

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

SOTTO GLI AUSPICI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA ALLERGOLOGICA PROFESSIONALE E AMBIENTALE

ANNO 62, NUMERO 1, GENNAIO-APRILE 2008

DIRETTORE: PAOLO LISI



Monte Meru Editrice

Bibliografia: 1. R. Mösges, L. Klimek "Today's Allergies Are There New Factors that Play a Role?" Allergy Clin. Immunol. Int. - J. World Allergy Org. 18/6 (2006);
2. Xyzal: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Xyzal compresse; 3. Xyzal: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Xyzal gocce



Le allergie* oggi fioriscono in tutti i tipi di giardini

CP 2007/03

Data di deposito all'AIFA 21/03/2007



Confezione da 20 cpr € 8,51

Posologia:
1 compressa al giorno
dai 6 anni di età



Flacone da 20 ml € 9,98

Posologia e modo di somministrazione:
- al di sopra dei 12 anni: 5 mg (20 gocce)
- bambini tra 6 e 12 anni di età: 5 mg (20 gocce)
- bambini tra 2 e 6 anni di età: la dose giornaliera raccomandata è di 2,5 mg da suddividere in due somministrazioni da 1,25 mg (5 gocce due volte al giorno)
Le gocce possono essere assunte con o senza cibo ³

*Trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'orticaria cronica idiopatica^{2,3}

Medicinali soggetti a prescrizione medica

classe A
S.S.N. Nota 89

Xyzal^{2,3}
LEVOCETIRIZINA 5 mg

Xyzal[®] Compresse

LEVOCETIRIZINA 5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Xyzal 5 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di levocetirizina dicloridrato. Eccipienti: 63,50 mg lattosio monoidrato/compressa. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compressa rivestita con film. Compressa rivestita con film di colore da bianco a biancastro, ovale, con un logo ad Y su di un lato. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'orticaria cronica idiopatica. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Le compresse devono essere assunte per via orale e degluite intere con l'ausilio di un liquido. Possono essere assunte con o senza cibo. Si raccomanda di assumere la dose giornaliera in una singola somministrazione. *Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età:* La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (1 compressa). *Anziani:* È opportuno un adattamento del dosaggio nei pazienti anziani con compromissione renale da moderata a grave (si veda "Pazienti con compromissione renale" sotto). *Bambini tra sei e dodici anni di età:* La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (1 compressa). Per bambini di età inferiore a sei anni non è possibile, con l'attuale formulazione in compresse, un adattamento del dosaggio. *Pazienti con compromissione renale:* La frequenza dei dosaggi deve essere personalizzata in base alla funzionalità renale. Per adattare il dosaggio si faccia riferimento alla tabella che segue. Per utilizzare la tabella occorre fare riferimento al valore di clearance della creatinina (CL_{cr}) del paziente espresso in ml/min. Il valore CL_{cr} (ml/min) può essere ricavato a partire dal livello di creatinina sierica (mg/dl) in base alla seguente formula:

$$\frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ per donne})$$

Adattamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dose e frequenza
Normale	≥ 80	1 compressa una volta al giorno
Lieve	50 – 79	1 compressa una volta al giorno
Moderata	30 – 49	1 compressa una volta ogni 2 giorni
Severa	< 30	1 compressa una volta ogni 3 giorni
Malattia renale allo stadio terminale - Pazienti dializzati	< 10	Controindicato

Pazienti con compromissione epatica: Non è necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti affetti da sola compromissione epatica. Nel caso di pazienti con compromissione epatica e renale, si raccomanda di adattare il dosaggio (si veda "Pazienti con compromissione renale" sopra). *Durata del trattamento:* La durata del trattamento dipende dal tipo, dalla durata e dall'andamento dei disturbi. Per la febbre da fieno, sono sufficienti 3-6 settimane, e, in caso di esposizione di breve durata al polline, è in genere sufficiente anche una sola settimana. Attualmente sono disponibili, per levocetirizina in compresse rivestite da 5 mg, dati clinici relativi al trattamento per 6 mesi. Sono comunque disponibili dati clinici relativi al trattamento con il racemo: fino ad un anno in pazienti con orticaria cronica e rinite allergica cronica e fino a 18 mesi in pazienti affetti da prurito associato a dermatite atopica. **4.3 Controindicazioni.**

ipersensibilità alla levocetirizina, agli altri derivati della piperazina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Levocetirizina è controindicata in pazienti con compromissione renale grave, con valore di clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** Non si consiglia l'utilizzo di Xyzal nei bambini con età inferiore a sei anni, dal momento che le attuali compresse rivestite non consentono l'adattamento del dosaggio. Si raccomanda cautela nell'assunzione di alcol (si veda "Interazioni"). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** Non sono stati effettuati studi di interazione con levocetirizina (inclusi studi con induttori del CYP3A4); studi effettuati con il racemo cetirizina avevano dimostrato l'assenza di interazioni avverse, rilevanti dal punto di vista clinico (con pseudoefedrina, cimetidina, ketoconazolo, eritromicina, azitromicina, glipizide e diazepam). In uno studio a dosi ripetute con teofillina (400 mg una volta al giorno), è stata osservata una lieve diminuzione (16%) nella clearance della cetirizina, mentre la disponibilità di teofillina non era alterata dalla concomitante somministrazione di cetirizina. La presenza di cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di levocetirizina, anche se ne diminuisce la velocità. In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina o levocetirizina e alcol o altri depressori del SNC può causare l'insorgenza di effetti a carico del sistema nervoso centrale, sebbene sia stato dimostrato che il racemo cetirizina non potenzia gli effetti dell'alcol. **4.6 Gravidanza e allattamento.** Per levocetirizina non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte al trattamento. Studi sugli animali non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Si deve usare cautela nel prescrivere il trattamento a donne in gravidanza o nel periodo di allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Studi clinici comparativi non hanno rilevato alcuna evidenza che levocetirizina, alla dose raccomandata, riduca il grado di vigilanza, la capacità di reazione o la capacità di guidare. Tuttavia, alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza, affaticamento ed astenia durante la terapia con levocetirizina. Perciò i pazienti che devono guidare, effettuare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari devono tenere presente la risposta individuale al farmaco. **4.8 Effetti indesiderati.** Durante gli studi clinici, effettuati su uomini e donne di età compresa tra 12 e 71 anni, il 15,1% dei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg ha manifestato almeno una reazione avversa, rispetto all'11,3% riscontrato nel gruppo di pazienti trattati con placebo. Nel 91,6% dei casi, le reazioni avverse erano da lievi a moderate. Negli studi clinici, la percentuale di pazienti che ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli effetti indesiderati è risultata dell'1,0% (9/935) con 5 mg di levocetirizina e dell'1,8% (14/771) con placebo. Gli studi clinici con levocetirizina hanno coinvolto 935 soggetti esposti al farmaco alla dose raccomandata di 5 mg al giorno. Di seguito si riporta l'incidenza di reazioni avverse riscontrata in percentuale uguale o superiore all'1% (comuni: >1/100, <1/10) nei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg o con placebo:

Termine standard (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (n = 935)
Cefalea	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Sonnolenza	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Secchezza delle fauci	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Affaticamento	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Sono state osservate altre reazioni avverse non comuni (non comuni: >1/1000, <1/100) quali astenia e dolori addominali. L'incidenza di reazioni avverse di tipo sedativo, quali sonnolenza, affaticamento ed astenia è risultata complessivamente più frequente (8,1%) in seguito a trattamento con levocetirizina 5 mg rispetto al trattamento con placebo (3,1%). In aggiunta alle reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici e sopra elencate, nell'esperienza post marketing sono stati riportati casi molto rari di reazioni avverse al farmaco, riportate di seguito. - Patologie cardiache: palpitazioni. - Patologie dell'occhio: disturbi visivi. - Patologie epatobiliari: epatite. - Di-

sturbi del sistema immunitario: ipersensibilità inclusa anafilassi. - Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea. - Patologie gastrointestinali: nausea. - Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: edema angioneurotico, prurito, rash, orticaria. - Esami diagnostici: aumento ponderale, test della funzionalità epatica alterati.

4.9 Sovradosaggio. a) *Sintomi.* Sintomi di sovradosaggio possono comprendere sonnolenza negli adulti ed inizialmente agitazione ed irrequietezza, seguita da sonnolenza, nei bambini. b) *Trattamento del sovradosaggio.* Non è noto un antidoto specifico alla levocetirizina. In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. La lavanda gastrica deve essere presa in considerazione nel caso in cui sia passato poco tempo dall'ingestione. L'emodialisi non risulta efficace per eliminare la levocetirizina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.5.1 Proprietà farmacodinamiche. *Categoria farmacoterapeutica:* antiistaminici per uso sistemico, derivato piperazinico, codice ATC: R06A E09. Levocetirizina, l'enantiomero (R) della cetirizina, è un antagonista potente e selettivo dei recettori H_1 periferici. Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H_1 umani ($K_i = 3,2$ nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina ($K_i = 6,3$ nmol/l). Levocetirizina si dissocia dai recettori H_1 con una emivita di 115 ± 38 min. Gli studi di farmacodinamica condotti nel volontario sano hanno dimostrato che levocetirizina esercita un'attività comparabile a cetirizina a livello cutaneo e nasale, ma con un dosaggio dimezzato. Studi in vitro (tecniche delle camere di Boyden e degli strati di cellule) mostrano che levocetirizina inibisce la migrazione transendoteliale di eosinofili indotta da eotassina sia nel derma sia nel tessuto polmonare. In uno studio sperimentale di farmacodinamica in vivo (tecnica della "skin chamber") in 14 pazienti adulti, durante le prime 6 ore della reazione indotta da polline, sono stati evidenziati tre effetti inibitori principali di levocetirizina 5 mg in confronto con placebo: inibizione del rilascio di VCAM-1, modulazione della permeabilità vascolare e riduzione del reclutamento di eosinofili. L'efficacia e la sicurezza di levocetirizina sono state dimostrate in parecchi studi clinici, in doppio cieco e controllati con placebo, condotti su pazienti adulti affetti da rinite allergica stagionale o rinite allergica perenne. Uno studio clinico della durata di 6 mesi, che ha coinvolto 551 pazienti adulti (comprendente 276 pazienti trattati con levocetirizina) affetti da rinite allergica persistente (sintomi presenti 4 giorni alla settimana per almeno 4 settimane consecutive) e sensibilizzati agli acari della polvere di casa ed al polline delle graminacee, ha dimostrato che levocetirizina 5 mg è risultata significativamente più potente dal punto di vista clinico e statistico rispetto al placebo nel miglioramento del punteggio totale dei sintomi della rinite allergica nel corso dell'intera durata dello studio, senza alcuna tachifilassi. Durante l'intera durata dello studio, levocetirizina ha migliorato significativamente la qualità di vita dei pazienti. *Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:* 5 mg di levocetirizina provocano un grado di inibizione del pomfo e dell'arrossamento indotto da istamina simile a 10 mg di cetirizina. Come per la cetirizina, l'azione sulle reazioni cutanee indotte dall'istamina non era correlata con le concentrazioni plasmatiche. L'analisi dell'ECG non ha evidenziato effetti degni di nota di levocetirizina sull'intervallo QT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche. La farmacocinetica di levocetirizina è lineare con la dose e indipendente dal tempo, con una bassa variabilità tra soggetti. Il profilo farmacocinetico è lo stesso quando dato come singolo enantiomero o come cetirizina. Durante i processi di assorbimento ed eliminazione non si manifesta inversione chirale. *Assorbimento.* Levocetirizina somministrata per via orale viene assorbita in modo rapido ed esteso. Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto 0,9 ore dopo la somministrazione. Dopo due giorni di trattamento si raggiungono i livelli di steady state. A seguito di somministrazione singola o ripetuta di 5 mg u.i.d., mediamente si raggiungono picchi di concentrazione di 270 ng/ml e 308 ng/ml rispettivamente. Il grado di assorbimento non dipende dalla dose e non viene modificato dall'assunzione di cibo, ma la concentrazione del picco è ridotta e ritardata. *Distribuzione.* Non sono disponibili dati di distribuzione tissutale nell'uomo o riguardanti il passaggio di levocetirizina attraverso la barriera emato-encefalica. Nei ratti e nei cani, i più elevati livelli tissutali sono stati trovati nel fegato e nei reni, i più bassi a livello del SNC. Levocetirizina risulta legata alle proteine plasmatiche nella percentuale del 90%. La distribuzione di levocetirizina è limitata, come indicato dal volume di distribuzione

che risulta di 0,4 l/kg. *Biotrasformazione.* Nell'uomo l'entità del metabolismo di levocetirizina è inferiore al 14% della dose; pertanto si ritiene che siano trascurabili le differenze che possono manifestarsi in seguito a polimorfismo genetico o alla concomitante assunzione di inibitori enzimatici. Le vie metaboliche comprendono l'ossidazione aromatica, la N- e O- dealchilazione e la coniugazione con taurina. Le vie dealchilative sono mediate principalmente dal CYP 3A4, mentre per l'ossidazione aromatica entrano in gioco varie e/o non identificate isoforme di CYP. Levocetirizina non modifica l'attività degli isoenzimi CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrazioni di molto superiori alla massima concentrazione che si raggiunge nel plasma dopo una somministrazione orale di 5 mg. Pertanto lo scarso metabolismo e l'assenza di potenziale inibitorio sul metabolismo, rendono improbabile l'interazione di levocetirizina con altre sostanze, o viceversa. *Eliminazione.* L'emivita plasmatica negli adulti è risultata di $7,9 \pm 1,9$ ore. Il valore medio della clearance corporea totale apparente è risultato di 0,63 ml/min/kg. La via di escrezione principale della levocetirizina e dei metaboliti è quella urinaria, attraverso la quale viene eliminata una media dell'85,4% della dose somministrata. L'escrezione per via fecale è risultata soltanto del 12,9% della dose. Levocetirizina è escreta sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. *Compromissione renale.* La clearance corporea apparente di levocetirizina è correlata alla clearance della creatinina. Pertanto si raccomanda di modificare l'intervallo tra i dosaggi di levocetirizina, in base alla clearance della creatinina, nei pazienti con compromissione renale di grado moderato o severo. Nei soggetti con anuria da malattia renale allo stadio terminale, la clearance corporea totale risulta ridotta dell'80% circa rispetto ai soggetti normali. La quantità di levocetirizina eliminata durante un ciclo standard di emodialisi di 4 ore, è risultata inferiore al 10%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza. I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti. *Nucleo:* cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, magnesio stearato. *Rivestimento:* Opadry® Y-1-7000 composto da: ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol 400.

6.2 Incompatibilità. Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** Tre anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister di alluminio - OPA/Alluminio/PVC. Confezione da 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. UCB Pharma S.p.A.-Via Praglia 15 -10044 Pianezza (TO) Italia.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. Confezione da 4 compresse - A.I.C. 035666015/M; Confezione da 7 compresse - A.I.C. 035666027/M; Confezione da 10 compresse - A.I.C. 035666039/M; Confezione da 2 X 10 compresse - A.I.C. 035666041/M; Confezione da 10 X 10 compresse - A.I.C. 035666054/M; Confezione da 14 compresse - A.I.C. 035666066/M; Confezione da 15 compresse - A.I.C. 035666078/M; Confezione da 20 compresse - A.I.C. 035666080/M; Confezione da 21 compresse - A.I.C. 035666092/M; Confezione da 28 compresse - A.I.C. 035666104/M; Confezione da 30 compresse - A.I.C. 035666116/M; Confezione da 40 compresse - A.I.C. 035666128/M; Confezione da 50 compresse - A.I.C. 035666130/M; Confezione da 60 compresse - A.I.C. 035666142/M; Confezione da 70 compresse - A.I.C. 035666155/M; Confezione da 90 compresse - A.I.C. 035666167/M; Confezione da 100 compresse - A.I.C. 035666179/M.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE. 27 Maggio 2003. Rinnovo. Febbraio 2006.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO. 20 Febbraio 2007

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.

