okolicy równika. Wraz ze zmianą o 1 stopień szerokości geograficznej transmisja UVR do powierzchni Ziemi wzrasta o 3%. Zmienia się ona również w zależności od wysokości nad poziomem morza – na każde 300 m powyżej poziomu morza zwiększa się o 10%. Na przenikanie UVR mają również wpływ zanieczyszczenie środowiska, gęstość chmur i mgła. Ilość UVR docierającego do ludzi ma też związek z otoczeniem, w którym przebywają. Gleba odbija ok. 10% UVR, a śnieg, lód, biały piasek, szkło i metal ok. 85% UVB. Woda nie ma właściwości ochronnych, gdyż UVR przenika do ok. 60 cm poniżej jej powierzchni i wpływa na skórę osób, które się tam znajdują. Dobrą ochronę daje natomiast gęsty las [10].

PREPARATY OCHRONNE

Obecnie stosowane preparaty ochronne mają na celu skuteczną ochronę skóry zarówno przed promieniami UVB, jak i UVA. Dodatkowo muszą być fotostabilne i akceptowalne kosmetycznie, a także mieć minimalną szkodliwość w stosunku do zdrowia ludzi oraz środowiska. W USA większość preparatów z filrami jest rejestrowana jako leki wydawane bez przepisu lekarza (*over-the-counter* – OTC). Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) wymaga od producentów przedstawienia dokumentacji porównywalnej z lekami, w tym szerokiej dokumentacji dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa oraz wyników

ing comprehensive documentation on the efficacy and safety, as well as trial results demonstrating that such products are not absorbed into the skin. For this reason, no new sunscreen filter has been approved in the USA since 2002. Sunscreen products have a similar status in Canada, however it does not apply to products containing solely zinc oxide, titanium dioxide or para-aminobenzoic acid, as they are classified as the so-called natural health products. In Australia most photoprotective products are included in the category of therapeutic goods and are subject to entry in the Australian Register of Therapeutic Goods [11]. In European Union, China, India, Japan and member states of the Association of Southeast Asian Nations and the *Mercado Comun del Sur* in South America photoprotective products are regarded as cosmetics with more rigorous approval criteria [12]. The observed discrepancy in laws results in a smaller number of photoprotective products available in the United States and Canada, compared to other countries across the world.

CLINICAL BENEFITS OF USING SUNSCREENS

The primary function of sunscreens is to prevent negative health effects induced by UVR. A 4-year study conducted in Nambour, QLD, Australia [13] in a group of over 1,600 people aged 25–75 years has shown that regular sunscreen use reduces the risk of developing melanoma and squamous cell carcinoma. Similar findings, obtained in other studies, apply to the inhibition of actinic keratosis [14]. Research to date has failed to show unambiguously that regular photoprotection lowers the risk of basal cell carcinoma, however it has revealed a (statistically insignificant) tendency for its reduced incidence in people using sunscreens [15, 16]. Multiple studies have indicated that sunscreens are effective in delaying the process of photoaging of the skin both at the clinical and molecular levels [17, 18]. Furthermore, studies have shown that photoprotection has an ability to inhibit immunosuppression mediated by exposure to UVR [19]. An appropriate use of photoprotective creams prevents the development of photodermatoses [20, 21]. Protecting the skin from erythema through appropriate use of photoprotection is also extremely important in view of the fact that sunburn is recognized as a risk factor for melanoma development [22].

Major emphasis should also be placed on photoprotection in patients treated for autoimmune diseases, particularly systemic lupus erythematosus (SLE), and in patients after organ transplantation. One study has shown a reduced severity of skin lesions in SLE patients regularly using sunscreens, and another has

