

Wartość fototypu skóry w przewidywaniu odczynu fototoksycznego po doustnym i kąpielowym zastosowaniu psoralenu u pacjentów przed planowaną PUVA-terapią

Usefulness of skin phototype as a parameter of phototoxicity after oral or topical administration of psoralen in patients before PUVA therapy

Alina Chabior

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Waldemar Placek

Przegl Dermatol 2009, 96, 255–263

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

fototyp skóry, minimalna dawka fototoksyczna, fotochemoterapia.

KEY WORDS:

skin phototype, minimal phototoxic dose, photochemotherapy.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr med. Alina Chabior
Katedra i Klinika Dermatologii,
Chorób Przenoszonych Drogą
Płciową i Immunodermatologii,
Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy Uniwersytetu
Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. K. Kurpińskiego 5
85-096 Bydgoszcz

Wprowadzenie. Przed rozpoczęciem fototerapii konieczna jest ocena wrażliwości skóry na promieniowanie ultrafioletowe. Dotychczas w wielu ośrodkach stosuje się klasyfikację fototypów skóry zaproponowaną w 1975 roku przez Fitzpatricka. Ocena fototypu na podstawie reakcji skóry na 30-minutową ekspozycję na słońce po raz pierwszy w okresie lata stała się przydatna do oszacowania początkowych dawek promieniowania ultrafioletowego podczas fototerapii. Od tego czasu ukazało się wiele prac badających zależność między fototypem skóry i jej wrażliwością na promieniowanie ultrafioletowe.

Cel pracy. Celem pracy było określenie przydatności oznaczania fototypu skóry jako parametru wrażliwości na UVA po miejscowym lub doustnym zastosowaniu psoralenu.

Material i metodyka. Do badania zakwalifikowano 317 osób w wieku 10–78 lat. Oceniano fototyp skóry zgodnie z klasyfikacją Fitzpatricka. U 281 pacjentów wykonano próbę fototoksyczną po 2 godzinach od przyjęcia 5-metoksypsoralenu w dawce 1,2–1,4 mg/kg m.c., a u 36 osób bezpośrednio po 20-minutowej kąpeli w roztworze 8-metoksypsoralenu (1 mg/l, 37°C). Wyniki badań poddano analizie statystycznej.

Wyniki. Wykazano istotną statystycznie korelację między fototypem skóry a minimalną dawką fototoksyczną (ang. *minimal phototoxic dose* – MPD). Średnia MPD wynosiła 2630 mJ/cm², a oznaczone wartości mieściły się w przedziale 1000–6000 mJ/cm². Stwierdzono szeroki zakres wartości MPD wśród osób z tym samym fototypem skóry oraz znaczny stopień identycznych wartości w sąsiednich fototypach. Wykazano istotnie większe wartości MPD po doustnym podaniu 5-MOP niż po kąpeli w roztworze 8-MOP. Nie wykazano istotnego związku między wynikami testów świetlnych a wiekiem i płcią badanych. Wyniki prób świetlnych nie różniły się między grupą pacjentów a grupą kontrolną.

Wnioski. Znaczna zmienność osobnicza MPD u pacjentów z identycznym typem skóry wskazuje na konieczność przeprowadzania testów świetlnych przed rozpoczęciem fototerapii. Ocena fototypu skóry według Fitzpatricka nie jest wystarczająca do ustalenia optymalnej dawki UVA podczas fotochemoterapii.

ABSTRACT

Introduction. The assessment of cutaneous sensitivity to UV radiation is necessary prior to phototherapy. The classification of phototype proposed by Fitzpatrick in 1975 is a method still used in many dermatology centres. The patient's skin phototype depends on the individual past history of solar induced erythema and tanning after 30 minutes of first summer sun exposure and has proved useful for estimating the initial dose of ultraviolet radiation in phototherapy. Since that time many papers on the relation between skin phototype and skin sensitivity to ultraviolet radiation have been reported.

Objective. The purpose of this study was to assess the usefulness of skin phototype evaluation as a parameter of UVA sensitivity after oral or topical administration of psoralen in patients before PUVA therapy.

Material and methods. Three hundred and seventeen persons, aged 10-78 years, were enrolled into the study. The skin phototype was recorded according to Fitzpatrick's classification. The MPD was determined in 281 patients by phototesting 2 h after ingestion of 5-MOP, given in standard doses of 1.2-1.4 mg/kg or directly after 20-min 8-MOP bath (1 mg/l, 37°C) in 36 subjects. Parametric and non-parametric statistical tests were used.

Results. There was a significant correlation between skin phototype and MPD value. Mean MPD value was 2630 mJ/cm² (range from 1000 to 6000 mJ/cm²). Our results demonstrated a very wide range of MPD within subjects with identical skin type and a considerable overlap in the MPD values among neighbouring skin phototypes. The MPD determined after ingestion of 5-MOP was significantly higher than after 8-MOP bath. Age and gender did not substantially influence the results of phototesting. There was no significant difference in results of phototests in patients before phototherapy and those in healthy volunteers.

Conclusion. Our results indicate significant individual differences in the MPD values in patients with identical skin types, which indicates the necessity of phototesting before phototherapy. Fitzpatrick's classification of skin phototype alone is not enough to establish the initial dose of UVA before photochemotherapy.

WPROWADZENIE

Fotokemoterapia jest jedną z głównych metod leczniczych wykorzystywanych w dermatologii. Stosuje się ją w monoterapii, a także w skojarzeniu z leczeniem ogólnym i miejscowym. Naświetlanie promieniowaniem UVA w połączeniu z lekami o właściwościach fototoksycznych okazało się skuteczne w leczeniu wielu schorzeń skóry, takich jak: łuszczyca, choroby alergiczne, zaburzenia barwnikowe, zaburzenia rogowacenia oraz choroby przebiegające z nadwrażliwością na światło i inne. Wpływ antyproliferacyjny, immunosupresyjny i immunomodulujący fotokemoterapii pozwala osiągnąć całkowitą lub częściową remisję objawów chorobowych.