Xyzal 5 mg/ml gocce orali, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. Ogni ml (il quale è equivalente a 20 gocce), contiene 5 mg di levocetirizina di-cloridrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Gocce orali, soluzione. Liquido limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'orticaria cronica idiopatica. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Le gocce devono essere versate in un cucchiaino oppure diluite in acqua ed assunte per via orale. Se si usa la diluizione, si deve considerare, specialmente per la somministrazione nei bambini, che il volume di acqua al quale si aggiungono le gocce, deve essere proporzionato alla quantità di acqua che il paziente è in grado di ingerire. La soluzione diluita deve essere assunta immediatamente. Quando si contano le gocce, il flacone deve essere tenuto verticalmente (capovolto). Nel caso il flusso delle gocce si interrompa, se non ne è stata erogata la corretta quantità, riportare il flacone in posizione verticale all'insù, quindi capovolgerlo nuovamente e continuare a contare le gocce. Le gocce possono essere assunte con o senza cibo. *Adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni:* La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (20 gocce). *Anziani:* È opportuna una riduzione del dosaggio nei pazienti anziani con insufficienza renale da moderata a grave (si veda "Pazienti con insufficienza renale" più sotto). *Bambini tra sei e dodici anni di età:* la dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (20 gocce). *Bambini tra due e sei anni di età:* la dose giornaliera raccomandata è di 2,5 mg da suddividere in due somministrazioni da 1,25 mg (5 gocce due volte al giorno). *Pazienti adulti con insufficienza renale:* la frequenza dei dosaggi deve essere individualizzata in base alla funzionalità renale. Per adattare il dosaggio si faccia riferimento alla tabella che segue. Per utilizzare la tabella occorre fare riferimento al valore di clearance della creatinina (CL_{Cr}) del paziente espresso in ml/min. Il valore CL_{Cr} (ml/min) può essere ricavato a partire dal livello di creatinina sierica (mg/dl) in base alla seguente formula:

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ per donne})$$

Adattamento del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dose e frequenza
Normale	≥ 80	5 mg una volta al giorno
Lieve	50 – 79	5 mg una volta al giorno
Moderata	30 – 49	5 mg una volta ogni 2 giorni
Severa	< 30	5 mg una volta ogni 3 giorni
Malattia renale allo stadio terminale -Pazienti dializzati	< 10	Controindicato

Nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza renale, la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale e il peso corporeo del paziente. *Pazienti con insufficienza epatica:* non è necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti affetti da sola insufficienza epatica. Nel caso di pazienti con

insufficienza epatica e renale, è necessario adattare il dosaggio (si veda "Pazienti con insufficienza renale" più sopra). *Durata del trattamento:* la durata del trattamento dipende dal tipo, dalla durata e dall'andamento dei disturbi. Per la febbre da fieno, sono sufficienti 3-6 settimane, e, in caso di esposizione di breve durata al polline, è in genere sufficiente anche una sola settimana. Attualmente sono disponibili, per levocetirizina in compresse rivestite da 5 mg, dati clinici relativi al trattamento fino a 6 mesi. Sono disponibili dati clinici relativi al trattamento con il racemo: fino ad un anno in pazienti con orticaria cronica e rinite allergica cronica e fino a 18 mesi in pazienti affetti da prurito associato a dermatite atopica. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità alla levocetirizina, ad un qualunque derivato piperazinico, al metile paraidrossibenzoato, al propile paraidrossibenzoato o ad uno dei costituenti della formulazione. Insufficienza renale grave, con valore di clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Si raccomanda cautela nell'assunzione di alcol (si veda "Interazioni"). Il metile paraidrossibenzoato ed il propile paraidrossibenzoato contenuti nelle gocce orali potrebbero causare reazioni allergiche (anche ritardate). La somministrazione di levocetirizina in neonati e bambini al di sotto dei due anni di età non è raccomandata a causa dell'assenza di dati su questa popolazione. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** Non sono stati effettuati studi di interazione con levocetirizina (inclusi studi con induttori del CYP3A4); studi effettuati con il racemo cetirizina avevano dimostrato l'assenza di interazioni avverse rilevanti dal punto di vista clinico (con pseudoefedrina, cimetidina, ketoconazolo, eritromicina, azitromicina, glicipide e diazepam). In uno studio a dosi ripetute con teofillina (400 mg una volta al giorno), è stata osservata una lieve diminuzione nella clearance della cetirizina (16%), mentre la disponibilità di teofillina non era alterata dalla concomitante somministrazione di cetirizina. La presenza di cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di levocetirizina, anche se ne diminuisce la velocità. In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina o levocetirizina e alcol o altri depressori del SNC può causare l'insorgenza di effetti a carico del sistema nervoso centrale, sebbene sia stato dimostrato che il racemo cetirizina non potenzia gli effetti dell'alcol. **4.6 Gravidanza e allattamento.** Per levocetirizina non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte al trattamento. Studi sugli animali non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Si deve usare cautela nel prescrivere a donne in gravidanza o durante l'allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Nel corso di studi clinici comparativi non sono emersi dati che dimostrino che levocetirizina, alla dose raccomandata, riduca il grado di vigilanza, la capacità di reazione o la capacità di guidare. Tuttavia alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza, affaticamento ed astenia durante la terapia con levocetirizina. Perciò i pazienti che devono guidare, effettuare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari, devono tenere presente la risposta individuale al farmaco. **4.8 Effetti indesiderati.** Durante gli studi di attività terapeutica, effettuati su uomini e donne di età compresa tra 12 e 71 anni, il 15,1% dei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg ha manifestato almeno una reazione avversa, rispetto all'11,3% riscontrato nel gruppo di pazienti trattati con placebo. Nel 91,6% dei casi, le reazioni avverse erano lievi o moderate. Negli studi clinici, la percentuale di pazienti che ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli effetti indesiderati è risultata dell'1,0% (9/935) con 5 mg di levocetirizina e dell'1,8% (14/771) con placebo. Gli studi clinici terapeutici con levocetirizina hanno coinvolto 935 soggetti esposti al farmaco alla dose raccomandata di 5 mg al giorno. Di seguito si riporta l'incidenza di reazioni avverse riscontrata in questi pazienti con percentuale uguale o superiore all'1% (comuni: >1/100, <1/10) nei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg o con placebo:

Termine standard (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (n = 935)
Cefalea	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Sonnolenza	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Secchezza delle fauci	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Affaticamento	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Sono state osservate altre reazioni avverse non comuni (non comuni: >1/1000, <1/100) quali astenia e dolori addominali. L'incidenza di reazioni avverse di tipo sedativo, quali sonnolenza, affaticamento ed astenia è risultata complessivamente più frequente (8,1%) in seguito a trattamento con levocetirizina 5 mg rispetto al trattamento con placebo (3,1%). Il metile paraidrossibenzoato ed il propile paraidrossibenzoato potrebbero causare reazioni allergiche, anche ritardate. In aggiunta alle reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici e sopra elencate, nell'esperienza post marketing sono stati riportati casi molto rari di reazioni avverse al farmaco, riportate di seguito.

- Alterazioni del sistema immunitario: ipersensibilità inclusa anafilassi.
- Alterazioni dell'apparato respiratorio del torace e del mediastino: dispnea.
- Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: nausea.
- Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: edema angioneurotico, prurito, rash, orticaria.
- Indagini diagnostiche: aumento ponderale.

4.9 Sovradosaggio a) *Sintomi.* Sintomi di sovradosaggio possono comprendere sonnolenza negli adulti ed inizialmente agitazione ed irrequietezza, seguita da sonnolenza nei bambini. b) *Trattamento del sovradosaggio.* Non è noto un antidoto specifico alla levocetirizina. In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. La lavanda gastrica deve essere presa in considerazione nel caso in cui sia passato poco tempo dall'ingestione. L'emodialisi non risulta efficace per eliminare la levocetirizina.

5. Proprietà farmacologiche.

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Gruppo farmacoterapeutico: antiistaminici per uso sistemico, derivato piperazinico, codice ATC: R06A E09 Levocetirizina, l'enantiomero (R) della cetirizina, è un antagonista potente e selettivo dei recettori H_1 periferici. Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H_1 umani ($K_i = 3,2$ nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina ($K_i = 6,3$ nmol/l). Levocetirizina si dissocia dai recettori H_1 con una emivita di 115 ± 38 min. Gli studi di farmacodinamica condotti nel volontario sano hanno dimostrato che levocetirizina esercita un'attività comparabile a cetirizina a livello cutaneo e nasale, ma con un dosaggio dimezzato. Studi in vitro (tecniche delle camere di Boyden e degli strati cellulari) mostrano che levocetirizina inibisce la migrazione transendoteliale di eosinofili indotta da eotassina sia nel derma sia nel tessuto polmonare. In uno studio sperimentale di farmacodinamica in vivo (tecnica della "skin chamber") in 14 pazienti adulti, durante le prime 6 ore della reazione indotta da polline, sono stati evidenziati tre effetti inibitori principali di levocetirizina 5 mg in confronto con placebo: inibizione del rilascio di VCAM-1, modulazione della permeabilità vascolare e riduzione del reclutamento di eosinofili. L'efficacia e la sicurezza di levocetirizina sono state dimostrate in numerosi studi clinici, in doppio cieco e controllati con placebo, condotti su pazienti affetti da rinite allergica stagionale o rinite allergica perenne. Uno studio clinico della durata di 6 mesi, che ha coinvolto 551 pazienti (comprendente 276 pazienti trattati con levocetirizina) affetti da rinite allergica persistente (sintomi presenti 4 giorni alla settimana per almeno 4 settimane consecutive) e sensibilizzati agli acari della polvere di casa ed al polline delle graminacee, ha dimostrato che levocetirizina 5 mg è risultata significativamente più potente del placebo dal punto di vista clinico e statistico nel miglioramento del punteggio totale dei sintomi della rinite allergica nel corso dell'intera durata dello studio, senza alcuna tachifilassi. Durante l'intera durata dello studio, levocetirizina ha migliorato significativamente la qualità di vita dei pazienti. *Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:* 5 mg di levocetirizina provocano un grado di inibizione del pomfo e dell'arrossamento indotto da istamina simile a 10 mg di cetirizina. Come per la cetirizina, l'azione sulle reazioni cutanee indotte dall'istamina non era correlata con le concentrazioni plasmatiche. L'analisi dell'ECG non ha evidenziato effetti degni di nota di levocetirizina sull'intervallo QT. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** La farmacocinetica di levocetirizina è lineare con la dose e indipendente dal tempo, con una bassa variabilità tra soggetti. Il profilo farmacocinetico è lo stesso quando dato come singolo enantiomero o come cetirizina. Durante i processi di assorbimento ed eliminazione non si manifesta inversione chirale. *Assorbimento.* Levocetirizina somministrata per via orale viene assorbita

in modo rapido ed esteso. Negli adulti, il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto 0,9 ore dopo la somministrazione. Dopo due giorni di trattamento si raggiungono i livelli di steady state. A seguito di somministrazione singola o ripetuta di 5 mg u.i.d., mediamente si raggiungono picchi di concentrazione di 270 ng/ml e 308 ng/ml rispettivamente. Il grado di assorbimento non dipende dalla dose e non viene modificato dall'assunzione di cibo, ma la concentrazione del picco è ridotta e ritardata. *Distribuzione.* Non sono disponibili dati di distribuzione tissutale nell'uomo o riguardanti il passaggio di levocetirizina attraverso la barriera emato-encefalica. Nei ratti e nei cani, i più elevati livelli tissutali sono stati trovati nel fegato e nei reni, i più bassi a livello del SNC. Levocetirizina risulta legata alle proteine plasmatiche nella percentuale del 90%. La distribuzione di levocetirizina è limitata, come indicato dal volume di distribuzione che risulta di 0,4 l/kg. *Biotrasformazione.* Nell'uomo l'entità del metabolismo di levocetirizina è inferiore al 14% della dose; pertanto si ritiene che siano trascurabili le differenze che possono manifestarsi in seguito a polimorfismo genetico o alla concomitante assunzione di inibitori enzimatici. Le vie metaboliche comprendono l'ossidazione aromatica, la N- e O- dealchilazione e la coniugazione con taurina. Le vie dealchilative sono mediate principalmente dal CYP 3A4, mentre per l'ossidazione aromatica entrano in gioco varie e/o non identificate isoforme di CYP. Levocetirizina non modifica l'attività degli isoenzimi CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrazioni di molto superiori alla massima concentrazione che si raggiunge nel plasma dopo una somministrazione orale di 5 mg. Pertanto lo scarso metabolismo e l'assenza di potenziale inibitorio sul metabolismo, rendono improbabile l'interazione di levocetirizina con altre sostanze, o viceversa. *Eliminazione.* L'emivita plasmatica negli adulti è risultata di $7,9 \pm 1,9$ ore. L'emivita è più breve nei bambini piccoli. Il valore medio della clearance corporea totale apparente negli adulti è risultato di 0,63 ml/min/kg. La via di escrezione principale della levocetirizina e dei metaboliti è quella urinaria, attraverso la quale viene eliminata una media dell'85,4% della dose somministrata. L'escrezione per via fecale è risultata soltanto del 12,9% della dose. Levocetirizina è escreta sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. *Insufficienza renale.* La clearance corporea apparente di levocetirizina è correlata alla clearance della creatinina. Pertanto si raccomanda di modificare l'intervallo tra i dosaggi di levocetirizina, in base alla clearance della creatinina, nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato o severo. Nei soggetti con anuria da insufficienza renale allo stadio terminale, la clearance corporea totale risulta ridotta dell'80% circa rispetto ai soggetti normali. La quantità di levocetirizina eliminata durante un ciclo standard di emodialisi di 4 ore, è risultata inferiore al 10%. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Non emergono particolari rischi per gli esseri umani dai dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, tossicità riproduttiva, genotossicità o potenziale carcinogenico. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.** **6.1 Elenco degli eccipienti.** Sodio acetato, acido acetico, glicole propileno, glicerolo 85%, metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato (E216), saccarina sodica, acqua depurata. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** Confezionamento integro: due anni. Dopo la prima apertura della confezione: tre mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Flacone di vetro ambrato (Ph. Eur. Tipo III) munito di contagocce in polietilene naturale a bassa densità e tappo bianco in polipropilene con chiusura a prova di bambino. Volumi di 10 ml, 15 ml e 20 ml di gocce orali, soluzione. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Nessuna istruzione particolare. **7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.** UCB Pharma S.p.A. Via Praglia 15 10044 Pianezza (TO) Italia. **8. Numero(I) dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.** Flacone da 10 ml A.I.C. n. 035666181/M. Flacone da 15 ml A.I.C. n. 035666193/M. Flacone da 20 ml A.I.C. n. 035666205/M. **9. DATA della prima autorizzazione/Rinnovo dell'Autorizzazione.** 27 Maggio 2003 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 5 Ottobre 2006



DERMA Crema Corpo

Formulazione topica a base di:

- Burro di Karité
- Olio di riso
- Glicerina
- Vitamina E

con proprietà, emollienti,
riparatrici e lenitive. Ideale
per pelli sensibili o allergiche

Tecnologia NoAll:

- Senza conservanti chimici
- Formulazione essenziale
- Componenti ad alta tollerabilità
- Senza coloranti e profumo
- Senza alcol, lanolina, solventi irritanti
- Materie prime purissime
- Processi produttivi controllati

Testato sui metalli pesanti:

- Contenuto di Arsenico, Cadmio,
Cobalto, Cromo, Nickel e
Piombo inferiore a 0,1ppm

*Xerosi marcata, estesa
Cute sensibile, allergica, reattiva*



*Idratazione
ad alta tollerabilità*

Notizie amministrative**Abbonamenti 2008**

Per l'Italia:

- Privati..... € 50,00
- Istituti, Enti, Biblioteche..... € 85,00

Per l'estero

- Privati, Istituti, Enti, Biblioteche..... € 100,00

L'abbonamento decorre da gennaio a dicembre. L'abbonato potrà far richiesta all'Editore di fascicoli non pervenuti o di quelli perduti per tardivo rinnovo dell'abbonamento; l'Editore corrisponderà le copie arretrate, senza alcuna spesa aggiuntiva, solo fino ad esaurimento delle scorte.

La rivista viene inviata gratuitamente a tutti i Soci SIDAPA in regola con la quota associativa annuale.

Richieste ed abbonamenti vanno inoltrati a Monte Meru S.r.l., via San Martino 20, 06081 Assisi (PG) Italia, indicando sempre, nella causale del versamento, la dicitura: Annali italiani di Dermatologia allergologica. Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti telefonare al +39.075.8197105.

L'abbonamento può essere regolarizzato a mezzo assegno circolare, assegno di conto corrente, vaglia postale, versamento su c/c postale n. 30700058, bonifico bancario presso il Credito Cooperativo Cassa Rurale ed Artigiana di Spello e Bettona - Filiale di Passaggio di Bettona, abi 8871, cab 38291, c/c 007010006177 intestato a Monte Meru S.r.l.

Privacy

L'Editore si impegna a gestire i dati personali degli abbonati e i Soci SIDAPA con la massima riservatezza, secondo quanto disposto ai sensi del Dlgs 30

giugno 2003 n.196 e sue eventuali successive modifiche. In particolare, l'Editore si impegna a non cedere ad alcuno i dati trasmessi dagli abbonati e dai Soci SIDAPA e a non inviare loro proposte commerciali diverse da quella di rinnovo dell'abbonamento alla Rivista. Abbonati e Soci SIDAPA potranno in qualsiasi momento richiedere all'Editore la rettifica o la cancellazione dall'archivio. La cancellazione comporterà tuttavia l'impossibilità di procedere a nuovi invii della Rivista. Titolare del trattamento presso l'Editore è il Dott. Marco Fazion, coadiuvato quando necessario dalla responsabile, Valentina Baldini. Copia integrale del documento sulle procedure di privacy adottate da Monte Meru S.r.l. sarà disponibile, secondo quanto disposto dal Garante, per consultazione collettiva sul sito www.montemeru.it al link privacy.