badań potwierdzających, że produkty te nie są wchłaniane przez skórę. Z tego powodu w USA nie zarejestrowano żadnego nowego filtru od 2002 r. W Kanadzie preparaty zawierające filtry mają podobny status. Nie dotyczy to produktów zawierających wyłącznie tlenek cynku, dwutlenek tytanu lub kwas paraaminobenzoowy, które zalicza się do tzw. naturalnych produktów zdrowotnych. W Australii większość preparatów fotoochronnych należy do tzw. produktów terapeutycznych i podlega rejestracji przez *Australian Register of Therapeutic Goods* [11]. W Unii Europejskiej, Chinach, Indiach, Japonii oraz krajach członkowskich Stowarzyszenia Narodów Azji Południowo-Wschodniej oraz Wspólnego Rynku Południa w Ameryce Południowej preparaty fotoochronne są uznawane za kosmetyki o zaostrzonych kryteriach rejestracyjnych [12]. Wynikiem rozbieżności w tych regulacjach jest mniejsza liczba dostępnych preparatów ochronnych w USA i Kanadzie w porównaniu z innymi krajami świata.

KORZYŚCI KLINICZNE ZE STOSOWANIA PREPARATÓW Z FILTRAMI

Rolą kremów ochronnych jest zapobieganie negatywnym efektom zdrowotnym wywoływanym przez UVR. W 4-letnim badaniu przeprowadzonym w Nambour, QLD, Australia [13] w grupie ponad 1600 osób w wieku 25–75 lat wykazano, że regularne stosowanie preparatów ochronnych redukuje ryzyko rozwoju czerniaka i raka kolczystokomórkowego skóry. Podobne obserwacje z innych badań dotyczą hamowania rozwoju rogowacenia słonecznego [14]. W dotychczas prowadzonych badaniach nie wykazano jednoznacznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka podstawnokomórkowego w wyniku regularnego stosowania fotoprotekcji, ale stwierdzono tendencję (nieistotną statystycznie) do jego rzadszego występowania u osób aplikujących preparaty z filtrami UV [15, 16]. W wielu badaniach potwierdzono skuteczność fotoprotekcji w opóźnianiu zjawiska fotostarzenia skóry, zarówno na poziomie klinicznym, jak i molekularnym [17, 18]. Dodatkowo w badaniach wykazano zdolność hamowania immunosupresji mediowanej przez ekspozycję na UVR [19]. Odpowiednie stosowanie kremów fotoochronnych działa profilaktycznie w stosunku do fotodermatoz [20, 21]. Ochrona skóry przed powstaniem rumienia poprzez prawidłowo stosowaną fotoprotekcję jest też niezmiernie ważna ze względu na uznanie oparzenia skóry za czynnik ryzyka rozwoju czerniaka [22].

Dużą wagę należy przykładać do ochrony przeciwsłonecznej w terapii chorób autoimmunologicznych, zwłaszcza toczenia rumieniowatego układowego (*systemic lupus erythematosus* – SLE), a także u pacjentów po przeszczepieniach narządów. W jednym z badań zaobserwowano mniejsze nasilenie

revealed a lower risk of actinic keratosis and squamous cell carcinomas in organ recipients [23, 24].

UV FILTERS

UV filters, which can be divided into organic (chemical) or inorganic (physical, mineral) types, and have an ability to absorb or reflect UVR. Organic filters take a liquid or solid form, and have a capacity to absorb photons from UVB and UVA radiation, and convert them into heat. There are five basic types of chemical filters: 4-aminobenzoic acid (PABA) derivatives, benzophenones, salicylates, cinnamates and others. PABA derivatives demonstrate a very good UVB absorption capacity, and benzophenones are very effective at absorbing UVA2 waves (320–400 nm). Since salicylates are poor UVB absorbers, they are often used in combination with other organic filters. Cinnamates are also very effective at absorbing UVB radiation (tables 2 and 3) [25].

Physical filters are particles which reflect and scatter UV photons. They also protect the skin from the effect of visible radiation. Initially they were unacceptable as ingredients for the cosmetic industry, however nowadays, thanks to micronization, they are regarded as a good cosmetic option. Micronization has caused UVB absorption by titanium dioxide to increase, though without affecting the properties of zinc oxide. However, it has decreased the absorption of UVA and visible light by titanium dioxide.

zmian skórnych u chorych na SLE regularnie stosujących kremy ochronne, w kolejnym – mniejsze ryzyko rozwoju rógowacenia słonecznego i raków kolczysto-komórkowych u biorców narządów [23, 24].