Szerokie wprowadzenie do fototerapii naświetlań metodą PUVA (ang. *psoralen ultra-violet A*) i promieniowaniem UVB przyczyniło się do powstania metod umożliwiających prognozowanie indywidualnej odpo-

wiedzi skóry na słońce lub sztuczne źródła promieniowania ultrafioletowego. Do połowy lat 60. XX wieku określenie rasy było formalnie stosowane jako naukowa klasyfikacja kolorów skóry. W 1975 roku Thomas Fitzpatrick wprowadził klasyfikację fototypów skóry [1]. Podział ten uwzględnia uzyskane z wywiadu dane dotyczące reakcji skóry na słońce – jej skłonność do poparzenia i rozwoju opalenizny. Na tej podstawie Fitzpatrick wyodrębnił sześć fototypów skóry (tab. I). Klasyfikacja ta znalazła szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej, np. przed planowaną fototerapią, czy w badaniach epidemiologicznych nad związkiem raków skóry z promieniowaniem słonecznym.

Ustalanie dawek promieniowania UVA podczas terapii PUVA opiera się obecnie na dwóch metodach – ocenie fototypu skóry bądź wcześniejszym ustaleniu minimalnej dawki fototoksycznej (ang. *minimal phototoxic dose* – MPD). Wykonywanie prób fototoksycznych jest postę-

Tabela I. Typy skóry według Fitzpatricka, 1988 rok [1]
 Table I. Skin phototypes according to Fitzpatrick score [1]

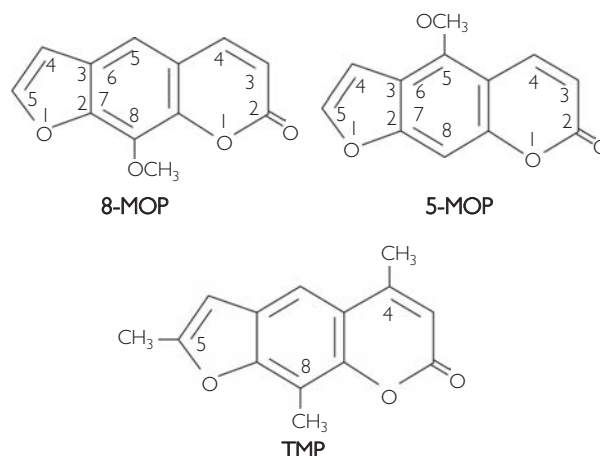
Typ skóry	Oparzenie słoneczne	Ściemnienie skóry	Populacja
I	zawsze	nigdy	celtycka
II	zawsze	czasami	kaukaska
III	czasami	zawsze	kaukaska
IV	nigdy	zawsze	kaukaska
V	nigdy	zawsze	rdzenni Amerykanie
VI	nigdy	zawsze	Afroamerykanie

Reakcja na pierwszą ekspozycję na słońce (przez 45–60 minut) w okresie lata, w południe w szerokości geograficznej 20–45°

powaniem szczególnie zalecanym ze względu na możliwość dokładnego ustalenia dawki UVA, a tym samym uniknięcia prowadzenia leczenia dawkami zbyt małymi lub zbyt dużymi – powodującymi odczyn rumieniowy.

Próba fototoksyczna polega na oznaczeniu MPD. Jest to najmniejsza dawka promieniowania UVA, która po podaniu leków o właściwościach fototoksycznych (psoralenów) powoduje wytworzenie delikatnego rumienia o wyraźnych granicach [2, 3]. Psoraleny są pochodnymi furokumaryn. Obecnie w fotochemoterapii stosuje się najczęściej preparaty 8-metoksypsoralenu (8-MOP), 5-metoksypsoralenu (5-MOP) oraz rzadziej trójmetylopsoralenu (TMP) (ryc. 1). Po podaniu doustnym najsilniejsze działanie ma 8-MOP, następnie 5-MOP, natomiast TMP działa najslabiej z powodu złej absorpcji jelitowej [4, 5]. Próbę przeprowadza się 2 godziny po doustnym podaniu 5-MOP lub godzinę po przyjęciu 8-MOP. Leki fototoksyczne stosuje się w dawce przeliczanej na kilogram masy ciała – odpowiednio 1,2–1,5 mg/kg m.c. i 0,6–0,8 mg/kg m.c [3, 6] – lub na powierzchnię ciała – 25 mg/m² [7]. Nasilenie reakcji fototoksycznej zależy przede wszystkim od stężenia psoralenów w skórze. Ich stężenie w surowicy jest znacznie słabszym wykładnikiem nasilenia reakcji rumieniowej podczas naświetlań PUVA [8–10]. Maksymalne stężenie tych związków w surowicy osiąga się po 1–3 godzinach od podania doustnego i zależy od indywidualnej szybkości absorpcji i metabolizmu leku przez wątrobę [11, 12].

Próbuje wykonuje się na skórze nieekspozowanej na słońce, zwykle pleców lub pośladka. Pola skórne naświetlane są stopniowo zwiększającymi się dawkami UVA. Dawki tego promieniowania, które stosuje się przy wykonywaniu prób fototoksycznych, nie zostały ściśle ustalone. Z tego powodu wielu autorów określa je arbitralnie. Większość prac dotyczących prób świetlnych, w których dawki UVA mieściły się w przedziale 0,5–30 J/cm², przeprowadzono u pacjentów z fototypem I–IV [9, 10, 13, 15, 16]. Odczytu próby dokonuje się po 48–72 godzinach od naświetlenia [17–20]. Część badaczy uważa, że odczytu MPD należy dokonywać po 72 [21–24] lub nawet po 96 godzinach od ekspozycji na promieniowanie UVA [19, 25].