Inserzioni pubblicitarie

Le richieste vanno indirizzate al Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica dell'Università degli studi di Perugia, sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, nella persona del Prof. Paolo Lisi (tel: 075.5731388; fax: 075.5783452).

Estratti

Gli eventuali estratti, oltre ai 20 gratuiti, debbono essere richiesti all'atto del rinvio delle bozze e pagati in contrassegno sulla scorta della tariffa che l'Editore avrà preventivamente inviato all'Autore. Per Enti, Istituti, Biblioteche, Ospedali, ASL è consentito il pagamento a ricevimento della fattura, ma dovrà essere inviato il relativo buono d'acquisto. Gli estratti verranno forniti dopo il saldo della fattura.

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche o la pubblicazione web) sono riservati per tutti i paesi. La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice penale

Coordinamento editoriale: Marco Fazion

Elaborazione grafica: Flavia Battaglini e Silvio Piorigo

Copertina e grafica: Paolo Cucci

Fotocomposizione e stampa: Unione Tipografica Folignate, Foligno (PG)

© Monte Meru Editrice

Aveeno[®]

ACTIVE NATURALS[™]

Ultra-Calming LINEA VISO



Riduce il rossore e aiuta a calmare
l'irritazione della pelle sensibile.



BARIEDERM[®] CREMA

Isolante e riparatrice

Per la cute esposta ad irritazioni,
attriti, aggressioni chimiche

BARIEDERM
L'unica gamma di prodotti ad effetto 'barriera' indicata per le dermatiti da contatto, che agisce a 2 livelli: isolando in superficie, in modo non occlusivo, grazie al Poly-2p[®] (brevetto Uriage) e riparando in profondità.

URIAGE
EAU THERMALE

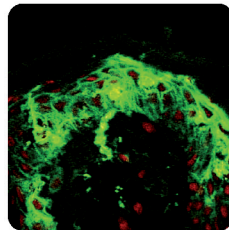
Source de Soins

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES
D'URIAGE ITALIA

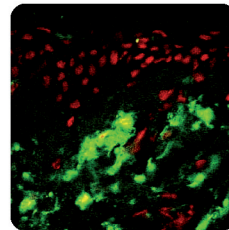
www.labo-uriage.com

EFFETTO ISOLANTE DIMOSTRATO
VERSO ALLERGENI DA CONTATTO

CONTROLLO

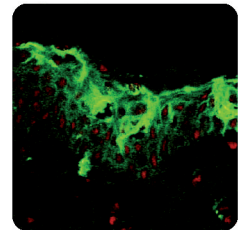


NICHEL 0,1%



Le cellule di Langerhans
migrano verso il derma

BARIEDERM CREMA
NICHEL 0,1%



Le cellule di Langerhans
restano localizzate
nell'epidermide



Bariéderm Unguento
40 g

Bariéderm Lèvres
15 ml

Bariéderm Crema
75 ml

Senza profumo - Texture invisibile - Resistente all'acqua

Annali italiani di Dermatologia allergologica

clinica e sperimentale

già Annali Italiani di Dermatologia Clinica e Sperimentale
Sotto gli auspici della Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale

Quadrimestrale di dermatologia clinica, allergologica, professionale e ambientale dell'Università degli studi di Perugia



Iscritto al Registro della stampa al n. 547 con ordinanza del Tribunale di Perugia in data 27 settembre 1978

Direzione editoriale

Monte Meru S. r. l.
Via San Martino, 20
06081 Assisi (PG), Italia
Tel. amministrazione
+39.075.8197105
Fax: 178.227.7437
e-mail: info@montemeru.it
Internet: www.montemeru.it

Recensita in:

Faxon Finder,
Faxon XPRESS,
EMBASE / Excerpta Medica

Co-Direttori

Paolo Lisi (Perugia)
Luca Stingeni (Perugia)

Comitato editoriale

Augustín Alomar (Barcellona)
Giovanni Angelini (Bari)
Fabio Ayala (Napoli)
Bernd-Rüdiger Balda (Augsburg)
Giuseppe De Panfilis (Parma)
An Goossens (Leuven)
Lasse Kanerva (Helsinki)
Jean-Marie Lachapelle (Bruxelles)
Richard J.G. Rycroft (London)
Achille Sertoli (Firenze)
Gino Antonio Vena (Bari)

Redattore capo

Katharina Hansel (Perugia)

Segreteria di redazione

Simona Pelliccia (Perugia)

Comitato scientifico

Danilo Assalve (Perugia)
Enzo Berardesca (Roma)
Domenico Bonamonte (Bari)
Stefano Caraffini (Perugia)
Andrea Cavani (Roma)
Monica Corazza (Ferrara)
Paolo Fabbri (Firenze)
Caterina Foti (Bari)
Stefano Francalanci (Firenze)
Marcella Guarrera (Genova)
Paolo Pigatto (Milano)
Donatella Schena (Verona)
Stefania Seidenari (Modena)
Antonella Tosti (Bologna)
Rossano Valsecchi (Bergamo)

Pubblicità

Paolo Lisi (Perugia)

Finito di stampare
nell'aprile 2008
dall'Unione Tipografica Folignate
Via A. Morettini, 11
06034 Foligno (PG), Italia

Centro di spesa: Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica



Monte Meru Editrice

Norme per gli autori

La rivista quadrimestrale **Annali italiani di Dermatologia allergologica, clinica e sperimentale** pubblica, in lingua italiana o inglese, *Editoriali, Rassegne, Articoli originali, Casi clinici e comunicazioni in breve, Proposte terapeutiche, Rubriche, Lettere alla direzione*, su argomenti di dermatologia immunoallergologica, sia clinica che sperimentale, specie se correlati con l'attività lavorativa e/o con l'ambiente. I lavori devono essere inviati al Direttore della rivista:

Prof. Paolo Lisi
Annali italiani di Dermatologia allergologica, clinica e sperimentale
 Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica,
 Policlinico Monteluce, 06100 Perugia
 (tel.: 075.5731388; fax: 075.5783452)

o tramite posta o via e-mail (dermalam@unipg.it).

Nel caso di invio on line, si prega di salvare il testo in rich text format (rtf) (usare la funzione salva con nome e selezionare il file rich text format). La pubblicazione degli articoli è subordinata al giudizio del Comitato editoriale che ha facoltà di chiedere agli Autori eventuali modifiche. Non saranno comunque presi in considerazione gli articoli non uniformi alle norme editoriali e quelli non accompagnati dalla dichiarazione degli Autori in cui si precisa che il lavoro è inedito, che non è stato inviato ad altra rivista e che, se accettato, la sua proprietà sarà ceduta alla Casa editrice. Tale dichiarazione dovrà essere firmata da tutti gli Autori del lavoro e trasmessa tramite fax alla Direzione della rivista. I lavori vengono pubblicati gratuitamente; sono previsti n. 20 estratti gratuiti per articolo.

Rassegne, Articoli originali, Proposte terapeutiche e Rubriche devono essere contenuti entro 20 cartelle. Gli articoli originali e le proposte terapeutiche devono comprendere: 1) riassunto in italiano e in inglese; 2) introduzione; 3) materiali e metodi; 4) risultati; 5) discussione; 6) conclusioni. I riferimenti bibliografici non devono superare le 40 citazioni, salvo nelle rassegne per le quali sono ammesse fino a 100 voci.

Casi clinici e comunicazioni in breve non devono superare le 4 cartelle dattiloscritte, riassunti e bibliografia (10 voci) inclusi; figure o tabelle sono ammesse nel numero massimo di 3.

Gli *Editoriali* debbono essere contenuti in non più di 5 cartelle dattiloscritte; per la bibliografia, non più di 15 voci.

Le *Rubriche*, gestite da alcuni esperti, prevedono articoli di aggiornamento su argomenti emergenti o a carattere eminentemente pratico; sono previsti il solo riassunto in inglese e l'inserimento di voci bibliografiche fino a 15.

Le *Lettere alla direzione* (2 cartelle dattiloscritte) dovrebbero contenere preferibilmente interventi su argomenti trattati nella Rivista; è consentita la citazione di 5 voci bibliografiche.

Manoscritti

I manoscritti dovranno essere redatti con interlinea doppia e con margini di almeno 2,5 cm, su foglio di formato ISOA4.

Se inviati tramite posta, oltre alla copia cartacea, dovrà essere allegata quella su compact disc o floppy disk da 3.5"; dove possibile, sono preferibili floppy disk high density o double sided. I file possono essere redatti in Word, Winword, Wordstar, Word Perfect ed Open Office. Il dischetto deve essere etichettato con: nome degli Autori, titolo dell'articolo, word-processor utilizzato (e relativa versione).

Nella prima pagina debbono essere indicati: il titolo (in italiano e in inglese), il nome (per esteso) e il cognome degli Autori, la struttura e l'ente di appartenenza, il titolo corrente (massimo 40 caratteri), l'indicazione di eventuali congressi ai quali il lavoro sia stato presentato, l'indirizzo dell'Autore (anche elettronico) al quale inviare comunicazioni, bozze ed estratti. Nella seconda pagina indicare il solo titolo, in modo tale che la rimozione della prima pagina consenta la revisione del manoscritto in anonimo.

Le abbreviazioni, i simboli e le unità di misura sono quelli adottati per convenzione internazionale (Sistema Internazionale).

Le sigle utilizzate debbono essere precedute dalla denominazione per intero la prima volta che appaiono nel testo.

Eventuali finanziamenti, contratti di ricerca e ringraziamenti saranno posti alla fine dell'articolo, prima della bibliografia.

Riassunti

In essi è necessario sintetizzare accuratamente gli *scopi del lavoro*, i *materiali e metodi*, i *risultati* e le *conclusioni*. Il riassunto in italiano

non dovrà superare le 150 parole, mentre quello in inglese dovrà essere molto più ampio (non meno di 400 parole); per i *Casi clinici e comunicazioni in breve*, tuttavia, non possono essere utilizzate più di 100 parole. Per gli editoriali e le lettere non è previsto il riassunto.

Al termine dei riassunti devono essere riportate le parole chiave: al massimo 5.

Tabelle e figure

Tabelle e figure, in duplice copia, devono essere realizzate tenendo conto del formato della Rivista. Le tabelle, dattiloscritte su pagine separate, debbono essere numerate progressivamente con i numeri romani ed essere correlate da un titolo esaurientemente esplicativo in corsivo. È necessario citarle nel testo senza abbreviazioni e con numeri romani (es.: tabella I). Tutte le illustrazioni (grafici, disegni, schemi e fotografie) sono considerate figure e devono essere contraddistinte progressivamente con numeri arabi (es.: figura 1). Le dimensioni consigliate sono: cm 8 (base) x 5 o 10 (altezza); dimensioni diverse vanno calcolate in proporzione. Sul retro di ciascuna figura devono essere indicati, oltre il numero progressivo, il cognome del primo Autore, il titolo dell'articolo, il lato alto. Ogni figura deve essere corredata da una didascalia. Le figure vanno separate dal testo e le didascalie riportate su un foglio a parte. Nelle didascalie delle foto istologiche, indicare metodo di colorazione e ingrandimenti.

Disegni e fotografie

Disegni e fotografie devono essere eseguiti su carta bianca (lucida o opaca, non millimetrata). Eventuali didascalie interne devono avere dimensioni compatibili con l'eventuale riduzione proporzionale dell'intera figura. In mancanza di tali requisiti, i disegni saranno rielaborati e le spese relative saranno addebitate agli Autori. Nel caso di illustrazioni a mezzatinta in cui debbano comparire legenda o indicazioni (freccie, lettere, abbreviazioni, sigle), queste devono essere eseguite separatamente su superfici trasparenti ed accluse all'illustrazione. Le figure a colori non accettate solo se utili in modo significativo. Il costo delle figure a colori verrà preventivamente comunicato agli Autori. Le fotografie che consentono l'identificazione di pazienti devono essere evitate: in taluni casi potrà essere utilizzata una mascherina nera che copra gli occhi del soggetto.

Bibliografia

Le voci bibliografiche devono essere elencate nell'ordine con cui sono state citate nel testo, con numerazione araba, senza parentesi ma seguita da un punto. Deve essere redatta secondo le regole dell'Index Medicus, a cui occorre attenersi anche per le abbreviazioni del titolo delle Riviste (cfr. List of Journals Indexed in Index Medicus, aggiornata ogni anno).

È consentito richiamare osservazioni inedite e comunicazioni personali. Gli articoli accettati per la pubblicazione, ma non ancora editi, possono essere citati aggiungendo la dizione "in stampa".

Seguono alcuni esempi delle diverse modalità di citare le voci bibliografiche. Si notino le caratteristiche: a) iniziale del nome senza il punto; b) abbreviazione del titolo della rivista senza il punto; c) assenza del carattere corsivo; d) iniziale maiuscola solo per la prima parola del titolo dell'articolo; e) il numero della sola pagina iniziale. Gli Autori vanno citati tutti fino al terzo; se più, si aggiungerà et al.

Esempi:

Bonamonte D, Foti C, Mundo L, et al. La rilevanza clinica nella dermatite allergica da contatto: proposta di scoring. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2006; 60: 41.

Thyssen JP, Johansen JD, Menné T. Contact allergy epidemics and their controls. *Contact Dermatit* 2007; 56: 185.

Ayala F, Lisi P, Monfrecola G. Malattie cutanee e veneree. Padova: Piccin Nuova Libreria, 2007; 313.

Lisi P, Stingeni L. I corticosteroidi. In: Pigatto P, Zerboni R (eds). *Dermatiti da contatto da cosmetici e farmaci topici*. Pavia: Selecta Medica, 2004; 81.

Comunicazione

Si raccomanda agli Autori la *precisa osservanza delle norme* nella preparazione dei manoscritti, al fine di alleggerire il lavoro redazionale e di ottenere e mantenere la qualità e la puntualità di pubblicazione, necessarie per l'inserimento della Rivista nei giornali di recensione internazionale.

Contenuto

Rassegne

Le interazioni tra farmaci nei pazienti dermatologici in età geriatrica <i>Paolo Lisi</i>	» 1
--	-----

Casi clinici in breve

Dermatite allergica da contatto professionale da impugnatura di penna in gomma nera <i>Monica Corazza, Federica Osti, Maria Rosaria Zampino, Nikla Baricordi, Simonetta Benetti e Annarosa Virgili</i>	» 11
Dermatite da contatto professionale da octilisotiazolinone in operaio tessile tintore <i>Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Emilia Vanni, Vincenzo Maria Calabretta e Carlo Carnevali</i>	» 14

Proposte terapeutiche

Valutazione predittiva della tollerabilità in condizioni estreme e d'uso di cosmetici a base di feverfew <i>Domenico Bonamonte, Giovanni Profeta, Valentina Scrimieri e Gianni Angelini</i>	» 18
Efficacia e tollerabilità di una crema isolante e riparatrice in soggetti con dermatite da contatto delle mani <i>Antonio Cristaudo, Anna Conserva, Agnes Gougerot, Toni Marius A. Ionesco, Anne Marie Matta, Marcello Pellicano e Enzo Berardesca</i>	» 24
Studio della tollerabilità di una linea di antisolari in condizioni d'uso e estreme <i>Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Anna Conserva, Giovanni Profeta e Gianni Angelini</i>	» 29

Recensioni	» 34
-------------------------	------

Notiziario	» 35
-------------------------	------

Contents

Reviews

Drug interactions in elderly dermatological patients <i>Paolo Lisi</i>	»	1
---	---	---

Case reports

Occupational allergic contact dermatitis due to a black rubber pencil grip <i>Monica Corazza, Federica Osti, Maria Rosaria Zampino, Nikla Baricordi, Simonetta Benetti and Annarosa Virgili</i>	»	11
Occupational contact dermatitis by octyl isothiazolinone in dyeing textile worker <i>Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Emilia Vanni, Vincenzo Maria Calabretta and Carlo Carnevali</i>	»	14

Therapy

Predictive assessment of the tolerability in use and in extreme conditions of the cosmetic products with a feverfew base <i>Domenico Bonamonte, Giovanni Profeta, Valentina Scrimieri and Gianni Angelini</i>	»	18
Efficacy and tolerability of a barrier cream in subjects with hand contact dermatitis <i>Antonio Cristaudo, Anna Conserva, Agnes Gougerot, Toni Marius A. Ionesco, Anne Marie Matta, Marcello Pellicano and Enzo Berardesca</i>	»	24
Study of the tolerability in use and in extreme conditions of a suncare products line <i>Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Anna Conserva, Giovanni Profeta and Gianni Angelini</i>	»	29
Book reviews	»	34
News and notices	»	35

Le interazioni tra farmaci nei pazienti dermatologici in età geriatrica

Paolo Lisi

Riassunto. Gli anziani sono tra i maggiori consumatori di farmaci in tutto il mondo. La contemporanea somministrazione di due o più farmaci con differente azione farmacologica o di due farmaci che esplicano la stessa azione farmacologica ma con meccanismi diversi può causare effetti indesiderati per potenziamento o per riduzione/annullamento dell'azione farmacologica di uno dei due composti, ma anche reazioni avverse inattese. La successiva risomministrazione singola dei farmaci non determina recidiva delle manifestazioni cliniche. In questo ambito sono da includere anche le possibili interazioni tra farmaci e alimenti, alcol, fumo di sigaretta e prodotti naturali a base di erbe. Le interazioni tra farmaci sarebbero responsabili del 2,8% dei ricoveri ospedalieri, che sono più frequenti nei pazienti di età geriatrica. La somministrazione contemporanea di più di quattro farmaci negli anziani ospedalizzati aumenta il rischio di reazioni avverse di circa 3 volte. Tutto ciò è da ricondurre ai cambiamenti fisiologici legati all'età che si ripercuotono negativamente sulla distribuzione dei farmaci nei tessuti e sulle vie di eliminazione degli stessi, ma anche alle comorbilità, al diverso tipo di farmaci che i pazienti anziani assumono e ai trattamenti polifarmacologici. Le interazioni tra farmaci riconoscono meccanismi patogenetici diversi, legati alla tre fasi con le quali una sostanza, introdotta nel nostro organismo a scopo terapeutico, esplica il suo effetto farmacologico. Esse pertanto possono essere di tipo farmacologico, farmacocinetico (da alterazioni dell'assorbimento gastro-intestinale, del legame alle proteine e della distribuzione, della degradazione metabolica e dell'eliminazione) e farmacodinamico. Le interazioni di maggiore interesse dermatologico, tuttavia, sono quelle di tipo metabolico, con coinvolgimento selettivo degli enzimi del citocromo P450 (CYP) e in particolare dell'isoenzima CYP3A4. Possono essere pure implicate le subfamiglie 1A (isoenzimi A2, A5 e A7) e 2D (isoenzima D6), così come la glicoproteina P e i polimorfismi genici. Antistaminici, antifungini (sia allilaminici che azoici), antibiotici antibatterici (tetracicline, macrolidi, chinolonici), sulfonamidi, metotrexato, ciclosporina e retinoidi sono i farmaci più spesso coinvolti.