FILTRY UV

Filtry UV mogą być organiczne (chemiczne) lub nieorganiczne (fizyczne, mineralne) i mogą pochłaniać lub odbijać UVR. Filtry organiczne występują w postaci płynnej lub stałej i mają zdolność absorbowania fotonów z promieni UVB i UVA i zamiany pochłoniętej energii w ciepło. Jest pięć podstawowych typów filtrów chemicznych: pochodne kwasu 4-aminobenzoesowego (PABA), benzofenony, salicylany, cynamoniany i inne. Pochodne PABA mają bardzo dobrą zdolność absorpcji UVB, benzofenony dobrze absorbują fale UVA2 (320–400 nm). Salicylany słabo pochłaniają UVB, dlatego są często stosowane w połączeniu z innymi filtrami organicznymi. Cynamoniany również bardzo dobrze pochłaniają UVB (tab. 2 i 3) [25].

Filtry fizyczne to cząsteczki, które odbijają i rozpraszają fotony UV. Stanowią również ochronę przed światłem widzialnym. Początkowo były one nieakceptowalne kosmetycznie, jednak obecnie dzięki mikronizacji są dobrą opcją kosmetyczną. Mikronizacja spowodowała zwiększenie absorpcji UVB przez dwutlenek tytanu, natomiast nie wpłynęła na właściwości tlenku cynku. Spowodowało to jednak zmniejszenie absorpcji UVA oraz światła widzialnego przez dwutlenek tytanu.

Table 2. Popular UVR filters (based on [25])

UVB filters	Aminobenzoates:	Cinnamates:	Salicylates:	Others:
	– 2-ethylhexyl 4-(dimethylamino) benzoate (Padimate O)	– 2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate – cinoxate	– 2-ethylhexyl salicylate – homosalate – triethanolamine salicylate	– octocrylene – 2-phenylbenzimidazole-5-sulphonic acid – 4-methylbenzylidene camphor – ethylhexyl triazone – isopentyl 4-methoxycinnamate – iscotrizinole
UVA filters	Benzophenones:	Others:		
	– benzophenone-3 (oxybenzone) – benzophenone-8 (dioxibenzone) – benzophenone-4 – benzophenone-5	– avobenzone – methyl anthranilate – ecamsule – drometrisole trisiloxane (also UVB) – bemotrizinole (also UVB) – bisotrizole (also UVB)		
Inorganic (physical) filters	zinc oxide, titanium dioxide			

Tabela 2. Popularne filtry UVR (adaptowane z [25])

filtry UVB	aminobenzoesany: – 2-etyloheksylo-4- (dimetyloamino) benzoesan (Padymat O)	cynamoniany: – 4-metoksycynamonian 2-etyloheksylo – cynoksat	salicylany: – salicylan 2-etyloheksylo – homosalat – salicylan trietanoloaminy	Inne: – oktokrylen – kwas 2-fenylenobenzimidazolo- 5-sulfonowy – 4-metylo- benzylidenokamfora – etyloheksylo-triazon – 4-metoksycynamonian izopentylo – iskotrizinol
	filtry UVA	benzofenony: – benzofenon-3 (Oksybenzon) – benzofenon-8 (Dioksybenzon) – benzofenon-4 – benzofenon-5	Inne: – awobenzon – antranilan metylu – ecamsule – trisiloksan drometrizolu (również dla UVB) – bemotrizinol (również dla UVB) – bisoktrizol (również dla UVB)	
Filtry nieorganiczne (fizyczne)	tlenek cynku, dwutlenek tytanu			

According to the adopted regulations (Regulation (EC) No. 1223/2009 of 30 November 2009) sunscreen products should demonstrate effective protection against both UVB and UVA radiation. Accordingly, it is recommended that every product of this type should contain a combination of filters covering the whole desired radiation spectrum. The minimum required level of UVB protection is 6 (some sunscreens with SPF = 2 and 4 may not be advertised as sun protection products), the minimum UVA/UVB protection ratio should be 1/3, and the molecular weight of filters should be higher than 500 Da in order to prevent their transdermal penetration. The underlying assumption is that sunscreens should remain on the skin rather than penetrate into the epidermis or dermis [26]. All the filters listed in table 3 meet this condition. Modern cosmetics are formulated on the basis of several substances aimed to achieve complete and effective skin protection against UV radiation. A combination of several UV filters increases the total efficacy of the product.