Ryc. 1. Psoraleny stosowane w metodzie PUVA
 Fig. 1. Psoralens used in PUVA method

W przypadku zastosowania metody kąpielowej PUVA (ang. PUVA-bath) przed włączeniem leczenia należy oznaczyć MPD po kąpeli w roztworze psoralenu. W Europie stosuje się 8-MOP w stężeniach 0,5–4,6 mg/l (najczęściej 1 mg/l) [26]. Trójmetylopsoralen wykorzystuje się głównie w Skandynawii w stężeniu 0,08–0,33 mg/l [3, 26]. Przy aplikacji miejscowej tych samych stężeń obu psoralenów TMP wykazuje około 30-krotnie większą fototoksyczność niż 8-MOP [27]. Pacjenta poddaje się 15–20-minutowej kąpeli w temperaturze około 37°C [26]. Bezpośrednio po kąpeli naświetla się kilka pól skórnych stopniowo zwiększającymi się dawkami promieniowania UVA [28, 29]. Odczytu MPD dokonuje się po 72 godzinach od wykonania próby. Ze względu na charakterystyczne opóźnione ujawnianie się rumienia podczas zastosowania metody PUVA-bath obecnie coraz częściej zaleca się dokonywanie odczytu MPD nie wcześniej niż po 96 godzinach (tzn. po 120, a nawet 144 godzinach) [30–33].

CEL PRACY

Celem pracy było wykazanie, czy istnieje zależność między fototypem skóry a MPD po miejscowym lub doustnym zastosowaniu psoralenu.

MATERIAŁ I METODYKA

W badaniu wzięło udział 317 osób w wieku 10–78 lat (średnia wieku 37 lat, odchylenie standardowe (SD) $\pm 15,1$ roku), zamieszkujących województwo kujawsko-pomorskie. W badanej grupie było 244 pacjentów i 73 osoby zdrowe, stanowiące grupę kontrolną.

Na podstawie wywiadu u wszystkich badanych dokonano oceny fototypu skóry zgodnie z klasyfikacją Fitzpatricka. Próby fototoksyczne wykonano po doustnym podaniu 5-MOP u 281 osób, a bezpośrednio po kąpeli w roztworze 8-MOP u 36 osób.

Grupę pacjentów stanowiło 201 chorych na łuszczycę, 20 chorych na łysienie plackowate, 13 chorych na twardzinę ograniczoną, 8 chorych na bielactwo nabyte i 2 chorych na pokrzywkę barwnikową.

Osoby uczestniczące w badaniu musiały spełniać następujące kryteria:

- brak nadwrażliwości na światło w wywiadzie,
- niestosowanie leków z grupy retinoidów oraz leków zwiększających wrażliwość skóry na światło przez 6 miesięcy poprzedzających badanie,
- co najmniej 3-miesięczna przerwa w zabiegach fototerapii, opalaniu, korzystaniu z solarium lub intensywnej ekspozycji słonecznej przed wykonaniem testu,
- niewystępowanie zmian chorobowych na dolnej powierzchni pleców w miejscu wykonania próby,
- do badania nie włączono kobiet ciężarnych i karmiących.

Każda osoba wyraziła pisemną zgodę na udział w badaniu. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum w Bydgoszczy.

Próby świetlne wykonywano na skórze dolnej powierzchni pleców (niezmienionej chorobowo) za pomocą zestawu TH-1 Skintest-Kit firmy Cosmedico Medizintechnik. Urządzenie ma nasadkę zintegrowaną z metalową folią, zawierającą 6 pól testowych. Pierwsze pole jest otwarte, pozostałe 5 okienek jest przesłonię-

tych metalową siatką o zmniejszającej się stopniowo wielkości otworów. Przez każde z pól przechodzi dokładnie określona ilość promieniowania ultrafioletowego, zmniejszająca się od pola numer 1 do 6. Źródłem promieniowania UVA była lampa PHILIPS PL 9W/10. Pomiaru mocy emitowanego promieniowania dokonywano za pomocą miernika promieniowania ultrafioletowego UVM-7 (Cosmedico Medizintechnik).

Podczas wykonywania próby fototoksycznej pacjent przyjmował lek o właściwościach fototoksycznych (5-MOP) w dawce 1,2–1,4 mg/kg m.c. 2 godziny przed naświetlaniem UVA. W celu określenia MPD naświetlano 6 (sporadycznie 12) pól skóry o wymiarach 1×1 cm stopniowo zwiększającymi się dawkami UVA od 1 do 6 J/cm² (od 1,4 do 8 J/cm²). Badany obszar oceniano po 2, 4, 6, 24, 48, 72, 96 godzinach od naświetlania. Następnie określano MPD, która po 72 i 96 godzinach powodowała wytworzenie ledwie zauważalnego rumienia lub przebarwienia.

W grupie pacjentów przed planowaną PUVA-bath określano MPD po wcześniejszej kąpeli w roztworze środka światłouczulającego. Każdy pacjent kąpał się przez 20 minut w roztworze wodnym zawierającym 1 mg/l 8-MOP, o temperaturze początkowej 37°C. Bezpośrednio po zakończeniu kąpeli naświetlano 6 (sporadycznie 12) pól skóry o wymiarach 1×1 cm stopniowo zwiększającymi się dawkami UVA od 1 do 6 J/cm². Badany obszar oceniano po 2, 4, 6, 24, 48, 72, 96, 120 godzinach od naświetlania. Za MPD uznawano dawkę UVA, która wywołała wytworzenie ledwie zauważalnego rumienia (przebarwienia) o dających się określić granicach w 96.–120. godzinie od naświetlania.

Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Określono wartości minimalne, maksymalne, średnią arytmetyczną oraz odchylenie standardowe. Zastosowano parametryczne i nieparametryczne testy istotności w celu weryfikacji postawionych hipotez. Jako miarodajny przy sprawdzaniu hipotez przyjęto poziom istotności $p = 0,05$, dla którego podano wartości krytyczne. Wartości p podano w tabelach. Są to prawdopodobieństwa, z jakimi można popełnić błąd, odrzucając hipotezę sprawdzaną, stwierdzając, że różnice w porównywanych grupach są istotne.

WYNIKI

W badanej grupie było 13 osób z I, 158 osób z II, 119 osób z III i 27 osób z IV fototypem skóry wg Fitzpatricka.

Oznaczenie MPD wykonano u 317 osób. Średnia jej wartość wynosiła $2,63 \pm 0,89$ J/cm² (1–6 J/cm²). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach MPD między badaną grupą pacjentów a grupą kontrolną (tab. II). Średnia wartość MPD po doustnym

Tabela II. Porównanie wartości MPD w różnych badanych grupach

Table II. Comparison of MPD value in different subgroups

Wyszczególnienie	MPD
grupa	<i>n</i> 73
kontrolna	średnia 2,61
	SD 0,75
pacjenci	<i>n</i> 244
	średnia 2,64
	SD 0,93
z-test	-0,28
<i>p</i>	ns

SD – odchylenie standardowe
ns – nieistotne statystycznie

Tabela III. Porównanie wybranych parametrów po doustnym lub miejscowym zastosowaniu psoralenu
Table III. Comparison of selected parameters after systemic or topical administration of psoralen

Wyszczególnienie		Fototyp	MPD [J/cm ²]	Wiek [lata]
PUVA-bath	n	36	36	36
	średnia	2,44	2,34	45,9
	SD	0,69	0,82	16,7
PUVA	n	281	281	281
	średnia	2,51	2,67	36,1
	SD	0,71	0,89	15,7
t-st. (t _{kr} = 1,97)		0,56	2,15	3,45
p		0,58	< 0,04	< 0,0007

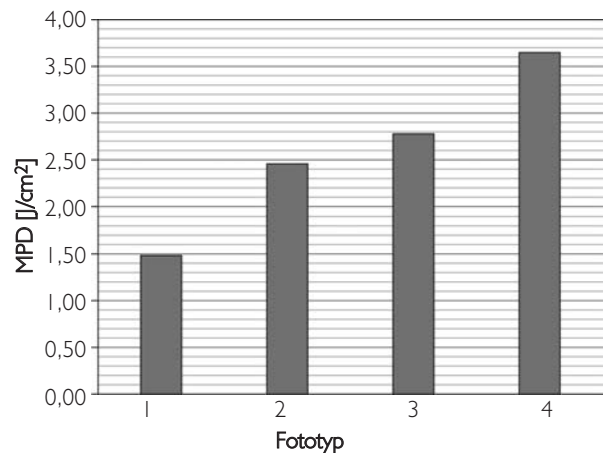
Tabela IV. Wyniki analizy statystycznej zależności między fototypem skóry a MPD

Table IV. Results of statistical analysis of relationship between skin phototype and MPD

Fototyp	Parametr	MPD [J/cm ²]	MPD (PUVA-kąpielowa)
1	n	13	1
	średnia	1,48	3
	SD	0,66	–
2	n	158	21
	średnia	2,45	2,219
	SD	0,77	0,869
3	n	119	11
	średnia	2,77	2,273
	SD	0,81	0,647
4	n	27	3
	średnia	3,65	3,233
	SD	0,92	0,681
test Bartletta (χ ² _{kr} = 7,81)	χ ²	2,43	
	p	0,49	
test ANOVA (F _{kr} = 2,64)	F	21,3	1,0002
	p	< 0,0001	0,61
test Kruskala-Wallis (χ ² _{kr} = 7,81)	H	57,9	
	p	< 0,0001	

podaniu 5-MOP wynosiła 2,67 ± 0,89 J/cm² i była istotnie statystycznie większa niż MPD oznaczone po kąpielu w roztworze 8-MOP (2,34 ± 0,82 J/cm²).

U osób, u których oznaczano MPD po kąpielowym zastosowaniu psoralenu, średni wiek okazał się większy niż u badanych, którym psoralen podawano doustnie (tab. III). Średnia wartość MPD w grupie z I typem skóry wynosiła 1,48 ± 0,66 J/cm², u osób z II fototypem 2,45 ± 0,77 J/cm², w grupie z III typem skóry 2,77 ± 0,81 J/cm², a u osób z IV fototypem 3,65 ± 0,92 J/cm² (tab. IV).