Parole chiave: interazioni tra farmaci dermatologici, anziani, epidemiologia, patogenesi, alimenti, alcol, erbe medicinali.

Summary. *Drug interactions in elderly dermatological patients.* All over the world the elderly consume the most medication, particularly agents for cardiovascular, gastrointestinal and central nervous system diseases as well as analgesic compounds and laxatives. The concurrent administration of two or more drugs with different pharmacological actions or the simultaneous use of two drugs with the same pharmacological action but with different mechanisms may cause undesirable side effects due to the increase or the decrease/neutralization of the pharmacological action of one of the two compounds. There may also be unexpected adverse reactions. The clinical manifestations are not observed if each drug is administered separately. The interactions between drugs and food, alcohol, cigarette smoke and herbal natural products should also be considered. Drug-drug interactions may be responsible for up to 2.8% of hospital admissions, which are more frequent in the elderly than in young and middle-aged adults. The concomitant administration of more than four drugs in older hospitalized patients almost trebles the risk of adverse effects. All this is due to the age-related physiological changes that negatively influence not only the distribution of drugs into the tissues but also the way the drugs are eliminated. Other factors are the presence of comorbidities, the different type of medications used by elderly people and polypharmacy. The pathogenetic mechanisms of drug interactions are different because they rely on the three phases through which a drug introduced acts pharmacologically. Therefore, drug interactions may be pharmaceutical, pharmacokinetic (in which gastrointestinal absorption, plasma protein binding and distribution, metabolism and elimination can be affected) or pharmacodynamic (in which pharmacological effect is altered). However, the most clinically important drug interactions in dermatological practice are caused by alterations in drug metabolism, with selective involvement of cytochrome P450 (CYP) enzymes and in particular of the isoenzyme CYP3A4. The subfamilies 1A (isoenzymes A2, A5 and A7) e 2D (isoenzyme D6), P-glycoprotein and genetic polymorphisms are less frequently implicated. H₁-antihistamines, antifungals

Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica, Università di Perugia, Perugia.

Prof. Paolo Lisi, Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Policlinico Montelucente, Via Brunamonti, 06122 Perugia.

Parte dei dati sono stati oggetto di relazione durante la tavola rotonda su Dermatologia geriatrica (3° Congresso nazionale unificato di Dermatologia e venereologia, Roma, 6-9 giugno 2007).

Accettato per la pubblicazione il 20 dicembre 2007.

(both allylamines and azoles), antibacterial antibiotics (tetracyclines, macrolides, quinolones), sulphonamides, methotrexate, cyclosporine and retinoids are the most frequently involved drugs.

Key words: dermatological drug interactions, elderly patients, epidemiology, pathogenesis, food, alcohol, herbal medicines.

Introduzione

Gli anziani, in tutto il mondo, sono tra i maggiori consumatori di farmaci, la cui prescrizione, a scopo sia terapeutico che preventivo, contribuisce anche a preservare dalla fisiologica involuzione funzionale di molti organi e apparati, a prolungare la durata della vita e a migliorarne la qualità. E' inevitabile però che negli anziani, più che in altri soggetti, questi effetti positivi si accompagnino anche a una maggiore incidenza di reazioni avverse, spesso riconducibili a interazioni tra farmaci.

Con il termine di reazioni avverse cutaneo-mucose a farmaci o, se si preferisce, con l'acronimo di RAF cutaneo-mucose sono indicate le alterazioni morfologiche e funzionali della cute, degli annessi cutanei e/o delle mucose visibili, non volute e inattese, causate dalla somministrazione di farmaci alle dosi abitualmente impiegate¹. Secondo noi, pertanto, non dovrebbero essere incluse tra le RAF, in quanto prevedibili, le reazioni avverse da sovradosaggio farmacologico conseguenti a errori posologici e molte di quelle da interazioni tra farmaci. Sia le prime (per prescrizione inappropriata, sovra o sottoutilizzazione dei farmaci, non aderenza alla terapia) che le seconde sono riscontrate più frequentemente in età geriatrica, specie nei soggetti che presentano alterazioni della funzionalità renale e/o epatica, difetti dell'assorbimento o che sono in trattamento polifarmacologico. Tra i farmaci da evitare negli anziani ricorderemo le benzodiazepine a lunga durata d'azione (quali diazepam, clordiazepossido), alcuni ipoglicemizzanti orali (clorpropamide), gli antidepressivi con forti proprietà anticolinergiche (come amitriptilina)².

E' ormai acquisito che la contemporanea somministrazione di due o più farmaci con differente azione farmacologica o di due o più farmaci che esplicano la stessa azione farmacologica ma con meccanismi diversi può causare effetti indesiderati e reazioni avverse. In questi casi la successiva risomministrazione singola dei farmaci non determina recidiva

delle manifestazioni cliniche. Gli effetti indesiderati sono più frequenti delle reazioni avverse e, a differenza di queste, sono prevedibili in quanto riconducibili a potenziamento o a riduzione/annullamento dell'azione farmacologica di uno dei due composti.

I farmaci più spesso utilizzati in età geriatrica sono quelli cardiovascolari, gastrointestinali, per il sistema nervoso centrale, gli analgesici e i lassativi, ma nell'ambito delle possibili interazioni non sono da sottovalutare quelle tra farmaci e alimenti, alcol, fumo di sigaretta, prodotti naturali a base di erbe.

Negli ultimi anni il problema delle interazioni tra farmaci è divenuto progressivamente più pressante, grazie anche alle migliorate conoscenze sull'argomento, documentate da un numero crescente di studi e rassegne. La letteratura sulle interazioni tra farmaci nei pazienti dermatologici, tuttavia, è meno ricca e quella relativa all'età geriatrica è pressoché inesistente.

Epidemiologia

Frequenza

In letteratura non sono reperibili dati attendibili sull'incidenza delle RAF, ma queste sarebbero osservate nel 5-10% dei soggetti in trattamento farmacologico e avrebbero come bersaglio privilegiato la cute, soprattutto nei giovani adulti. Negli anziani, invece, sono più frequenti gli effetti negativi extracutanei, verosimilmente condizionati dai cambiamenti della farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci che si possono verificare dopo i 65 anni e dal maggiore peso delle interazioni tra farmaci.

Un recente studio del GIFA (Gruppo Italiano della Farmacoepidemiologia nell'Anziano)³ ha documentato che in una popolazione di 28.411 pazienti di età media pari a 77 anni, il 3,5% dei ricoveri in reparti di medicina o di geriatria era dovuto a RAF. Si ritiene inoltre che le reazioni da interazioni tra farmaci, indipendentemente dall'età dei pazienti, siano responsabili del 2,8% dei ricoveri ospedalie-

ri^{4,5}. E' stato pure dimostrato che la somministrazione contemporanea di più di quattro farmaci negli anziani ospedalizzati aumenta il rischio di RAF di circa 3 volte⁶.

Fattori favorevoli

Cambiamenti fisiologici legati all'età. La maggiore frequenza delle interazioni tra farmaci negli anziani trova giustificazione in fattori vari, tra i quali hanno un peso sicuramente rilevante alcuni cambiamenti fisiologici legati al processo di invecchiamento degli organi interni; ne conseguono ripercussioni negative, più o meno consistenti, sulla farmacocinetica di molti farmaci⁷⁻⁹. A tal proposito meritano di essere richiamati:

a) a livello gastrointestinale, l'aumento del pH correlato con l'instaurarsi della gastrite atrofica, il rallentamento dello svuotamento gastrico, la riduzione del flusso ematico e della motilità intestinale, in grado di condizionare parzialmente l'assorbimento dei farmaci;

b) la riduzione quantitativa dell'acqua corporea, l'aumento del grasso corporeo e i cambiamenti della concentrazione sierica delle proteine (riduzione di albumina, a volte aumento di alfa1-glicoproteina acida), in grado di influenzare la distribuzione tessutale dei farmaci sulla base della loro idro- o lipofilia e/o del loro legame con le proteine. Ne consegue una riduzione della distribuzione dei farmaci idrosolubili (quali digossina, cimetidina) e un aumento di quelli liposolubili (come diazepam, nitrazepam) o di quelli che si legano all'albumina plasmatica (quali naprossene, fenitoina, warfarin);

c) a livello epatico, la progressiva riduzione del flusso sanguigno e della massa epatica (e di conseguenza dell'attività degli enzimi epatici deputati alla metabolizzazione dei farmaci), e a livello renale, la riduzione della massa renale, del numero dei nefroni, del flusso sanguigno, della filtrazione glomerulare e della secrezione tubulare, che si ripercuotono in modo negativo, rispettivamente, sulla metabolizzazione e sull'eliminazione dei farmaci.

Altri fattori intrinseci. Negli anziani non sono da sottovalutare le comorbilità (specie se da patologie croniche), in grado anch'esse di alterare la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci¹⁰ e, forse, il sesso femminile, lo scompenso cardiaco congestizio, la disidrata-

zione, l'ipotermia, così come l'obesità che può modificare l'attività di molti enzimi che metabolizzano i farmaci e in particolare di quelli della superfamiglia del citocromo P450 (CYP) epatico⁷.

Fattori estrinseci. Sicuramente rilevanti sono il diverso tipo di farmaci che gli anziani più spesso assumono e, soprattutto, i trattamenti polifarmacologici che si possono ripercuotere negativamente sulla metabolizzazione dei farmaci incrementando il rischio di RAF. E' noto da tempo, ad esempio, che la somministrazione di beta-lattamici (e di ampicillina in particolare) nei pazienti iperuricemici, specie se assumono allopurinolo, è causa frequente di eruzioni maculo-papulose¹⁰, così come che la somministrazione di farmaci nei pazienti in trattamento con corticosteroidi sistemici può aumentare il rischio di insorgenza di RAF gravi, quali la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica¹¹. Al pari, la concomitante assunzione di fitofarmaci (in particolare, di estratti di *Ginkgo biloba*, utilizzati nel trattamento della malattia di Alzheimer e per migliorare le funzioni cognitive nell'insufficienza cerebrovascolare) e di acido acetilsalicilico o di warfarin aumenta il rischio di sanguinamento¹² potenziando la riduzione dell'aggregazione piastrinica¹³ e inibendo il metabolismo microsomiale del CYP¹⁴, rispettivamente.

E infine, anche il numero dei medici prescrittori per singolo paziente sembra rappresentare un ulteriore fattore di rischio. E' stato infatti evidenziato che la frequenza delle reazioni avverse da interazioni tra farmaci aumenta di 3 volte nei pazienti al di sopra dei 65 anni quando questi hanno 4 medici prescrittori¹⁵.

Meccanismi patogenetici

Le interazioni tra farmaci riconoscono meccanismi patogenetici diversi, legati alle tre fasi con le quali una sostanza, introdotta nel nostro organismo a scopo terapeutico, esplica l'effetto farmacologico. Le interazioni tra farmaci, pertanto, possono essere di tipo farmaceutico, farmacocinetico e farmacodinamico.

Interazioni su base farmaceutica

Non sono molto comuni, hanno scarsa ri-

levanza in dermatologia e per lo più sono riconducibili a incompatibilità chimiche che si verificano durante la somministrazione dei farmaci, quando questi vengono mescolati nella stessa siringa o nello stesso liquido di infusione o quando sono ingeriti contemporaneamente o in tempi molto ravvicinati. Ne può conseguire inattivazione o precipitazione dei principi attivi e/o dei componenti del veicolo. Non debbono però essere sottovalutati il pH delle soluzioni di infusione e la fotoinattivazione di alcuni composti, quali amfotericina e carbamazepina.

Interazioni su base farmacocinetica

Possono modificare una o più delle tappe implicate nella metabolizzazione dei farmaci e pertanto quelle relative ad assorbimento gastro-intestinale, legame alle proteine e distribuzione, degradazione metabolica ed eliminazione dei farmaci^{9,16,17}. Le interazioni potenzialmente più pericolose sono quelle che coinvolgono farmaci con basso indice terapeutico, quali antiaritmici, anticoagulanti, antiepilettici e psicofarmaci (litio, antidepressivi tricyclici, alcuni antipsicotici).

Assorbimento gastro-intestinale

La contemporanea somministrazione di due o più preparati può condizionare la rapidità o l'entità dell'assorbimento gastro-intestinale dei farmaci, cioè il passaggio per convezione delle sostanze idrosolubili a basso peso molecolare o la penetrazione per diffusione di quelle ad alto coefficiente di ripartizione "lipidi/acqua". Ne conseguono la formazione di complessi farmacologici altamente insolubili e scarsamente assorbibili o alterazioni del pH gastrico e/o della motilità gastro-intestinale, che inducono cambiamenti più o meno consistenti della concentrazione plasmatica dei singoli farmaci^{9,18}.

L'evento negativo più noto in dermatologia è la formazione di complessi farmacologici altamente insolubili e scarsamente assorbibili, che determinano riduzione dell'assorbimento gastrico di tetracicline quando queste sono assunte contemporaneamente a cibi ricchi di calcio (quali latte, yogurt, formaggi, gelati) o ad antiacidi a base di alluminio, magnesio e calcio¹⁹. Effetto analogo si verifica con i chinolonici quando ingeriti durante pasti a base di cibi ricchi di ferro (quali interiora di animali, tè in foglie, cacao amaro, legumi) o insieme a integratori minerali²⁰.

Relativamente agli antifungini, ben documentato è il calo dell'assorbimento di ketoco-

nazolo e itraconazolo, quando somministrati insieme a composti che aumentano il pH gastrico, come antiacidi, antistaminici anti-H₂ e inibitori della pompa protonica; al contrario, l'assorbimento di fluconazolo non risente dell'aumento del pH gastrico²¹.

Nella gran maggioranza dei casi, tuttavia, le interazioni soprarichiamate sono evitabili distanziando di circa 2 ore la somministrazione dei singoli composti.

Nelle interazioni tra farmaci ben più rilevante è l'assorbimento intestinale dei medicinali, favorito dal pH meno acido e dalla maggiore estensione della superficie d'assorbimento. Questo, però, è pure regolato dalla glicoproteina P, una proteina adenosintrifosfatasi (ATP)-dipendente delle membrane plasmatiche, presente nelle cellule epiteliali colonnari superficiali del piccolo intestino, ma anche nei tubuli prossimali dei reni, negli epatociti e nelle cellule endoteliali della barriera ematoencefalica. La glicoproteina P, infatti, è in grado di determinare un blocco dell'assorbimento di molti composti farmacologici (quali chemioterapici, antiaritmici, beta-bloccanti, statine, eritromicina, chinolonici, ciclosporina), che tuttavia può essere rimosso dalla concomitante somministrazione di altri farmaci²². Si ritiene che in corso di effetti indesiderati da ciclosporina un tale meccanismo di interazione abbia rilevanza maggiore rispetto all'inibizione del CYP²³.