FACTOR OF SUN PROTECTION IN THE UVB RANGE (SPF)

The effectiveness of UVB sunscreens is measured using the standardized international sun protection factor (SPF). Sun protection factor represents the ratio of the minimum dose of radiation producing erythema (minimal erythema dose – MED) on the skin protected with a specific sunscreen to the minimum

Przyjęte obecnie regulacje (Regulacja EC Nr 1223/2009 z 30.11.2009 r.) dotyczące filtrów zakładają, że aby dany produkt mógł być zakwalifikowany jako skuteczny produkt ochrony przeciwsłonecznej, musi chronić zarówno przed UVB, jak i UVA, czyli zaleca się, aby w jednym preparacie znajdowała się kombinacja filtrów pokrywająca całe pożądane spektrum. Minimalny stopień ochrony przed UVB wynosi 6 (niektóre preparaty o SPF = 2 lub 4 nie mogą być reklamowane jako produkty ochronne), minimalny stosunek ochrony UVA do UVB musi wynosić co najmniej 1/3, a także masa cząsteczkowa filtru powinna wynosić powyżej 500 Da, gdyż zapobiega to przeskórnemu przenikaniu filtru. Z założenia kosmetyk ten powinien pozostawać na skórze, a nie wnikać do naskórka lub skóry właściwej [26]. Wszystkie filtry wymienione w tabeli 3 spełniają ten warunek. W nowoczesnych kosmetykach stosuje się jednocześnie kilka substancji mających zapewnić skuteczną i pełną ochronę skóry przed promieniowaniem UV. Połączenie kilku filtrów UV zwiększa całkowitą skuteczność produktu.

WSKAŹNIK OCHRONY PRZECIWSŁONECZNEJ W ZAKRESIE UVB (SPF)

Miarą skuteczności kosmetyków chroniących przed promieniowaniem UVB jest standaryzowany i międzynarodowy współczynnik SPF. Oznacza on stosunek minimalnej dawki promieniowania (MED) powodującej rumień na skórze chronionej danym preparatem do minimalnej dawki promieniowania (MED)

Table 3. New filters, available in Europe, non-approved by the FDA (based on [25])

Filter	Absorption peak [nm]
UVA: – ecamsule (Mexoryl SX)	345
UVB: – ethylhexyl triazone – isopentyl 4-methoxycinnamate – iscotrizinole – 4-methylbenzylidene camphor	314 308 311 300
UVA/UVB: – drometrizole trisiloxane – bemotrizinole – bisoctrizole	303/341 310/343 305/360

Tabela 3. Nowe filtry, dostępne w Europie, niezaprobowane przez FDA (adaptowane z [25])

Filtr	Szczyt absorpcji [nm]
UVA: – ecamsule (Mexoryl SX)	345
UVB: – etyloheksylotriazon – 4-metoksycynamonian izopentylu – iskotrizinol – 4-metylobenzylidenokamfora	314 308 311 300
UVA/UVB: – trisiloksan drometrizolu (Mexoryl XL) – bemotrizinol (Tinosorb S) – bisoktrizol (Tinosorb M)	303/341 310/343 305/360

dose of radiation producing erythema (MED) on unprotected skin [27]: $SPF = MED$ of photoprotected skin/ MED of unprotected skin.

It is vital to understand the concept underlying the SPF, as it shows clearly that the application of a sunscreen with $SPF = 30$ to the skin does not mean that the protected skin can be exposed to sunlight for a period thirty times longer than the unprotected skin. What the SPF rating of 30 means is that the dose of radiation producing erythema after the application of a sunscreen with $SPF 30$ can be thirty times higher than the dose of radiation inducing erythema on the skin unprotected by sunscreen. Another important point is that no sunscreen guarantees 100% skin protection against UVR. A sunscreen with $SPF 15$ is known to protect the skin against UVB in 93.3%, with $SPF 30$ – in 96.7%, and with $SPF 50$ – in 98.3%. Under the current regulations (Regulation (EC) No. 1223/2009 of 30 November 2009) the maximum SPF which can be declared on photoprotective products is 50+. In Poland and in other European countries SPF assessment is performed using a method recommended by COLIPA (*European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association*) which is based on *in vivo* cosmetic testing. The test product

wywołującej rumień na skórze niechronionej [27]: $SPF = MED$ skóry chronionej/ MED skóry niechronionej.