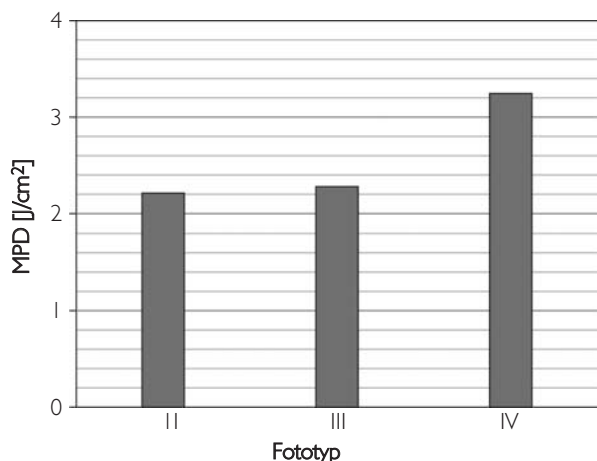
Ryc. 2. Średnie wartości MPD w podgrupach z różnym fototypem skóry

Fig. 2. Mean value of MPD in different phototype subgroups

Test ANOVA wykazał istotną różnicę między wartościami średnimi MPD (co najmniej między najmniejszą i największą); wartości obliczonych statystyk są znacznie większe od wartości krytycznej 2,64 ($p < 0,0001$). Nieparametryczny test Kruskala-Wallis także potwierdził wynik testu ANOVA. Należy więc stwierdzić, że dystrybuanty w porównywanych podgrupach są różne ($p < 0,0001$). Na podstawie powyższej analizy można wnioskować, że istnieje istotna statystycznie zależność między fototypem skóry a wynikami wykonanych prób fototoksycznych.

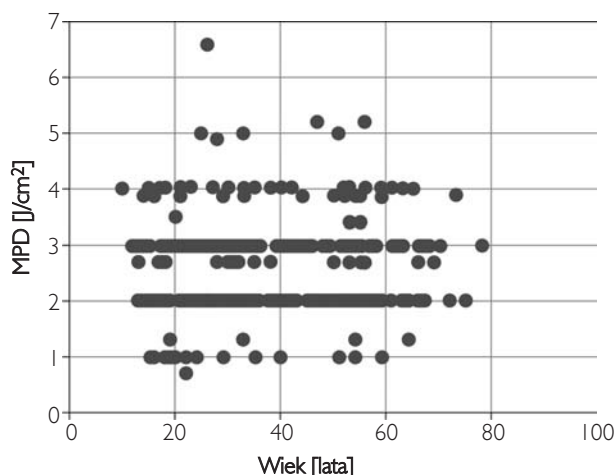
Warto też zwrócić uwagę na to, że średnie wartości MPD zwiększają się wraz z wartością numeru fototypu, co widać wyraźnie na rycinie 2. Wykazano natomiast brak istotnych statystycznie różnic średnich wartości MPD po zastosowaniu roztworu 8-MOP w porównywanych podgrupach z różnym fototypem skóry (ryc. 3.) Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można wnioskować o braku zależności między fototypem skóry a wynikami wykonanych prób fototoksycznych po kąpielowym zastosowaniu psoralenu.

Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w oznaczeniach MPD w podgrupie kobiet i mężczyzn (tab. V) oraz w zależności od wieku badanych (ryc. 4.).



Ryc. 3. Średnie wartości MPD po kąpielowym zastosowaniu psoralenu w podgrupach z różnym fototypem skóry

Fig. 3. Mean value of MPD after 8-MOP bath in different phototype subgroups



Ryc. 4. Diagram korelacyjny: wiek – MPD

Fig. 4. Correlation diagram: age – MPD

W badanej grupie zaobserwowano znaczny rozrzut oznaczonej wartości MPD u osób z tym samym fototypem skóry, np. dla fototypu II wartości MPD różniły się pięciokrotnie. Stwierdzono również częste powtarzanie się wartości MPD w grupach z różnym fototypem skóry (ryc. 5).

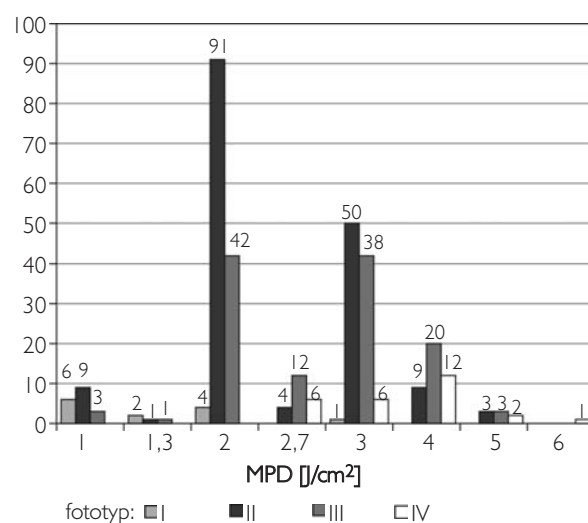
OMÓWIENIE

Niewątpliwie jednym z największych osiągnięć terapii dermatologicznej było wprowadzenie fotochemoterapii – PUVA. Zalecaną metodą postępowania przy planowaniu leczenia metodą PUVA jest oznaczenie MPD. Schemat terapii oparty na określonej indywidualnie MPD może przyczynić się do poprawy skuteczności i bezpieczeństwa PUVA-terapii [14, 16]. Wykazano ponadto, że pacjenci leczeni PUVA, u których dawkę po-

Tabela V. Porównanie średnich wartości MPD w grupie kobiet i mężczyzn

Table V. Comparison of mean value of MPD in women and men

Wyszczególnienie	MPD [J/cm²]	
kobiety	n	158
	średnia	2,67
	SD	0,94
mężczyźni	n	159
	średnia	2,60
	SD	0,85
z-test	0,69	
p	ns	



Ryc. 5. Rozkład MPD w podgrupach z różnym fototypem

Fig. 5. Distribution of MPD value in different phototype subgroups

czątkową UVA ustalano wyłącznie na podstawie fototypu skóry, otrzymywali znacznie mniejsze dawki UVA niż te, które mogli tolerować [34]. Ocena typów skóry według Fitzpatricka przydatna jest do oceny i przewidywania odczynu rumieniowego po ekspozycji na promieniowanie UVB [35].