Legame alle proteine e distribuzione

La co-somministrazione di più farmaci può alterarne anche la distribuzione ematica, in quanto a volte determina la rimozione dei composti dalle proteine vettrici o dai siti recettoriali. Tale meccanismo ha scarso peso in dermatologia. Ciò nonostante è opportuno ricordare che la quasi totalità dei farmaci è in parte reversibilmente legata a proteine vettrici (albumina, globuline, glico- e lipoproteine) nel plasma o nei fluidi extracellulari e che pertanto un loro spiazzamento da parte di altri farmaci determina un brusco aumento della quota libera e pertanto dell'attività farmacologica. Questa, invece, risulta ridotta se il farmaco viene rimosso dai siti cellulari dei recettori.

La somministrazione di sulfonamidi in corso di terapia con metotrexato, ad esempio, può incrementarne gli effetti farmacologici. Più nota è la comparsa di ipoglicemia o di sanguinamento ed ecchimosi dopo somministrazione di sulfonamidi in pazienti trattati rispettivamente con tolbutamide o warfarin che si lega-

no all'albumina plasmatica.

Degradazione metabolica

Più importanti in dermatologia sono le alterazioni del metabolismo dei farmaci indotte dalle interazioni, che possono determinare inibizione o induzione degli enzimi coinvolti nella biotrasformazione dei medicinali. Ne conseguono, rispettivamente, aumento o riduzione della quantità di farmaco disponibile in corrispondenza dei siti d'azione

Gli enzimi interessati sono quelli della superfamiglia del CYP, presenti principalmente sulle membrane del reticolo endoplasmico liscio degli epatociti ma anche, sebbene in quantità minore, di quelle delle cellule dell'intestino tenue (enterociti dell'apice dei villi, cellule criptiche), dei reni, dei polmoni, del cervello. Tra le varie subfamiglie del CYP, quella CYP3A e in particolare l'isoenzima 3A4 sono spesso implicati nel metabolismo dei farmaci, rappresentando il 30% di tutti gli isoenzimi del fegato e il 70% di quelli intestinali²⁴. Oltre a

questa, in dermatologia possono essere coinvolte le subfamiglie 1A e 2D, e in particolare gli isoenzimi 1A2, 2D6, 3A5 e 3A7 (figura 1).

Gli enzimi del CYP favoriscono il metabolismo e quindi l'eliminazione prevalentemente renale dei farmaci, determinandone la trasformazione da liposolubili a idrosolubili attraverso reazioni di ossidazione, riduzione e idrolisi nella prima fase e di coniugazione (idrossilazione, demetilazione, sulfossidazione, desulfurazione, glucuronidazione e dealogenazione) nella successiva^{25,26}. Sfuggono a questo meccanismo le sostanze altamente idrofile. Negli anziani risulterebbe alterata la prima fase della metabolizzazione dei farmaci, come conseguenza della riduzione del volume del fegato piuttosto che della sua attività enzimatica²⁷.

I farmaci, a seconda che causino inibizione o, più raramente, induzione degli isoenzimi del citocromo P450, sono indicati come inibitori o induttori. Con il termine di substrato, invece, viene indicato un farmaco che è identificato come target metabolico di un determinato en-

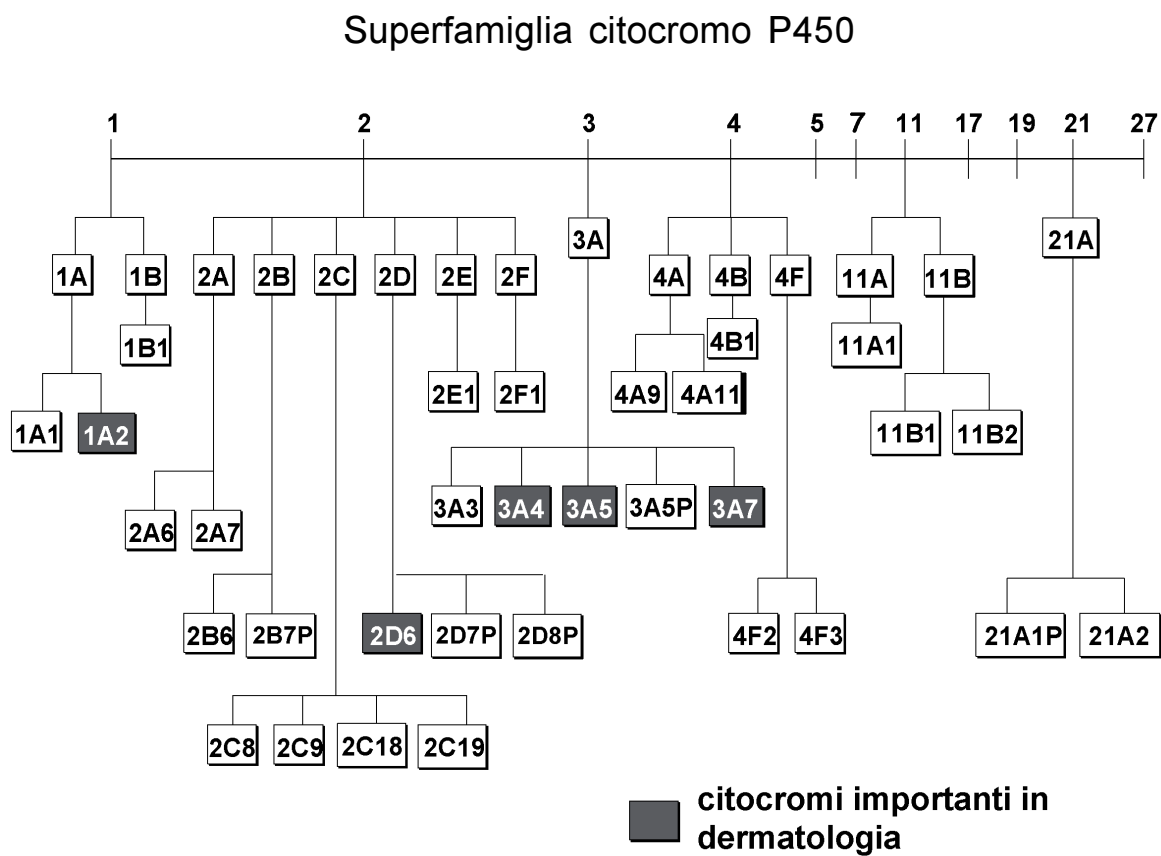


Figura 1 - La superfamiglia del citocromo P450.

Tabella I - *Composti di interesse dermatologico o di frequente prescrizione medica che più spesso agiscono da substrati, inibitori e induttori della subfamiglia CYP3A (4-5-7).*

Substrati	Inibitori	Induttori
<i>Anestetici</i> (lidocaina) <i>Antibiotici macrolidi</i> (azitromicina, claritromicina, eritromicina) <i>Antidepressivi</i> (amitriptilina, imipramina, sertralina, nefazodone, reboxetina) <i>Antistaminici</i> (astemizolo, clorfeniramina, terfenadina) <i>Benzodiazepine</i> (alprazolam, midazolam, triazolam) <i>Calcio-antagonisti</i> (diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nifedipina, verapamil) <i>Beta-bloccanti</i> (propranololo, salmeterolo) <i>Corticosteroidi</i> (idrocortisone) <i>Ipolipemizzanti</i> (atorvastatina, lovastatina) <i>Ormonali</i> (estradiolo, progesterone, testosterone) <i>Altri</i> (ciclosporina, dapsons, finasteride)	<i>Antiacidi</i> (cimetidina) <i>Antibiotici</i> (azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, norfloxacina) <i>Antifungini</i> (fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, miconazolo) <i>Calcioantagonisti</i> (diltiazem, nicardipina, verapamil) <i>Altri</i> (succo di pompelmo)	<i>Antibiotici</i> (rifampicina) <i>Antifungini</i> (griseofulvina) <i>Glucocorticoidi</i> (betametasona, desametasona, idrocortisone, metilprednisolone, prednisone) <i>Neurologici</i> (barbiturici, carbamazepina, fenitoina, <i>Hypericum</i>) <i>Altri</i> (caffeina, fenilbutazone, fumo di sigaretta)

zima (tabella I). Un esempio classico è quello relativo all'inibizione del metabolismo di terfenadina e astemizolo (metabolizzati da CYP3A4) da parte di antifungini (ketoconazolo, itraconazolo) e di alcuni antibiotici (eritromicina, claritromicina); ne consegue un aumento della concentrazione ematica degli antistaminici sopracitati (20-30 volte), in grado di indurre aritmia cardiaca da disturbi della ripolarizzazione con aumento dell'intervallo QT. Inoltre, se un inibitore della subfamiglia 3A del citocromo P450 (come fluconazolo, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, cimetidina) viene aggiunto a un substrato metabolizzato dall'isoenzima CYP3A4 (come ciclosporina), si verifica un incremento del livello plasmatico del substrato e, di conseguenza, comparsa di effetti tossici a livello di reni, fegato e sistema nervoso centrale; se viceversa viene associato un induttore (come carbamazepina, griseofulvina, rifampicina), si riscontra una riduzione degli effetti farmacologici di ciclosporina. E infine, non deve essere sottovalutata la co-somministrazione di un contraccettivo orale e di un farmaco induttore, in quanto può essere causa di sanguinamento intermenstruale, irregolarità mestruali e gravidanze non pianificate.

Alcuni farmaci, tuttavia, sono inattivati attraverso meccanismi diversi da quelli della metabolizzazione a opera degli enzimi epatici. E' il caso di azatioprina, sostanza che viene

convertita nell'organismo in 6-mercaptopurina e poi ossidata in acido 6-tiourico da parte di xantina-ossidasi. La contemporanea somministrazione di un inibitore di questo enzima, come allopurinolo, può determinare la comparsa di gravi fenomeni tossici a carico del midollo.

Eliminazione

Le interazioni tra farmaci possono alterare anche l'eliminazione dei farmaci e in particolare quella renale, essendo in grado di modificare il flusso sanguigno renale, la filtrazione glomerulare, il riassorbimento tubulare o l'escrezione tubulare. Questo tipo di meccanismo ha valore limitato in dermatologia. Tuttavia, merita di essere richiamato il fatto che la funzione tubulare può essere modificata dalla contemporanea somministrazione di alcuni farmaci (acido acetilsalicilico, sulfonamidi, penicillina, metotrexato, probenecid, tiazidi) che hanno in comune il sistema di trasporto e che possono competitivamente bloccare la reciproca eliminazione. Classici sono l'aumento della concentrazione e il prolungamento dell'emivita della penicillina in corso di somministrazione contemporanea di probenecid, così come la ridotta eliminazione renale di metotrexato indotta da probenecid, salicilati e fenilbutazone.

Interazioni su base farmacodinamica

Sono in grado di modificare, maggiorandoli

Tabella II - Principali polimorfismi genici e metabolizzazione enzimatica di alcuni farmaci.

Polimorfismi genici	Enzimi	Farmaci metabolizzati
Polimorfismo per acetilazione	N-acetiltransferasi	Idralazina; dapsona, caffeina, isoniazide, nitrazepam, procainamide, sulfonamidi (sulfadiazina, sulfapiridina, ..)
Polimorfismo ossidativo (idrossilazione di debrisochina/sparteina)	CYP2D6	Debrisochina, sparteina; amfetamine (metamfetamina), antiaritmici (flecainide, propafenone, N-propilalimalina, ..), antidepressivi triciclici (amitriptilina, fluoxetina, nortriptilina, paroxetina, ..), beta-bloccanti, codeina
Polimorfismo ossidativi (idrossilazione di mefenitoina)	CYP2C19	Mefenitoina; benzodiazepine (diazepam, nordiazepam), antidepressivi (imipramina, clomipramina), citalopram, inibitori della pompa protonica (omeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo, ..), propranololo

o riducendoli, gli effetti indotti dai farmaci o dai loro metaboliti ancora attivi sui recettori specifici e sugli organi bersaglio, senza che se ne verificano variazioni dei livelli plasmatici. Classiche sono l'interazione tra acido acetilsalicilico e warfarin, con potenziamento dell'attività anticoagulante, e quella tra beta-bloccanti e verapamil o diltiazem, con aumento della bradicardia.

Le interazioni farmacodinamiche hanno scarsa rilevanza in dermatologia, ma merita di essere richiamato che la co-somministrazione di antistaminici e di benzodiazepine può potenziare l'effetto sedativo, così come quella di antistaminici e di parasimpaticomimetici può magnificare l'effetto secondario anticolinergico degli antistaminici, con ripercussioni negative specie negli anziani (aggravamento del glaucoma, riduzione delle capacità cognitive, ritenzione urinaria). Al pari deve essere evitato l'uso contemporaneo di adrenalina e beta-bloccanti, in quanto può provocare ipertensione grave o ischemie periferiche da vasocostrizione, venendo meno l'effetto dei beta-bloccanti sugli alfa-adrenocettori.

Polimorfismi genici

Le interazioni tra farmaci sono pure condizionate dai polimorfismi genici, che sono in grado di controllare l'attività degli enzimi microsomiali metabolizzanti e in particolare quella degli isoenzimi del CYP. Questa ultima varia nelle diverse etnie e da soggetto a soggetto, tanto che sulla base della capacità di biotrasformare i farmaci i soggetti vengono distinti in "poor metabolizers", "extensive metabolizers" e "ultra-rapid metabolizers", a seconda che i livelli dell'attività metabolica siano len-

ti, rapidi o ultrarapidi^{28,29}. Ne possono derivare, da un punto di vista clinico, comparsa di reazioni avverse da elevata concentrazione plasmatica del farmaco, mancata o insufficiente risposta al trattamento terapeutico, o interazioni tra farmaci.

I tre principali polimorfismi genici, quelli più indagati e pertanto più noti, sono riportati nella tabella II. La loro conoscenza consente di predire le possibili interazioni tra farmaci metabolizzati dallo stesso sistema enzimatico, quando questi sono co-somministrati. In questi casi l'inibizione di un isoenzima può trasformare un "extensive metabolizer" in un "poor metabolizer", con conseguente accumulo del farmaco e comparsa di effetti tossici dose-dipendenti o con ridotta formazione dei metaboliti attivi e perdita di efficacia³⁰.

Interazioni tra farmaci e altri fattori esogeni

Le interazioni tra farmaci e alimenti, alcol, fumo di sigaretta e prodotti naturali a base di erbe meritano di essere brevemente richiamate, anche se la loro rilevanza in dermatologia è piuttosto limitata.

Alimenti

Le interazioni tra farmaci e alimenti possono comportare alterazioni dell'assorbimento dei farmaci e, in casi più rari, della loro metabolizzazione, ma anche cambiamenti dell'assorbimento gastro-intestinale degli alimenti, specie in corso di terapie mediche croniche. Di questi ultimi ne sono esemplificazioni il malassorbimento di ferro, calcio e vitamina B12 da variazioni del pH del tratto gastro-intesti-

nale in pazienti in trattamento cronico con antiacidi e/o antistaminici anti-H₂, il ridotto assorbimento di vitamine (A, D, K) e di macrofattori nutrizionali da alterazioni della motilità gastro-intestinale per uso prolungato di anticolinergici³¹.

E' ben noto da tempo che i cibi sono in grado di condizionare l'assorbimento gastrointestinale dei farmaci potendone modificare l'entità ma anche la velocità, sia in modo diretto (in relazione a tipo e quantità degli alimenti introdotti) che funzionale (modificando alcuni parametri funzionali quali pH e motilità gastrica, tempo di transito intestinale, flusso sanguigno splancnico). I cibi solidi, ad esempio, riducono l'assorbimento di amoxicillina e dei betalattamici in genere, mentre quelli liquidi favoriscono lo svuotamento gastrico e pertanto anche l'eliminazione dei farmaci poco solubili, quali i macrolidi. I cibi ricchi di grassi, invece, favoriscono l'assorbimento dei farmaci lipofili, come ciclosporina, retinoidi e antifungini. L'assorbimento di questi ultimi, al contrario, è ridotto dal succo di pompelmo. La contemporanea ingestione di chinolonici e di alimenti ricchi di caffeina (caffè, tè, cola, cioccolato), infine, può incrementare i livelli plasmatici di caffeina⁹.

In linea di massima, per evitare interferenze con gli alimenti è opportuno somministrare i farmaci orali (antibiotici, sulfonamidi, dapsone, metronidazolo, antistaminici anti-H₁ e anti-H₂, paracetamolo) a stomaco vuoto (30-60 minuti prima dei pasti o dopo 2 ore da questi), salvo quelli che possono esplicare effetti irritativi sulla mucosa gastrica (FANS, corticosteroidi) e i lipofili prima menzionati.