Bardzo ważne jest zrozumienie zasady SPF, gdyż fakt, że preparat ochronny ma $SPF = 30$ nie oznacza, że skórę z naniesionym preparatem można poddawać działaniu promieniowania słonecznego w czasie 30-krotnie dłuższym niż skórę niechronioną, ale jedynie, że dawka promieniowania wywołująca rumień po zastosowaniu danego preparatu może być 30-krotnie wyższa niż dawka promieniowania potrzebna do wywołania rumienia na skórze niechronionej. Należy także pamiętać, że żaden preparat ochronny nie działa protekcyjnie na skórę w 100% w stosunku do UVR. Wiadomo, że krem o współczynniku $SPF = 15$ chroni skórę przed promieniowaniem UVB w 93,3%, o $SPF = 30$ – w 96,7%, a $SPF 50$ – w 98,3%. Zgodnie z obowiązującymi regulacjami (Regulacja EC Nr 1223/2009 z 30.11.2009 r.) maksymalny współczynnik, jaki może być deklarowany na produktach fotoprotekcyjnych, wynosi 50+. W Polsce oraz w innych krajach Unii Europejskiej do oceny SPF stosowana jest metoda COLIPA (*European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association*), która polega na badaniach kosmetyków w warunkach *in vivo*. Preparat aplikowany jest na powierzchnię skóry pleców w ilości 2 mg/cm². Zwięk-

is applied to the skin of the back at an application rate of 2 mg/cm². Increasing doses of UVB radiation emitted by a xenon lamp produce erythema. The time after which erythema develops on the photo-protected and unprotected skin is measured. The SPF value (6, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 50+) is assigned depending on the results. In Europe, Canada, Australia and Japan the SPF procedure is described in the ISO 24444 standard which has been in force since 2010. In the United States the determination of SPF values is regulated by the Food and Drug Administration (FDA). Results obtained by performing measurements according to both procedures are similar [28, 29].

FACTOR OF SUN PROTECTION IN THE UVA RANGE

Erythema induced by skin exposure to UVA develops much later, hence SPF is not suitable for this wavelength range. The following methods are used for assessing the degree of UVA protection:

- a) persistent pigment darkening (PPD),
- b) immediate pigment darkening (IPD),
- c) protection factor in the UVA (PFA or APF),
- d) critical wavelength.

The methods of PPD and IPD are based on the phenomena associated with oxidative transformations of melanin occurring under the influence of UVA radiation. With the method of PPD, measurements are performed 2–24 hours after the end of exposure. Persistent pigment darkening value represents the ratio of the UVA radiation dose inducing a visible reaction on the skin protected with a UVA sunscreen to the radiation dose triggering a reaction on the unprotected skin. The method of IPD is based on evaluating short-term brown colouring of the skin which arises rapidly and disappears within several minutes. The reaction occurs in people with higher skin phototypes. Another method to measure the UVA protection factor (PFA or APF) involves evaluating, also *in vivo*, erythema or tanning during a 24-hour period. *In vitro* tests are conducted to determine the critical wavelength, i.e. the wavelength below which the area under the curve showing the relationship between absorbance and wavelength represents 90% of the 290–400 nm range [27]. Based on the guidelines issued by the European Commission (Commission Recommendation of 22 September 2006 on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto, notified under document number C(2006) 4089), appropriate standards have been developed for the UVA protection factor (ISO 24442: 2011, PN-EN ISO 24443: 2012), which are also in force in Poland.

szanie dawek promieniowania UVB emitowanych przez lampę ksenonową wywołuje rumień. Określany jest czas, po jakim pojawia się rumień na skórze chronionej oraz niechronionej preparatem. Wartość SPF (6, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 50+) oznacza się w zależności od uzyskanych wyników. Od 2010 r. w Europie, Kanadzie, Australii i Japonii obowiązuje norma ISO 24444 opisująca procedurę wykonania SPF, natomiast w Stanach Zjednoczonych określenie współczynnika SPF regulowane jest przez Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA). Wyniki uzyskiwane w pomiarach wykonywanych wg dwóch projektów są porównywalne [28, 29].