W badaniach autorów niniejszego opracowania średnie wartości MPD po doustnym podaniu psoralenu były istotnie statystycznie większe niż po kąpiel w roztworze 8-MOP, co koresponduje z wynikami badań innych autorów, wskazującymi na konieczność zmniejszenia dawki UVA podczas stosowania psoralenu miejscowo w porównaniu z doustnym przyjmowaniem leku [12, 36, 37]. Wynika to z szybszej penetracji 8-MOP przez naskórek i skórę po miejscowej aplikacji. Stężenie 8-MOP w skórze po zastosowaniu miejscowym jest ponadto znacznie większe niż po podaniu doustnym [12, 38].

Większość doniesień naukowych dotyczy fotochemoterapii z zastosowaniem 8-MOP. W ostatnich latach w wielu ośrodkach fotobiologii częściej stosuje się lecze-

nie z wykorzystaniem 5-MOP. Preparat ten, w przeciwieństwie do 8-MOP, charakteryzuje się bardzo dobrą tolerancją u większości pacjentów i większym bezpieczeństwem stosowania dzięki mniejszym właściwościom fototoksycznym [3]. Pojedyncze badanie porównawcze wskazuje na znacząco większe wartości MPD (o 30–50%) po 5-MOP w dawce 1,2 mg/kg m.c. niż 8-MOP w dawce 0,6 mg/kg m.c., co potwierdza mniejszą fototoksyczność tego preparatu [39]. Oznaczenie MPD wydaje się najbardziej dokładną metodą pomiaru indywidualnej wrażliwości na UVA, należy jednak pamiętać, że zależy ona także od osobniczej szybkości absorpcji i metabolizmu psoralenu [11, 12].

Na wartość oznaczenia MPD po kąpielu w roztworze 8-MOP wpływa wiele czynników: czas kąpielu [31, 33], stężenie psoralenu [27, 40], temperatura wody kąpielowej [41], czas od zakończenia kąpielu do ekspozycji na UVA [28, 29], a także czas odczytu próby świetlnej [30–33]. Z tego też powodu w piśmiennictwie podkreśla się możliwość uzyskiwania znacząco różnych wyników oznaczeń MPD. W badaniu własnym stosowano stałe warunki oznaczenia MPD. Szczególnie restrykcyjnie przestrzegano, aby naświetlanie UVA odbywało się bezpośrednio (maksymalnie do 15 minut) po zakończeniu kąpielu. Doniesienia z piśmiennictwa wskazują bowiem, że optymalny efekt fototoksyczny utrzymuje się przez pierwsze 10–30 minut od zakończenia kąpielu i szybko się zmniejsza [28, 29]. Ostatecznego odczytu MPD dokonano w 120. godzinie i nie różnił się on od odczytu po 96 godzinach od wykonania próby świetlnej. Wielu autorów podkreśla, że powszechnie do niedawna dokonywany odczyt MPD w 72. godzinie może dawać fałszywe wyniki z powodu opóźnionego ujawniania się odczynu fototoksycznego (nawet po 96. godzinie) [30–33].

W przeprowadzonym badaniu uzyskano statystycznie większe średnie wartości MPD u osób z wyższym fototypem. Zaobserwowano jednak duże zróżnicowanie wartości MPD wśród osób z tym samym fototypem skóry oraz powtarzanie się wartości MPD w sąsiednich fototypach skóry. Otrzymane wyniki są w zgodzie z danymi publikowanymi przez innych autorów [9, 16, 34, 35, 42]. W większości prac wyraźnie podkreśla się dużą rozpiętość wartości MPD w obrębie tego samego fototypu skóry. Z tego powodu fototyp skóry nie jest dobrym czynnikiem prognostycznym odczynu rumieniowego podczas terapii PUVA i na jego podstawie nie można dokładnie ustalić optymalnych dawek UVA.

Sakunthabai i wsp. [16] wykazali w grupie 251 osób znamiennej zależność między typem skóry badanych a MPD po doustnym przyjęciu 8-MOP. Autorzy podkreślają jednak, że wartości MPD wykazują ogromny rozrzut (od 0,5 do > 15 J/cm²) w poszczególnych typach skóry i w znacznym stopniu pokrywają się między grupami.

Kraemer i wsp. [35] przebadali 49 osób (17 z bielactwem, 16 z łuszczycą, 1 osobę z atopowym zapaleniem skóry, 1 osobę z *pityriasis lichenoides et varioliformis*

acuta, 14 zdrowych ochotników) z typami skóry II–VI. Średnie wartości MPD w porównywanych grupach znacznie się różniły: II – 5,85 J/cm², III – 7 J/cm², IV – 13,5 J/cm², V – 16,22 J/cm² i VI – 25,56 J/cm². Z powodu znacznego pokrywania się MPD w sąsiadujących typach skóry autorzy uważają, że fototyp skóry nie jest dobrym wykładnikiem indywidualnej odpowiedzi rumieniowej na PUVA-terapię. Brak zależności między fototypem skóry a MED dla szerokiego pasma UVB i MPD przedstawili Cox i wsp. [42] w badaniu przeprowadzonym w grupie 12 pacjentów z łuszczycą zwykłą. Wartości MED i MPD także nie były ze sobą skorelowane.