Tra i possibili effetti degli alimenti sulla metabolizzazione dei farmaci correlata al CYP, quello più studiato è l'aumentata biodisponibilità di un discreto numero di medicinali indotta dal succo di pompelmo, che determina inibizione di CYP3A4 soprattutto a livello della parete intestinale e di CYP1A2. Ne può conseguire un aumento della concentrazione plasmatica di alcuni antistaminici (astemizolo, terfenadina, fexofenadina), ciclosporina e benzodiazepine (diazepam, midazolam e triazolam)^{9,32,33}. Il succo di pompelmo, tuttavia, può causare anche inibizione della glicoproteina P, con conseguente riduzione del trasporto di alcuni farmaci (ciclosporina, benzodiazepine, alcuni calcioantagonisti) dagli enterociti nel lume intestina-

le^{34,35}. Questo ultimo meccanismo non è stato riscontrato per il succo di mirtillo³⁵.

Alcol

Parlando di interazioni tra farmaci e alimenti non possono essere ignorate quelle tra farmaci e alcol, anche in considerazione del fatto che due terzi circa degli italiani adulti fa uso abituale di bevande alcoliche e di vino in particolare.

L'intensità delle interazioni tra farmaci e alcol è condizionata dalla dose del farmaco assunto, dalla quantità della bevanda alcolica ingerita, dal suo contenuto di etanolo, ma anche dall'età dei pazienti. Gli anziani infatti sono a maggior rischio, pur venendo meno in questi l'alcol-dipendenza e riducendosi il consumo di alcolici³⁶.

Il contenuto di etanolo varia in relazione al tipo di bevanda alcolica, aumentando progressivamente dalla birra al vino, dagli amari e dai digestivi al whisky, al cognac e alla grappa. L'etanolo, le cui principali azioni nel nostro organismo sono la depressione del sistema nervoso centrale e la vasodilatazione periferica, viene ossidato da alcuni enzimi specifici (alcol-deidrogenasi, acetaldeide-idrogenasi) e, in quantità minore, da alcuni di quelli microsomiali del CYP (CYP2E1)^{9,36}. Ne possono pertanto derivare interferenze con la metabolizzazione di numerosi farmaci e in particolare di molti psicofarmaci (benzodiazepine, antidepressivi triciclici, barbiturici) e antistaminici anti-H₁ con potenziamento degli effetti sedativi, così come di vasodilatatori (nitroglicerina) e antiipertensivi (beta-bloccanti) con potenziamento degli effetti ipotensivi³⁷.

Prodotti naturali a base di erbe

Da non sottovalutare, infine, il progressivo aumento della frequenza delle interazioni tra farmaci e prodotti naturali a base di erbe, noti anche come fitoterapici³⁸. In ragione di ciò il loro uso è divenuto sempre più diffuso, non è quasi mai riferito dai pazienti e spesso non è indagato dai medici. Questo tipo di interazione può essere condizionato dalla presenza di ingredienti attivi in alcuni prodotti (come prednisone e indometacina nelle erbe cinesi³⁹, flavonoidi, cumarine, antrachinoni, caffeina) o dalla metabolizzazione delle erbe da parte degli enzimi del CYP e/o della glicoproteina P⁴⁰.

Tra i prodotti naturali, particolarmente stu-

diato è stato l'iperico (*Hypericum perforatum*, St. John's wort), il cui impiego è piuttosto popolare nel trattamento della depressione di grado lieve/moderato. Gli estratti di questa erba, infatti, possono interagire con altri farmaci (indinavir⁴¹, ciclosporina⁴², ma soprattutto antidepressivi quali sertralina, nefrazodone, trazodone⁹ e contraccettivi⁴³), soprattutto attraverso l'induzione di alcuni enzimi del CYP (3A4, 1A2, 2C9) e della glicoproteina P⁴⁴.

Conclusioni

Da quanto esposto emerge che le interazioni tra farmaci sono potenzialmente numerose e che quelle di interesse dermatologico sono in prevalenza di tipo metabolico, con coinvolgimento selettivo degli isoenzimi del CYP e in particolare dell'isoenzima CYP3A4. In occasione di un evento avverso che si verifica durante un trattamento polifarmacologico, pertanto, le interazioni tra farmaci debbono essere sempre sospettate, anche se è opportuno sottolineare che molte delle interazioni documentate *in vitro* (ad esempio su frazioni microsomiali epatiche umane) o in animali da esperimento si riferiscono solo alle interazioni tra due farmaci e comunque non hanno valore predittivo. Le dosi utilizzate in laboratorio, infatti, non sono sempre sovrapponibili a quelle impiegate nella pratica clinica e i risultati ottenuti in modelli animali possono differire da quelli umani per il diverso tipo di metabolizzazione dei farmaci. Per di più, gli studi *in vivo* si riferiscono a singoli casi o sono stati condotti, pur con metodologia adeguata, su gruppi ristretti di pazienti o su volontari di controllo sani. La meticolosa raccolta dei dati anamnestici, un uso prudente dei farmaci e un monitoraggio accurato dei pazienti, tuttavia, consentiranno di ridurre l'insorgenza di effetti indesiderati, causa di morbilità soprattutto negli anziani.

Bibliografia

1. Lisi P. Le reazioni avverse a farmaci. In: Giannetti A (ed). Trattato di dermatologia. II ed. Padova: Piccin Nuova Libreria, 2002; vol III (54): 1.
2. Fick DM, Cooper JW, Wadw WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Arch Intern Med 2003; 163: 2716.
3. Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian group of pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). J Am Geriatr Soc 2002; 50: 1962.
4. Janckel CA, Gitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. Drug Saf 1993; 9: 51.
5. Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a medical population. Pharmacotherapy 1998; 18: 1112.
6. Carbonin PU, Pahor M, Bernabei R, et al. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? J Am Geriatr Soc 1991; 39: 1093.
7. Stockley IH. Drug interactions. London: Blackwell Scientific Publications, 1991.
8. Garattini S, Nobili A. Interazioni tra farmaci: una valutazione della loro rilevanza clinica. Pavia: Selecta Medica, 2001.
9. Guay DRP, Artz MB, Hanlon JT, et al. The pharmacology of aging. In: Tallis R, Fillit HM (eds). Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology. 6th ed. London: Churchill Livingstone, 2003; 155.
10. Jick H, Slone D, Shapiro S, et al. Excess of ampicillin rashes associated with allopurinol or hyperuricemia. New Engl J Med 1972; 286: 505.
11. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. New Engl J Med 1995; 333: 1600.
12. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. N Engl J Med 1997; 336: 1108.
13. Matthews MK Jr. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. Neurology 1998; 50: 1933.
14. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. N Engl J Med 1989; 321: 303.
15. Tamblyn RM, McLeon PJ, Abrahamowicz M, et al. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. Clin Med Am J 1996; 154: 1177.
16. Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: protein, pumps, and P-450s. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 467.
17. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug reactions. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). Dermatology. London: Mosby, 2003, 333.
18. Anastasio G, Cornell K, Menscer D. Drug interactions: keeping it straight. Am Fam Physician 1997; 56: 883.
19. Bint AJ, Burt I. Adverse antibiotic interactions. Drugs 1980; 20: 57.
20. Shakeri-Nejad K, Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents. Expert Opin Pharmacother 2006; 7: 639.
21. Bodey GP. Azole antifungal drugs. Clin Infect Dis 1992; 14: 5161.
22. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 59.
23. Lown KS, Mao RR, Leicthman AB, et al. Role of intestinal p-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. Clin Pharmacol Ther 1997; 62: 248.
24. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38: 389.
25. Singer MI, Shapiro LE, Shear NH. Cytochrome P-450 3A: interactions with dermatologic therapies. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 765.
26. Breathnach SM. Drug reactions. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). Rook's textbook of dermatology. 7th edition. Malden: Blackwell Science, 2003; vol IV (73): 10.
27. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, et al. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. Clin Pharmacol Ther 1997; 61: 331.
28. Daly AK. Molecular basis of polymorphic drug metabolism. J Mol Med 1995; 73: 539.

29. Belpaire FM, Bogaert MG. Cytochrome P450: genetic polymorphism and drug interactions. *Acta Clin Belg* 1996; 51: 254.
30. Wormhoudt LW, Commandeur JN, Vermeulen, et al. Genetic polymorphism of human n-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-5-transferase, and epoxied hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Clin Rev Toxicol* 2000; 29: 59.
31. Thomas JA. Drug-nutrient interactions. *Nutrition Rev* 1995; 53: 271.
32. Banfield C, Gupta S, Marino M, et al. Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 311.
33. Arayne MS, Sultana N, Bibi Z. Grape fruit juice-drug interactions. *Pak J Pharm Sci* 2005; 18: 45.
34. Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability mechanism, extent and relevance. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1.
35. Grenier J, Fradette C, Morelli G, et al. Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 255.
36. Ramskogler K, Hertling I, Riegler A, et al. Possible interaction between ethanol and drugs and their significance for drug therapy in the elderly. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 363.
37. Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health* 1999; 23: 40.
38. Palmer ME, Haller C, McKinney PE, et al. Adverse events associated with dietary supplements: an observational study. *Lancet* 2003; 361: 101.
39. Goldman JA, Myerson G. Chinese herbal medicine: camouflaged prescription antiinflammatory drugs, corticosteroids, and lead. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1207.
40. Delgoda R, Westlale AC. Herbal interactions involving cytochrome p450 enzymes: a mini review. *Toxicol Rev* 2004; 23: 239.
41. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, et al. Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 2000; 355: 547.
42. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, et al. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000; 355: 548.
43. Liu EH, Turner LM, Lin SX, et al. Use of alternative medicine by patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 335.
44. Lopez L. Herbal products at long last: some data. *Cardiol Today* 2000; 36: 5.

Occupational allergic contact dermatitis due to a black rubber pencil grip

Monica Corazza¹, Federica Osti¹, Maria Rosaria Zampino¹, Nikla Baricordi²,
Simonetta Benetti² and Annarosa Virgili¹

Summary. *Para*-phenylenediamine (PPD) is a well known vulcanizing agent of black rubber. Objects containing black rubber are often the cause of occupational allergic contact dermatitis. Repeated daily contact with articles containing PPD at low concentration can be equivalent to a single higher-dose exposure to PPD and may cause allergic contact dermatitis in sensitized patients. A case of a 26-year-old office worker in a furniture store, affected by allergic contact dermatitis which was caused by a black rubber pencil grip is reported. The patient was sensitized to PPD. Chemical analyses demonstrated that small quantities of PPD degradation products were present in the patient's rubber pencil grip

Key words: allergic contact dermatitis, black rubber, patch test, *para*-phenylenediamine.

Riassunto. *Dermatite allergica da contatto professionale da impugnatura di penna in gomma nera.* È noto che la *para*-fenilendiamina (PFD) è un agente vulcanizzante della gomma nera e che oggetti in gomma nera sono fonte di DAC professionali. È stato dimostrato che il contatto giornaliero ripetuto con oggetti contenenti PFD in basse concentrazioni ha lo stesso potere allergizzante di una singola esposizione all'allergene ad alte dosi in pazienti sensibilizzati. Viene descritto il caso di una paziente, disegnatrice di arredamento, sensibilizzata a PFD, affetta da DAC causata dall'impugnatura di una matita in gomma nera. Analisi chimiche successive hanno dimostrato la presenza di piccole quantità di prodotti di degradazione di PFD all'interno dell'impugnatura di gomma nera.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto, gomma nera, patch test, *para*-fenilendiamina.

Introduction

Para-phenylenediamine is the most frequent sensitizer in dark hair dyes¹ and henna tattoos² and it is also a vulcanizing agent of black rubber. Black rubber is ubiquitously encountered in household, recreational items and medical devices and there are numerous reports of occupational contact dermatitis caused by PPD in black rubber-made products such as the ocular surface of a microscope, containers for dental prosthesis, tyres, rubber fingerstall, and violin chin rests³⁻⁸.

We report a case of occupational allergic contact dermatitis caused by a black rubber pencil grip which was used several hours a day.

Case report

A 26-year-old non-atopic right-handed woman presented with a 7-month history of chronic erythematous-squamous dermatitis of the right hand, especially involving the first and the second fingertip (Figure 1). Patch tests with the Italian standard SIDAPA series were performed. Only a positive reaction to PPD 1% pet. (D2 ++/D3 +++) was observed.

The patient, who was an office worker in a furniture store, denied any use of hair dye products but mentioned direct daily skin contact with a black rubber pencil grip. Patch test with scrapings from the pencil grip tested as is, was negative at the 72 hour control; however, a chemical analysis of the rubbery pencil grip was performed. The pencil grip completely melted when warmed up for two days in ethylene gly-

¹Section of Dermatology, Department of Clinical and experimental medicine and ²Department of Chemistry, University of Ferrara.
Monica Corazza MD, Sezione di Dermatologia, Via Savonarola 9, 44100 Ferrara (e-mail: czm@unife.it).
Accepted for publication 5 March 2008.

col (classical method of recognizing polyurethane resin) and this proved it was made of a polyurethane resin. Polyurethane resin often contains a small quantity of PPD (1,4-diaminobenzene or 1,4-phenylenediamine), so it can be assumed that in polyurethane resin both phenylenediamine and its degradation products are present. A mass spectroscopy of the commercial patch test allergen (PPD in white petrolatum) was performed; it showed the presence of both PPD (peak of m.w. 108) and some degradation products (revealed by peaks of Dalton respectively m.w.73, 82, 85) (Figure 2A). Successively, the black rubber of the pencil grip was extracted at high temperature in toluene (Figure 2B): the peak corresponding to PPD (m.w.108) was not evidenced, but three other peaks, corresponding to the PPD degradation products (m.w. 73, 82, 85), were present. The same results were also obtained in cold extraction and in the extraction in chloroform of the black rubber (Figure 2C).

These analyses demonstrated that in the patient's pencil small quantities of PPD degradation products were present. In our case, unfortunately, patch test with the degradation products could not be performed. The dermatitis cleared after changing the pencil.



Figure 1 - Eczematous dermatitis in the sites of contact with the pencil with black rubber grip.

Discussion

Repeated daily contact with objects containing PPD at low concentration can be equivalent to a single higher-dose exposure to PPD and may cause an allergic contact dermatitis in sensitized patients¹.

In our case, the rubber grip was an occupa-

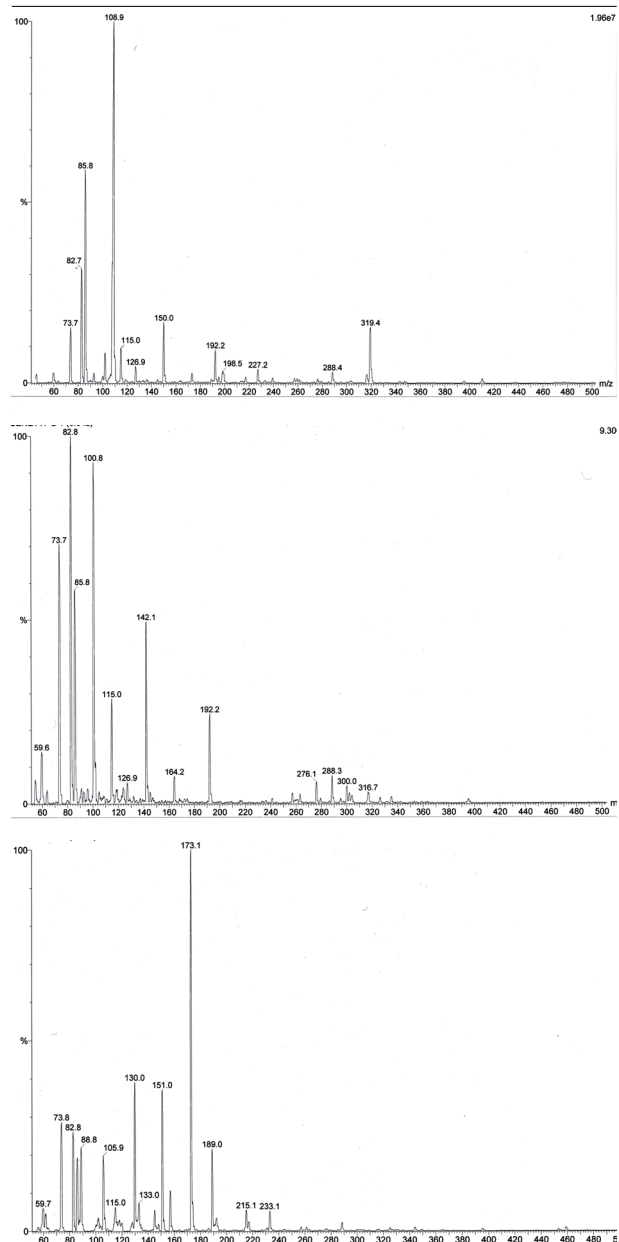


Figure 2 - Mass spectroscopy of the commercial allergen PPD (A). Mass spectroscopy of pencil grip after high temperature toluene extraction (B), revealing peaks of different mass weight, corresponding to breaking down products. (C) Mass spectroscopy of pencil grip after chloroform extraction revealing the same peaks.

tional item which was in contact with skin for several hours a day. Even though patch test with black rubber scraping was negative, probably due to the low delivery of allergen applied on the healthy skin of the back, we decided to do further chemical analyses. Mass spectroscopy did not reveal PPD but a complete correspondence of the peaks of the PPD degradation products in the commercial patch test allergen and in the black rubber pencil grip. Therefore, the

allergen responsible for the dermatitis in our patient could either have been a PPD metabolite or a small quantity of PPD previously present in the grip and successively degraded *in vivo*. A previous report⁹, in fact, identified some metabolites released *in vivo* (like benzoquinone) which, working as a prohaptens of PPD, are responsible for allergic contact reactions. However direct and conclusive proof of the causative allergens are missing as we could not perform patch test with PPD metabolites.