WSKAŹNIK OCHRONY PRZECIWSŁONECZNEJ W ZAKRESIE UVA

Rumień związany z ekspozycją skóry na UVA pojawia się znacznie później, dlatego wskaźnika ochrony SPF nie można stosować dla tego zakresu fal. W celu oznaczenia stopnia ochrony przed UVA stosuje się metody:

- a) trwałej pigmentacji (*persistent pigment darkening* – PPD),
- b) bezpośredniej pigmentacji (*immediate pigment darkening* – IPD),
- c) wskaźnika ochrony przed UVA (*protection factor in the UVA* – PFA lub APF),
- d) krytycznej długości fali.

Przesłanką do stosowania metody PPD i IPD są zjawiska związane z oksydacyjnymi przemianami melaniny powstającymi pod wpływem promieniowania UVA. W metodzie PPD pomiaru pigmentacji dokonuje się po 2–24 godzinach od zakończenia ekspozycji. Wartość PPD to stosunek dawki promieniowania UVA wywołującej widoczną reakcję na skórze chronionej preparatem z filtrem UVA do dawki promieniowania wywołującej reakcję na skórze niechronionej. Metoda IPD opiera się na badaniu krótkotrwałego zbrązowienia skóry, które szybko się pojawia, a następnie zanika w ciągu kilku minut. Występuje u osób z wyższymi fototypami skóry. Metoda pomiaru PFA lub APF polega na ocenie, także w warunkach *in vivo*, w ciągu 24 godzin rumienia albo opalenizny. W warunkach *in vitro* określa się krytyczną długość fali, tj. taką, poniżej której pole powierzchni pod wykresem zależności absorpcji od długości fali stanowi 90% z zakresu 290–400 nm [27]. Zgodnie z zaleceniami Komisji Europejskiej (Zalecenia Komisji w sprawie skuteczności produktów ochrony przeciwsłonecznej i odnoszących się do niej oświadczeń; Zalecenia Komisji Europejskiej z dn. 22 września 2006, Nr dokumentu 4089) opracowano odpowiednie normy dotyczące wskaźnika ochrony przed UVA (Norma ISO 24442: 2011, Norma PN-EN ISO 24443: 2012 Norma z 2012 r.), które obowiązują również w Polsce.

PROPERTIES OF A PERFECT PHOTOPROTECTOR

The most important property is by far a broad spectrum of protection against UVB and UVA radiation. Another crucial characteristic is product photostability. After the absorption of photons the substance enters the excited state. The absorbed energy must be rapidly given off in the form of heat and the product must return from the excited state to the ground state. If the reaction is too slow, the breaking of chemical bonds and filter degradation may occur. Physical filters exhibit better photostability than organic filters. Another factor potentially disturbing the filter structure is high temperature (for example in direct sunlight, in closed cars). Consequently, patients should be advised to ensure appropriate storage conditions for UV sunscreen products [30]. In addition, they should be water resistant and safe in use. Attention should be given to the designation of water resistance (all relevant regulations forbid the use of the term *waterproof* and require using the term *water resistant*). Water resistance is evaluated by measuring the SPF before and after two water baths of 20 minutes each. To be designated as water resistant, the SPF must reach 50% or more in relation to the value determined prior to the contact of the product with water. For a given product to be labelled as highly water resistant, it must retain the same SPF value after four 20-minute water baths [9]. Unlike the European standards listed above, the FDA requires that the SPF value after a water bath be identical to the value before contact with water [31].

ACKNOWLEDGMENTS

The Authors wish to thank cosmetic technology engineer Joanna Rosolak-Narbutt for her assistance in the translation of chemical names of chemical filters.