W materiale własnym nie udało się wykazać istotnych statystycznie różnic między MPD w metodzie kąpielowej a fototypem skóry. Wyniki te mają ograniczoną wartość ze względu na małą liczebność przebadanej w ten sposób grupy (35 osób). Mimo to, podobnie jak po doustnym podaniu psoralenu, obserwowano znaczną rozbieżność wartości MPD (ponadczterokrotną) u osób z tym samym fototypem. Wskazuje to zatem, że fototyp jest tylko bardzo szacunkową i mało wiarygodną oceną indywidualnej wrażliwości na czynniki fototoksyczne po kąpielowym zastosowaniu psoralenu. Minimalna dawka fototoksyczna jest wypadkową wchłaniania leku przez skórę i dawki UVA i nie zależy tylko od dawki promieniowania UVA. Fototyp skóry jest wykładnikiem jednoczesnego działania promieniowania UVB i promieniowania UVA, natomiast MPD – efektem działania promieniowania UVA na skórę uwrażliwioną psoralenem, dlatego nie należy się spodziewać istnienia silnej zależności między tymi parametrami.

Jedną z pierwszych prac badających zależność między MPD po zewnętrznym (w kąpielu) zastosowaniu środka fototoksycznego a typem skóry było doniesienie Schienera i wsp. [43]. Autorzy wykazali w grupie 46 pacjentów (II i III typ skóry) z różnymi chorobami brak korelacji między typem skóry a MPD oraz brak istotnych statystycznie różnic między wartościami MPD w obu porównywanych grupach. W skrajnych przypadkach pacjenci o identycznym typie skóry mieli siedmiokrotne różnice wartości MPD. Podobne wyniki uzyskali Snellman i wsp. [40], badając odpowiedź rumieniową po kąpielu w roztworach o różnym stężeniu trójmetylopsoralenu. Badanie przeprowadzono w grupie 15 pacjentów z II i III typem skóry. Autorzy wykazali brak różnic w MPD między pacjentami z II i III fototypem przy wszystkich badanych stężeniach psoralenu w wodzie kąpielowej. Również w badaniu Calzavara-Pintona i wsp. [44] nie udało się wykazać takiej zależności. Autorzy zwracają ponadto uwagę na duże niebezpieczeństwo ordynowania metody *balneo-PUVA* na podstawie fototypu skóry z powodu charakterystycznego, opóźnionego wzmocnienia odczynu fototoksycznego. Powinno się ją więc prowadzić ze szczególną uwagą, często kontrolując pacjenta.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że mimo stwierdzonej pozytywnej zależności między fototypem skóry

a wynikami prób fototoksycznych, ocena fototypu skóry nie jest wystarczająca do ustalenia dawek UVA podczas fotochemoterapii z doustnym zastosowaniem psoralenu. Ze względu na duże rozbieżności wartości MPD wśród osób z tym samym typem skóry oraz ich znaczne powtarzanie się w sąsiednich fototypach skóry przed włączeniem leczenia powinno wykonywać się próby świetlne. Pozwoli to na zminimalizowanie objawów niepożądanych i stosowanie optymalnych dawek UVA.