References

1. White JML, Basketter DA, Pease CK, et al. Intermittent exposure to low-concentration para-phenylenediamine can be equivalent to single, higher-dose exposure. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 262.
2. Chung WH, Chang YC, Yang LJ, et al. Clinicopathologic features of skin reactions to temporary tattoos and analysis of possible causes. *Arch Dermatol* 2002; 138: 88.
3. Kuijpers DIM, Hillen F, Frank JA. Occupational periocular contact dermatitis due to sensitization against black rubber components of a microscope. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 77.
4. Conde-Salazar L, Valks R, Acebes CG, et al. Occupational allergic contact dermatitis from antioxidant amines in a dental technician. *Dermatitis* 2004; 15: 197.
5. Armstrong DK, Jones AB, Smith HR, et al. Occupational sensitization to p-phenylenediamine: a 17-year review. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 348.
6. Bork K. Allergic contact dermatitis on a violinist's neck from para-phenylenediamine in a chin rest stain. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 250.
7. Ancona A, Monroy F, Fernandez-Diez J. Occupational dermatitis from IPPD in tyres. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 91.
8. Roed-Petersen J, Hjorth N, Jordan WP, et al. Postsorters' rubber fingerstall dermatitis. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 143.
9. Lisi P, Hansel K. Is the benzoquinone the prohaptens in cross sensitivity among aminobenzene compounds? *Contact Dermatitis* 1998; 39: 304.

Dermatite da contatto professionale da octilisotiazolinone in operaio tessile tintore

Maria Cristina Acciai¹, Achille Sertoli², Emilia Vanni¹, Vincenzo Maria Calabretta¹ e Carlo Carnevali¹

Riassunto. Un operaio tessile di 32 anni, addetto al reparto tintoria, dopo essere entrato in contatto per circa 30 min, a mani nude, con pezze di tessuto impregnate di tintura addizionata con il prodotto Acticide W 200® (a base di octilisotiazolinone), utilizzato per la prima volta nel ciclo lavorativo, manifestava una dermatite acuta delle mani che rendeva necessario l'allontanamento dal lavoro, senza peraltro recidivare alla ripresa dello stesso, in quanto l'uso dell'additivo era stato immediatamente sospeso. I patch test con gli apteni della serie standard SIDAPA 2005, della serie addizionale Industria tessile e delle confezioni (comprendente anche i principali biocidi industriali) e con materiale fornito dal paziente (Acticide W 200®) documentavano la sensibilizzazione a potassio bicromato, cromo tricloruro, reattivo blu 238, octilisotiazolinone e Acticide W 200® allo 0,1 e 0,2% sia in acqua che in vaselina. Si segnala il caso per la rarità della sensibilizzazione ad octilisotiazolinone, per la non concomitanza di sensibilizzazione a Kathon CG® e per il fatto che un unico contatto, concentrato nel tempo, sia stato sufficiente ad indurre la sensibilizzazione. Si discute inoltre sulla possibilità di inquadramento del caso come infortunio lavorativo piuttosto che come malattia professionale.

Parole chiave: dermatite da contatto professionale, industria tessile, tintoria, biocidi industriali, octilisotiazolinone.

Summary. *Occupational contact dermatitis by octyl isothiazolinone in dyeing textile worker.* A 32-year-old man who worked in the dyeing sector of a textile industry, was assigned to the preparation and pouring of dye mixtures into the flows (machines for dyeing cloth) and to sewing the bolts of cloth. He reported acute palmar dermatitis during his shift after he had had bare handed contact for 30 minutes with the bolts of cloth which were soaked in dye. This dye had Acticide W 200® (made with octyl isothiazolinone), added to it and it was the first time it had been used in the manufacturing process. The worker was removed from work for about 15 days. When he started work again he had no relapse because the employer had immediately stopped using the additive. Patch tests with the SIDAPA 2005 standard series, textile and clothing industry additional series (including also the main industrial biocides) and with material supplied by the patient (Acticide W200®) were positive to potassium dichromate, chrome trichlorure, reactive blue 238, octyl isothiazolinone and Acticide W200® 0.1 and 0.2% in water and in petrolatum. The case is reported because of the rare occurrence of sensitivity to octyl isothiazolinone, the not concurrent sensitivity to Kathon CG® and because a single contact, chronologically concentrated, was sufficient to cause sensitivity. The possible classification of the case as a work casualty rather than a professional disease is also discussed.

Key words: occupational contact dermatitis, textile industry, dyeing process, industrial biocides, octyl isothiazolinone.

Introduzione

Nell'industria tessile le ergodermatosi possono essere di natura infettiva (dermatofizie,

carbonchio) anche se queste oggi sono diventate rare perché legate al ciclo tecnologico del cardato, quasi obsoleto, che prevedeva la cernita degli stracci. Ben più frequenti sono le dermatiti da contatto (DC) e specialmente le for-

¹Inail, Direzione regionale Toscana, Sovrintendenza medica regionale, Centro polidiagnostico, Firenze; ²Dipartimento di Scienze dermatologiche, Scuola di specializzazione in Dermatologia e venereologia, Università di Firenze.
Dr. ssa Maria Cristina Acciai, INAIL Sovrintendenza medica regionale, Centro polidiagnostico, Via degli Orti Oricellari 11, 50123 Firenze (e-mail: m.acciai@inail.it).

Accettato per la pubblicazione il 15 febbraio 2008.

me allergiche (DAC), dovute sia alle operazioni di manutenzione dei macchinari per la tessitura e la filatura e quindi al contatto con i liquidi lubro-refrigeranti, sia e soprattutto alle operazioni di tintoria e rifinitura (cosiddetta “nobilitazione tessile”) per l’uso di coloranti e di ausiliari. Non deve essere sottovalutata, però, la produzione di tessuti speciali (ad esempio fin-ta pelle, spalmati, resinati), che comporta l’impiego di mescole contenenti essenzialmente resine, come le melaminiche, le formaldeidiche ed i derivati dell’urea ciclizzata. Tra i prodotti ausiliari del processo di tintura, molto impiegati sono i biocidi che servono ad evitare il deterioramento del prodotto finito, causato da funghi, durante lo stoccaggio.

Oggetto del presente lavoro è la sensibilizzazione causata dal biocida octilisotiazolinone in un tintore.

Caso clinico

Nell’ottobre 2006 è giunto alla nostra osservazione, presso il Centro polidiagnostico regionale INAIL di Firenze, a seguito di denuncia di malattia professionale, Massimo R. di anni 32, con anamnesi personale e familiare negative per atopia cutanea e mucosa. Impiegato nel settore tessile da circa 16 anni, dopo varie esperienze lavorative in filatura e rifinitura, nel febbraio 2005 è stato assunto in una tintoria con la mansione di addetto ai flows (macchine utilizzate per tingere tessuti delicati e tessuti a maglia in fibre naturali o sintetiche). In questo tipo di macchine le pezze di tessuto, cucite testa-coda ad anello, circolano a velocità variabile dai 50 ai 200 m/min all’interno di un bagno di tintura, composto da acqua, coloranti e prodotti ausiliari. In particolare il lavoratore era adibito alla preparazione delle miscele coloranti, alla loro immissione nel flow e alla cucitura a macchina delle pezze all’inizio della lavorazione. Durante la fase di preparazione delle miscele coloranti indossava guanti di gomma nitrile lunghi fino al gomito, mentre la fase di cucitura era svolta a mani nude per non ostacolare le gestualità necessarie.

Seguendo nuove istruzioni impartite dalla ditta, all’inizio di un turno di lavoro, ha aggiunto alla miscela colorante un biocida, che non era mai stato usato prima, denominato Acticide WB 200®, ed a mani nude, come al solito, ha cucito

le pezze tinte. Il lavoro di cucitura a macchina è durato 20-30 min. Alla fine del turno di lavoro, ha cominciato ad accusare prurito alla mano destra, dove successivamente sono comparse chiazze eritematose e vescicole, lungo la superficie laterale delle dita lunghe e ai relativi spazi interdigitali, che si sono diffuse poi al polso omolaterale ed al secondo dito della mano controlaterale. L’indomani si è recato al Pronto Soccorso della sua Azienda sanitaria, dove veniva fatta diagnosi di “dermatite allergica delle mani” e somministrata terapia con antistaminici e corticosteroidi per via generale.

Dall’esame della scheda di sicurezza del prodotto Acticide WB 200® è risultato che si tratta di un biocida a base di 2-octil-2H-isotiazol-3-one (CAS: 26530-20-1), classificato come R43 (“può provocare sensibilizzazione per contatto con la pelle”). Dopo questo episodio la ditta ha sospeso immediatamente l’uso del biocida. Al momento della nostra osservazione il quadro clinico si presentava in fase di risoluzione e si poteva apprezzare soltanto un lieve eritema con sfumatura brunastra alla superficie palmare destra. E’ stato eseguito, previa acquisizione di consenso informato, un esame allergodiagnostico mediante patch test con gli apteni della serie standard SIDAPA 2005 e della serie addizionale Industria tessile e delle confezioni (comprendente anche i principali biocidi utilizzati nel settore tra i quali octilisotiazolinone 0,1%) e con Acticide WB 200® veicolato allo 0,1% e 0,2% in vaselina ed in acqua. L’esame è stato effettuato in più sedute, opportunamente distanziate nel tempo al fine di prevenire fenomeni di “angry-back” e, attenendosi alle linee guida SIDEV/GIRDCA 1999, sono stati effettuati controlli anche a 7 giorni¹. Il paziente è risultato sensibilizzato nei confronti di: bicromato di potassio 0,5% e cromo tricoloruro 2% (con rilevanza clinica professionale attuale aggravante possibile, in quanto mordenti di coloranti acidi), reattivo blu 238 (con rilevanza clinica professionale attuale aggravante possibile, in quanto colorante tessile) e octilisotiazolinone. Quest’ultima reazione era allergica e specifica, di tipo eritemato-vescico-papuloso e associata a prurito (figura 1). Inoltre reazioni positive specifiche si sono avute ad Acticide WB 200® 0,1 e 0,2% in acqua, 0,1 e 0,2% in vaselina (con rilevanza clinica professionale attuale primaria certa, in quanto im-

piegato in azienda come additivo biocida). Non risultava una reazione a Kathon CG® né agli altri biocidi saggiati.

Sulla base dei risultati ottenuti è stata formulata la diagnosi di DAC professionale delle mani da octilisotiazolinone, tabellata alla voce 37 della Nuova tabella delle Malattie profes-

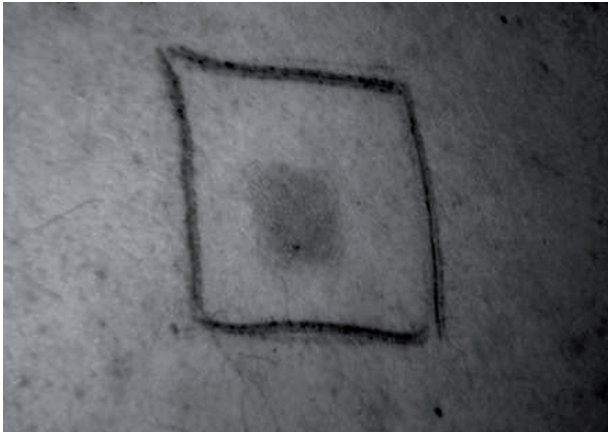


Figura 1 - Reazione positiva a 72 ore a octilisotiazolinone 0,1%.

sionali dell'Industria e dell'Agricoltura (DPR 336/94). Il lavoratore veniva rinviato alla Sede provinciale INAIL di appartenenza per la definizione medico-legale.

Il periodo di astensione dal lavoro è stato quindi considerato come inabilità temporanea assoluta INAIL, con relativo indennizzo economico che è pari al 60% della retribuzione usufruita dal lavoratore, ed il danno biologico permanente è stato valutato nella misura del 2% (DL 38/2000)². E' stato redatto referto medico per l'opportuna segnalazione all'autorità giudiziaria ai sensi dell'articolo 365 del Codice penale.

Discussione

Il 2-octil-2H-isotiazol-3-one o 2-N-octil-4-isotiazolin-3-one (formula bruta C₁₁H₁₉NOS), indicato anche come Kathon 893 o Skane M 8, è un biocida (figura 2) appartenente al gruppo degli isotiazolinoni. Si può trovare come antimuffa in vernici, colle, fluidi lubro-refrigeranti; è inoltre impiegato come conservante nell'industria tessile, delle pelli, della gomma e del legno.

Abbiamo riferito questo caso perché in letteratura sono poche le segnalazioni di sensibilizzazione a Kathon 893³⁻¹⁰ e perché non è stata riscontrata sensibilizzazione crociata con Kathon CG® (figura 2), dato che peraltro concorda con quanto riferito da altri Autori⁸.

E' interessante notare, inoltre, che nel lavoratore in oggetto un solo contatto, non risultandone dall'anamnesi altri precedenti, con Acticide WB 200® è stato sufficiente, come non

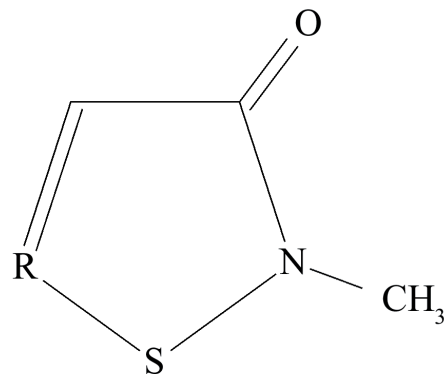
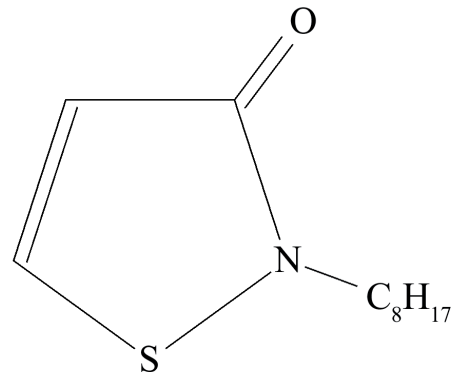


Figura 2 - Formula di struttura di 2-n-octil-4-isotiazolin-3-one (formula molecolare: C₁₁H₁₉NOS; peso molecolare: 213,34; CAS: 247-761-7) e di Kathon CG® (formula molecolare: C₄H₄ClNOS/C₄H₅NOS; CAS: 55965-84-9; R = H metilisotiazolinone; R = Cl clorometilisotiazolinone).

si era verificato nei pochi casi descritti dagli altri autori, ad indurre prima una dermatite da contatto acuta delle mani e quindi la sensibilizzazione. La stessa dermatite peraltro aveva i requisiti medico-legali per essere considerata infortunio lavorativo, infatti, il tempo d'azione della causa (in questo caso il contatto con il biocida) risultava concentrato nel tempo (30 min

circa) e quindi compreso all'interno della durata di un turno lavorativo. Questo come è noto è uno degli elementi fondamentali che differenzia l'evento infortunio dalla malattia professionale.

Merita, in ultimo, particolare attenzione il provvedimento adottato dal datore di lavoro, ossia l'immediato allontanamento dal ciclo tecnologico del biocida che è stato un encomiabile ed insolito esempio di prevenzione primaria.

Ringraziamenti: si ringrazia la ditta FIRMA SpA di Firenze per la preparazione del materiale aptenico.

Bibliografia

1. Angelini G, Bonamonte D, Cusano F, et al. Linee guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.
2. Gazzetta Ufficiale No. 50 del 1° marzo 2000. Decreto legislativo 23 febbraio 2000, n. 38 art 13 (Danno biologico).
3. Thormann J. Contact dermatitis due to a new fungicide, 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 204.
4. Mathias CGT, Andersen KE, Hamann K. Allergic contact dermatitis from 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one, a paint midewcide. *Contact Dermatitis* 1983; 9: 507.
5. Andersen KE, Veien NK. Biocide patch test. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 99.
6. Emmett EA, Ng SK, Levy MA, et al. The irritancy and allergenicity of 2-n-octyl-4-isothiazolin-one (Skane M8), with recommendations patch test concentration. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 21.
7. Oleaga JM, Aguirre A, Landa N, et al. Allergic contact dermatitis from Kathon 893. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 345.
8. Geiez J, Schuneh A. No cross-sensitization between MCI/MI, benzisothiazolinone and octylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 148.
9. Young HS, Ferguson JEF, Beck MH. Contact dermatitis from 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one in a Ph D student. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 47.
10. Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman M. Occupational allergic contact dermatitis from 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 160.