CONFLICT OF INTEREST

The Authors declare that the guidelines presented in this study should not be interpreted as recommendations of any specific product or manufacturer.

References

Piśmiennictwo

1. Hanneman K.K., Cooper K.D., Baron E.D.: Ultraviolet immunosuppression: mechanisms and consequences. *Dermatol Clin* 2006, 24, 19-25.
2. Lavker R.M., Gerberick G.F., Veres D., Irwin C.J., Kaidbey K.H.: Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVB and UVA in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32, 53-62.
3. Seité S., Moyal D., Verdier M.P., Hourseau C., Fourtanier A.: Accumulated p53 protein and UVA protection level of sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000, 16, 3-9.
4. Almutawa F., Vandal R., Wang S.Q., Lim H.W.: Current status of photoprotection by window glass, automobile glass, window films, and sunglasses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013, 29, 65-72.

CECHY IDEALNEGO PREPARATU FOTOPROTEKCYJNEGO

Najważniejszą cechą jest szeroka ochrona dotycząca fal UVB i UVA. Niezwykle ważna jest również fotostabilność preparatów. Po pochłonięciu fotonów substancja wchodzi w stan wzbudzenia i zaabsorbowana energia musi szybko być oddana w postaci ciepła, a preparat ze stanu wzbudzonego wrócić do stanu wyjściowego. W przypadku zbyt wolnej reakcji może dochodzić do rozerwania wiązań chemicznych i degradacji filtru. Filtry fizyczne wykazują wyższą fotostabilność od filtrów organicznych. Do zaburzeń w strukturze filtrów dochodzi też pod wpływem wysokich temperatur (bezpośrednio na słońcu, w zamkniętych samochodach). Dlatego należy przestrzegać pacjentów przed nieodpowiednim przechowywaniem kremów zawierających filtry UV [30]. Preparaty powinny być też wodoodporne i bezpieczne. Należy zwrócić uwagę, w jaki sposób oznaczana jest wodoodporność (wszystkie dostępne regulaminy zabraniają stosowania określenia *waterproof* i nakazują stosowanie wyrażenia *water resistant*). Oporność na wodę oznacza się poprzez określenie SPF przed i po 2-krotnej kąpeli wodnej (każda kąpiel trwa 20 minut). Aby preparat mógł zyskać miano *water resistant*, SPF musi osiągnąć wartość co najmniej 50% wartości uzyskanej przed kontaktem z wodą. Aby określić dany preparat jako bardzo mocno odporny na wodę, taka sama wartość SPF musi być uzyskana po czterech 20-minutowych kąpielach wodnych [9]. W przeciwieństwie do wyżej podanych norm europejskich FDA wymaga, żeby wartość SPF po kąpeli wodnej była identyczna z wartością przed kontaktem z wodą [31].

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują inż. technologii kosmetyków Joannie Rosolak-Narbutt za pomoc w tłumaczeniu nazw chemicznych filtrów chemicznych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują, że prezentowane w tym opracowaniu zalecenia nie stanowią rekomendacji żadnego konkretnego produktu lub producenta.