Piśmiennictwo

- Fitzpatrick T.B.:** The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988, 124, 869-871.
- Diffey B.L., De Berker D.A., Saunders P.J., Farr P.M.:** A device for phototesting patients before PUVA therapy. *Br J Dermatol* 1993, 129, 700-703.
- Wolska H.:** Fototerapia w dermatologii. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
- Hönigsmann H.:** Erythema and pigmentation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002, 18, 75-81.
- Park Y.K., Hann S.K., Cho M.Y., Kim H.J., Shim S.C., Choi S.J. i inni:** Study of the skin concentrations after administration of the various phototoxic drugs. *Yonsei Med J* 1991, 32, 231-236.
- Morison W.L.:** Phototherapy and photochemotherapy of skin disease. Raven Press, New York, 1991, 93-131.
- Sakuntabhai A., Diffey B.L., Farr P. M.:** Calculation of 8-methoxypsoralen dose according to body surface area in PUVA treatment. *Br J Dermatol* 1995, 133, 919-7, 923.
- Goldstein D. P., Carter D.M., Ljunggren B., Burkholder J.:** Minimal phototoxic doses and 8-MOP plasma levels in PUVA patients. *J Invest Dermatol* 1982, 78, 429-433.
- McLelland J., Fisher C., Farr P.M., Diffey B.L., Cox N.H.:** The relationship between plasma psoralen concentration and psoralen-UVA erythema. *Br J Dermatol* 1991, 124, 585-590.
- Yeo U.C., Shin J.H., Yang J.M., Park B.K., Kim M.M., Bok H.S. i inni:** Psoralen-ultraviolet A-induced erythema: sensitivity correlates with the concentrations of psoralen in suction blister fluid. *Br J Dermatol* 2000, 142, 733-739.
- Diffey B.L., Farr P.M.:** The normal range in diagnostic phototesting. *Br J Dermatol* 1989, 120, 517-524.
- Grundmann-Kollmann M., Podda M., Bräutigam L., Hardt-Weinelt K., Ludwig R.J., Geisslinger G. i inni:** Spatial distribution of 8-methoxypsoralen penetration into human skin after systemic or topical administration. *Br J Clin Pharmacol* 2002, 54, 535-539.
- Boyvat A., Erdi H., Birol A., Gurgey E.:** Interaction of commonly used emollients with photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000, 16, 156-160.
- Collins P., Wainwright N.J., Amorim I., Lakshminpathi T., Ferguson J.:** 8-MOP PUVA for psoriasis: a comparison of a minimal phototoxic dose-base regimen with a skin-type approach. *Br J Dermatol* 1996, 135, 248-254.
- Ibbotson S.H., Dawe R.S., Farr P.M.:** The effect of methoxalen dose on ultraviolet-A-induced erythema. *J Invest Dermatol* 2001, 116, 813-815.
- Sakuntabhai A., Matthews J.N., Farr P.M.:** Improved prediction of the minimal phototoxic dose in PUVA therapy. *Br J Dermatol* 1994, 130, 604-609.
- Frain-Bell W.:** Treatment. *Cutaneous photobiology*. Oxford University Press, 1985, 170-202.
- Gupta A.K., Anderson T. F.:** Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1987, 17, 703-734.
- Man I., Dawe R.S., Ferguson J., Ibbotson S.H.:** An intraindividual study of the characteristics of erythema induced by bath and oral methoxsalen photochemotherapy and narrowband ultraviolet B. *Photochem Photobiol* 2003, 78, 55-60.
- Parrish J.A.:** Methoxsalen-UV-A therapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1976, 67, 669-671.
- British Photodermatology Group:** British Photodermatology Group Guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994, 130, 246-255.
- Carabott F.M., Hawk J.L.:** A modified dosage schedule for increased efficiency in PUVA treatment of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1989, 14, 337-340.
- Sakuntabhai A., Sharpe G.R., Farr P.M.:** Response of psoriasis to twice weekly PUVA. *Br J Dermatol* 1993, 128, 166-171.
- Wolf K., Gschnait F., Hönigsmann H., Konrad K., Parrish J.A., Fitzpatrick T.B.:** Phototesting and dosimetry for photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1977, 96, 1-10.
- Ibbotson S.H., Farr P. M.:** The time-course of psoralen ultraviolet A (PUVA) erythema. *J Invest Dermatol* 1999, 113, 346-350.
- Halpern S.M., Anstey A.V., Dawe R.S., Diffey B.L., Farr P.M., Ferguson J. i inni:** Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2000, 142, 22-31.
- Koulu L.M., Jansén C.T.:** Skin photosensitizing and Langerhans cell depleting activity of topical (bath) PUVA therapy: comparison of trimethylpsoralen and 8-methoxypsoralen. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983, 63, 137-141.
- Gruss C., Behrens S., Reuther T., Husebo L., Neumann N., Altmeyer P. i inni:** Kinetics of photosensitivity in bath-PUVA photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39, 443-446.
- Rosen C.F., Jacques S.L., Stuart M.G., Gange R.W.:** Immediate pigment darkening: visual and reflectance spectrophotometric analysis of action spectrum. *Photochem Photobiol* 1990, 51, 583-588.
- Behrens-Williams S., Gruss C., Grundmann-Kollmann M., Peter R.U., Kerscher M.:** Assessment of minimal phototoxic dose following 8-methoxypsoralen bath: minimal reaction on average after 5 days. *Br J Dermatol* 2000, 142, 112-115.
- Grundmann-Kollmann M., Leiter U., Behrens S., Gottlöber P., Mooser G., Krähn G. i inni:** The time course of phototoxicity of topical PUVA: 8-methoxypsoralen cream-PUVA vs 8-methoxypsoralen gel-PUVA. *Br J Dermatol* 1999, 140, 989-990.
- Man I., Dawe R.S., Ferguson J., Ibbotson S.H.:** The optimal time to determine the minimal phototoxic dose in skin photosensitized by topical 8-methoxypsoralen. *Br J Dermatol* 2004, 151, 179-182.
- Man I., Kwok Y.K., Dawe R.S., Ferguson J., Ibbotson S.H.:** The time course of topical PUVA erythema following 15- and 5-minute methoxsalen immersion. *Arch Dermatol* 2003, 139, 331-334.
- Stern R.S., Momtaz K.:** Skin typing for assessment of skin cancer risk and acute response to UV-B and oral methoxsalen photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1984, 120, 869-873.
- Kraemer C.K., Menegon D.B., Cestari T.F.:** Determination of the minimal phototoxic dose and colorimetry in

- psoralen plus ultraviolet A radiation therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005, 21, 242-248.
36. **Collins P., Rogers S.:** Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992, 127, 392-395.
37. **Lüftl M., Dagitz K., Plewig G., Röcken M.:** Psoralen bath plus UV-A therapy. Possibilities and limitations. *Arch Dermatol* 1997, 133, 1597-1603.
38. **Tegeeder I., Bräutigam L., Podda M., Meier S., Kaufmann R., Geisslinger G.:** Time course of 8-methoxypsoralen concentrations in skin and plasma after topical (bath and cream) and oral administration of 8-methoxypsoralen. *Clin Pharmacol Ther* 2002, 71, 153-161.
39. **McNeely W., Goa K.L.:** 5-Methoxypsoralen. A review of its effects in psoriasis and vitiligo. *Drugs* 1998, 56, 667-690.
40. **Snellman E., Rantanen T.:** Concentration-dependent phototoxicity in trimethylpsoralen bath psoralen ultraviolet A. *Br J Dermatol* 2001, 144, 490-494.
41. **Dolezal E., Seeber A., Hönigsmann H., Tanew A.:** Correlation between bathing time and photosensitivity in 8-methoxypsoralen (8-MOP) bath PUVA. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000, 16, 183-185.
42. **Cox N.H., Farr P.M., Diffey B.L.:** A comparison of the dose-response relationship for psoralen-UVA erythema and UVB erythema. *Arch Dermatol* 1989, 125, 1653-1657.
43. **Schiener R., Behrens-Williams C.S., Pillekamp H., Peter R.U., Kerscher M.:** Does the minimal phototoxic dose 8-methoxypsoralen baths correlate with the individual's skin phototype? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001, 17, 156-158.
44. **Calzavara-Pinton P.G., Ortel B., Hönigsmann H., Zane C., De Panfilis G.:** Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 1994, 189, 256-259.

Otrzymano: 28 III 2009 r.

Zaakceptowano: 28 V 2009 r.