5. Calles C., Schneider M., Macaluso F., Benesova T., Krutmann J., Schroeder P.: Infrared A radiation influences the skin fibroblast transcriptome: mechanisms and consequences. *J Invest Dermatol* 2010, 130, 1524-1536.
6. Schroeder P., Lademann J., Darvin M.E., Stege H., Marks C., Bruhnke S., et al.: Infrared radiation-induced matrix metalloproteinase in human skin: implications for protection. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 2491-2497.
7. Jantschitsch C., Majewski S., Maeda A., Schwarz T., Schwarz A.: Infrared radiation confers resistance to UV-induced apoptosis via reduction of DNA damage and upregulation of antiapoptotic proteins. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 1271-1279.
8. Fitzpatrick T.B.: The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988, 124, 869-871.
9. Young A.R., Claveau J., Rossi A.B.: Ultraviolet radiation and the skin: photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2017, 76 (3S1), S100-S109.
10. Kullavanijaya P., Lim H.W.: Photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2005, 52, 937-958.
11. Young A.R., Claveau J., Rossi A.B.: Ultraviolet radiation and the skin: photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2017, 76, S100-S109.
12. Stiefel C., Schwacki W.: Photoprotection in changing times – UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects. *Int J Cosmet Sci* 2015, 37, 2-30.
13. Green A.C., Williams G.M., Logan V., Stratton G.M.: Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011, 29, 257-263.
14. Darlington S., Williams G., Neale R., Frost C., Green A.: A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol* 2003, 139, 451-455.
15. van der Pols J.C., Williams G.M., Pandeya N., Logan V., Green A.C.: Prolonged prevention of squamous skin carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15, 2546-2548.
16. Green A.C., Williams G.M.: Point: sunscreen use is a safe and effective approach to skin cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, 16, 1921-1922.
17. Hughes M.C., Williams G.M., Baker P., Green A.C.: Sunscreen and prevention of skin aging: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013, 158, 781-790.
18. Seite S., Fourtanier A.M.: The benefit of daily photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 160-166.
19. Moyal D.D., Fourtanier A.M.: Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet-simulated radiation and natural sunlight-induced immunosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, S149-S154.
20. Bissonnette R., Nigen S., Bolduc C.: Influence of the quantity of sunscreen applied on the ability to protect against ultraviolet-induced polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012, 28, 240-243.
21. Schleyer V., Weber O., Yazdi A., Benedix F., Dietz K., Röcken M., et al.: Prevention of polymorphic light eruption with a sunscreen of very high protection level against UVB and UVA radiation under standardized photodiagnostic conditions. *Acta Derm Venereol* 2008, 88, 555-560.
22. Pinault L., Bushnik T., Fioletov V., Peters C.E., King W.D., Tjepkema M.: The risk of melanoma associated with ambient summer ultraviolet radiation. *Health Rep* 2017, 17, 3-11.
23. Kuhn A., Gensch K., Haust M., Meuth A.M., Boyer F., Dupuy P., et al.: Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64, 37-48.
24. Loden M., Beitner H., Gonzales H., Edström D.W., Akerström U., Austad J., et al.: Sunscreen use: controversies, challenges and regulatory aspects. *Br J Dermatol* 2011, 165, 255-262.
25. Mancuso J.B., Maruthi R., Wang S.Q., Lim H.W.: Sunscreens: an update. *Am J Clin Dermatol* 2017, 18, 643-650.
26. Wang S.Q., Xu H., Stanfield J.W., Osterwalder U., Herzog B.: Comparison of ultraviolet A light standards in the United States and European Union through in vitro measurements of commercially available sunscreens. *J Am Acad Dermatol* 2017, 77, 42-47.W
27. Gwardys A., Chwała C.: Współczesne metody badania kosmetyków do opalania. *Świat Przem Kosmet* 2013, 1, 18-21.
28. Technical Committee ISO/TC 217, *Cosmetics. ISO 24444. 2010.*: Cosmetics – sun protection test methods – in vivo determination of the sun protection factor (SPF). Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2010.
29. Wang S.Q., Lim H.W.: Current status of the sunscreen regulation in the United States: 2011 Food and Drug Administration's final rule on labeling and effectiveness testing. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65, 863-869.
30. Jung G.W., Ting P.T., Salopek T.G.: Stability of sunscreens and sunblocks following exposure to extreme temperatures. *J Am Acad Dermatol* 2012, 66, 1007-1009.
31. Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration (FDA) 21 CFR 201.327. FDA-1978-N-0018-0698: Labeling and effectiveness testing; sunscreen drug products for over-the counter human use. Final rule. *Fed Regist* 2011, 76, 35620-35665.

Received: 4.12.2017

Accepted: 3.01.2018

Otrzymano: 4.12.2017 r.

Zaakceptowano: 3.01.2018 r.

How to cite this article

Narbutt J., Wolska H., Kaszuba A., Langner A., Lesiak A., Maj J., Placek W., Reich A., Rudnicka L., Zegarska B.: Photoprotection. Recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1: Ultraviolet radiation and sunscreens. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 19-29. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.74163>.