Proposte terapeutiche

Predictive assessment of the tolerability in use and in extreme conditions of the cosmetic products with a feverfew base

Domenico Bonamonte, Giovanni Profeta, Valentina Scrimieri and Gianni Angelini

Summary. "Sensitive skin" is a condition of cutaneous hyperreactivity (particularly of the face) which is induced by various chemical-physical factors and requires specific cosmetic products with soothing and anti-inflammatory action. In this regard, some products (currently available on the market) have been formulated containing an extract of *Chrysanthemum (C.) parthenium* flowers, generally known by the name of "feverfew" or common matricaria*. This plant of the *Compositae* family contains many components, not all of which have yet been isolated and characterized, including sesquiterpene lactones (parthenolide), volatile oils, sesquiterpenes, tannins and monoterpenes. Extract of *C. parthenium* has been known for centuries for its medicinal properties (febricide, anti-inflammatory, antihelminthic and digestive actions, treatment and prevention of migraine) when taken orally. This extract is substantially devoid of parthenolide which is an α -unsaturated γ -lactone well known for its sensitising action, and has been used for topical application. The activity of this hapten-free extract has been supported by various studies that have appraised its immunomodulating and anti-inflammatory activities. In the present study we assessed the tolerance of an intensive night moisturizing cream, a moisturizing day cream with SPF 10 and a soothing cleansing lotion. The study protocol stipulated assessment of the tolerance to the three products in different conditions: extreme conditions employing patch tests (reading after 30 mins and 72 hrs), and normal usage, tested by the ROAT (Repeated Open Application Test). The study was carried out on 40 subjects with sensitive skin, some of whom suffer from skin affections such as irritant or allergic contact dermatitis, or atopic dermatitis. Patch tests were performed on 40 subjects. ROAT was performed in 30 of the 40 subjects and two products were assessed on each subject. In cases of positive reactions, regardless of the pathogenetic mechanism, further tests would be made with the single components of the three products in order to investigate the causal mechanism of such reactions. Patch tests did not elicit reactions of either urticarious (reading at 30 mins) or irritant or allergic type (reading at 72 hrs). ROAT, lasting 7 days, did not induce any subjective (itching, dysesthesia, burning) or objective (eczematous lesions) reactions. In conclusion, this study, conducted on a sample of 40 subjects, has demonstrated a very good tolerance of the three products, whose formulation has also been checked for compliance with the legal norms in current force, as regards the components, stability tests and the nickel content (of the order of few units of ppb in the end products).

Key words: tolerance, cosmetics, patch test, ROAT, sensitive skin, parthenolide, *Chrysanthemum parthenium*, sesquiterpene lactones.

Riassunto. Valutazione predittiva della tollerabilità in condizioni estreme e d'uso di cosmetici a base di feverfew. La "cute sensibile", una condizione di iperreattività cutanea (in particolare del volto) indotta da fattori chimico-fisici vari, necessita di prodotti cosmetici specifici ad azione lenitiva e antinfiammatoria. Al riguardo sono stati appositamente formulati alcuni prodotti (già in commercio) a base di estratto di fiori di *Chrysanthemum (C.) parthenium*, universalmente noto con il nome di "feverfew" o matricaria comune*. Notoriamente, questa pianta, dell'ordine delle *Compositae*, contiene molti componenti, non tutti finora isolati e caratterizzati, fra cui lattoni sesquiterpeni (partenolide), oli volatili, sesquiterpeni, tannini e monoterpeni. L'estratto di *C. parthenium* è da secoli noto per le sue proprietà medicinali (febrifugo, azione antinfiammatoria, antielmintica e digestiva, cura e prevenzione dell'emicrania) quando assunto per bocca. Detto estratto, sostanzialmente privo di partenolide, un α -lattone γ -insaturo notoriamente sensibilizzante, è stato impiegato per preparati topici. L'attività dell'estratto departenolidizzato è stata supportata da vari studi che ne hanno valutato le attività immunomodulante e antinfiammatoria. Il presente studio ha valutato la tollerabilità di tre prodotti per il viso: una crema idratante intensiva da notte, una crema idratante da giorno con SPF 10 ed una lozione detergente lenitiva. Il protocollo di studio ha previsto la valutazione della tollerabilità

ità dei tre prodotti finiti in condizioni varie: estreme, mediante impiego dei patch test (a lettura dopo 30 min e ritardata) e d'uso, mediante il ROAT (Repeated Open Application Test). Lo studio è stato condotto su un "numero logico" di soggetti con cute sensibile, alcuni dei quali affetti da dermatite da contatto irritante o allergica, oppure da dermatite atopica. In 40 soggetti sono stati eseguiti i patch test. Il ROAT è stato effettuato in 30 dei 40 soggetti: in ogni soggetto sono stati valutati due prodotti. Il protocollo di studio prevedeva inoltre che in caso di risposte positive, indipendentemente dal meccanismo patogenetico, sarebbero stati svolti ulteriori test con i singoli componenti dei tre prodotti, al fine di evidenziare la causalità delle eventuali reazioni. I patch test non hanno evidenziato risposte sia di tipo orticario (lettura a 30 min) che irritativo o allergico (lettura a 72 h). Il ROAT, della durata di 7 giorni, non ha indotto in nessun caso reazioni soggettive (prurito, disestesie, bruciore) o obiettive (lesioni eczematose). In conclusione, lo studio, condotto su di un numero appropriato di soggetti, ha evidenziato un'ottima tollerabilità dei tre prodotti, i quali presentano altresì una formulazione controllata secondo la normativa vigente, per quel che riguarda i componenti, le prove di stabilità e il contenuto in nichel (dell'ordine di poche unità di ppb nei prodotti finiti).

Parole chiave: tollerabilità, cosmetici, patch test, ROAT, cute sensibile, partenolide, *Chrysanthemum parthenium*, sesquiterpeni lattoni.

*Aveeno® line by Johnson & Johnson SpA, Rome, Italy: Aveeno Ultra-Calming intensive moisturizing cream®, Aveeno Ultra-Calming moisturizing soothing cream SPF 10®, Aveeno Ultra-Calming soothing cleansing lotion®.

Introduction

The term "sensitive skin" refers to a condition of cutaneous hyperreactivity induced by various chemical-physical factors, including environmental agents (cold, wind, pollution), stress, abuse of particular substances (alcoholic beverages) and above all the use of cosmetic products. Because the latter substances are implicated in a high frequency of cases, the condition is also termed "status cosmeticus"^{1,2} and "cosmetic intolerance syndrome"^{3,4}. There is a progressively increasing number of cases of subjects with sensitive skin, likely attributable to the ever widening use of cosmetic products, the huge variety of products available on the market, the number of products applied daily to the skin and, lastly, the increasing attention paid to physical appearance⁵.

The sensitive skin phenomenon is particularly frequent in fair-skinned individuals, especially females, with pale, dry skin. The etio-pathogenesis of the condition has been the focus of continuous studies: the factors that have been most frequently adduced are a reduction of the barrier function and hence the increased permeability of the stratum corneum to the substances present in the cosmetic, an altered neurosensorial response and an excessive immunological and inflammatory response^{6,7}. The complaint generally affects the face, less frequently the neck and scalp, and in the absence of objective manifestations, is characterised by itching, burning, a sensation of pricking or skin

tension,^{8,9}. The clinical history may help to guide the diagnosis because patients generally report subjective reactions to several cosmetics, including those lacking substances that are potentially sensitising and well tolerated by the majority of consumers. The specific diagnostic test used is the "stinging test", or lactic acid test¹⁰.

No specific treatment has yet been established. The cosmetics industry is working in close collaboration with dermato-allergologists to formulate specific cosmetic products for subjects with sensitive skin, endeavouring to eliminate all the known sensitising substances such as nickel, which is often responsible for "maintaining" the clinical picture¹¹. Correct skin cleansing, using products that do not alter the physiological skin balance, is important as a preventive measure, as well as avoiding aggravating factors such as stress and exposure to physical-environmental irritants. In any case, there can be no doubt that subjects with sensitive skin need to use specific cosmetics. In this context, the present study evaluated the skin tolerability of some new products containing parthenolide-free *Chrysanthemum (C) parthenium* ("feverfew") flower extract as their main ingredient and which were specifically formulated for subjects with sensitive skin.

Materials and methods

Both selection and enrolment of the parti-

icipating subjects were conducted during the early months of 2007. All subjects were fully informed about the study protocol and methods and gave written informed consent to take part in the study. A file was then filled in for each subject, detailing personal and clinical data, and an objective examination was done of any present or referred dermatological complaints.

The tested cosmetics were:

1. an intensive moisturizing night cream,
2. a moisturizing soothing day cream with SPF 10,
3. a soothing cleansing lotion*.

The three products, which belong to a line of facial products, are already available on the market: the first is indicated as a night cream because of its rich texture, the second as a day cream (light texture) with SPF 10, and the third is used to remove make-up and impurities from the face and neck.

The study protocol stipulated assessment of the tolerability of the three products in different conditions, namely:

1. extreme conditions, assessed by patch test;
2. normal usage, assessed by the ROAT (Repeated Open Application Test).

The methodological criteria adopted for the patch tests and ROAT were the specific standardized norms established by the GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali)¹¹.

Patch tests

Patch tests were performed with the three cosmetic products under study in 40 subjects with sensitive skin, 28 females and 12 males, aged between 17 and 78 years (mean age: 35.5 years). Of these subjects, 20 were healthy (12 F and 8 M) and 20 (16 F and 4 M) were affected by or had a history of atopic dermatitis (2 F and 2 M) or irritant or allergic contact dermatitis (14 F and 2 M).

Each product was applied in dual series on the upper part of the back: one of the two patches was detached after 30 mins and the other

after 72 hrs, being read a further 30 mins after removal. The first series of patch tests aimed to reveal any urticarious reactions of immediate type, morphologically expressed by erythematous-edematous reactions. The evaluation and interpretation of the responses to the delayed reading patch tests were based on the GIRDCA criteria¹¹.

The study protocol stipulated that in presence of any immediate type reaction (reading after 30 mins), the delayed (after 72 hrs) reading series would also be immediately detached. In addition, in cases of positive delayed-type reactions, the single components of the product would be tested.

ROAT

This was conducted in 30 of the above 40 subjects. Of these, 16 were healthy and 14 were affected by or had a history of contact dermatitis. Two of the three cosmetics were tested in each of the subjects, adopting a scheme that resulted in 20 tests for each product, for a total of 60 tests (10 subjects: products A and B; 10 subjects: products A and C; 10 subjects: products B and C).

For the purposes of the test, a small quantity of the product was applied twice daily on a limited area of skin (approx. 5-10 cm²) of the external surface of the arms. The test lasted seven days and ended on the 8th day, when the subject was called in for assessment of any objective (eczematous lesions of erythematous-edematous-papulo-vesicular type) or subjective (itching, burning, pricking) skin reactions. Naturally, all subjects were given precise instructions to present to our Unit immediately for suspension of the test on any of the seven days in case of the onset of any undesired effect. In cases of objective reactions to the ROAT (irritation or contact allergy) a pathogenetic study would be made of the product, also taking into account the results of the patch tests.

Results

Patch tests

The immediate and delayed reading tests did not elicit any positive urticarious, irritant or allergic type response neither in the healthy subjects nor in those affected by or with a his-

*Aveeno® line by Johnson & Johnson SpA, Rome, Italy: Aveeno Ultra-Calming intensive moisturizing cream®, Aveeno Ultra-Calming moisturizing soothing cream SPF 10®, Aveeno Ultra-Calming soothing cleansing lotion®.

tory of atopic dermatitis or contact dermatitis. ROAT

The test did not induce any objective clinical signs of eczema or subjective symptoms in any of the 30 enrolled subjects.

Discussion

This study assessed three products belonging to a line of facial products: an intensive soothing night cream (oily emulsion in aqua), a soothing moisturizing day cream with a sun filter, and a soothing cleansing lotion. The three products have largely the same qualitative components, namely moisturizers, emollients, antioxidants, emulsives, tensioactives, preservatives and fragrances. Both creams also contain panthenol, sarcosine and glycerine (for maximum moisturizing effect), while the soothing cleansing lotion contains *Ginkgo biloba* leaf extract.

The main ingredient common in all three products is extract of *C. parthenium* flowers, that has notably soothing properties. This plant (other synonyms are: *Leucanthemum parthenium*, *Pyrethrum parthenium*, *Tanacetum parthenium*), of the *Compositae* family, is a perennial herbaceous plant that has yellowish-green leaves with a smooth or jagged edge and flowers measuring approximately 2 cm in diameter, arranged in corymbs of up to 30 capitula, with white petals and a yellow flosculum. It is generally known by the name of feverfew or common matricaria. Since the Middle Ages *C. parthenium* has been known to possess various medicinal properties when taken orally: it is a generic febricide (hence its common name), has anti-inflammatory and vasodilatory actions, can treat and prevent migraine, as well as having antirheumatic, antihelminthic and digestive actions (due to its bitter taste).

Whole extracts of feverfew contain many components, not all of which have yet been isolated and characterized. Some of the best known chemical components are sesquiterpene lactones (including parthenolide), volatile oils, sesquiterpenes, tannins, monoterpenes, and metals (chrome, cobalt). The specific role played by each of these components in the biological activity of feverfew has not yet been fully clarified. However, the extract is known

to have a sensitizing action linked to the presence of α -unsaturated γ -lactones such as parthenolide^{12,13}.

Up to now, only oral formulations and no topical preparations containing extracts of feverfew have been produced. This new invention by Johnson & Johnson features not only the use of the extract for topical use but also, and above all, the production of an extract largely devoid of α -unsaturated γ -lactones which is parthenolide-free. The anti-inflammatory action of the hapten-free extract has been supported by various studies assessing its immunomodulating and anti-inflammatory activities (Table 1).

Table I - Immunomodulating and anti-inflammatory actions of the "feverfew" extract, largely devoid of parthenolide.

1. Immunomodulation of lymphocyte activation (inhibition of cytokines release)
2. Down-regulation of the immune response (inhibition of macrophage phlogogens)
3. Down-regulation of PGE2 production (on epidermal equivalents)
4. Inhibition of oxazolone contact hypersensitivity (in mice *vs* hydrocortisone)
5. Anti-edemigenic effect (in mice *vs* hydrocortisone)
6. Inhibition of arachidonic acid-induced edema (in mice *vs* hydrocortisone)
7. Prevention of trauma-induced inflammation (in man *vs* hydrocortisone)
8. Prevention of UVB-induced inflammation (in man *vs* hydrocortisone)
9. Treatment of trauma-induced inflammation (in man *vs* hydrocortisone)
10. Treatment of UVB-induced inflammation (in man *vs* hydrocortisone)

Some mention must be also made of the other ingredients of the three products under study. It is generally believed that the risk of irritation or contact allergy of a product for topical use in general, and of a cosmetic in particular, increases with the number of components: in this case the maxim, the more "essential" the formulation the better, would be true. However, in fact this concept needs to be revised because even a "simple" formulation with few components on the label can be potentially harmful. Rather than referring to an "essential" formulation, therefore, it would be more correct to claim a "controlled interaction" formulation complying with appropriate parameters.

The three cosmetics under study contain pa-

rabens (methyl-, propyl- and ethyl-paraben), the preservatives most widely employed in cosmetics (in about 80%), thanks to their special organoleptic properties and activity even at very low concentrations (0.01-0.4%). Contact allergy to parabens is known to be linked to the use of topical preparations containing parabens on leg ulcers with a vascular component, or on injured skin^{14,15}. Instead, primitive contact allergy to the parabens present in cosmetics is rare. The use of cosmetics containing parabens on healthy skin is unlikely to be harmful even in sensitized subjects, thanks to the well-known "paradox effect" divined by Fisher¹⁶ in 1976. This effect can probably be justified as follows: there is very little percutaneous absorption of parabens owing to their chemical structure; also the absorbed portion is enzymatically degraded and so is rapidly metabolized at the cutaneous level into parahydroxybenzoic acid which is a non sensitizing substance. The same paradox effect also applies in healthy mucosa: in subjects with previous cutaneous sensitization oral administration of parabens does not induce (apart from some exceptional anecdotal reports) systemic contact dermatitis. In fact, the parabens contained in foods do not cause harm in sensitized subjects. We have observed that in subjects with contact allergy to parabens the oral administration of 5 mg propyl-paraben and 20 mg methyl-paraben does not cause the onset of systemic contact dermatitis (flare-up of patch tests or the primitive dermatitis)¹⁷. Thus, in view of these considerations, and in agreement with Beck and Wilkinson¹⁸, it can be concluded that cosmetics containing parabens can be tolerated by skin-sensitized subjects when used on healthy skin.

The three products under study contain fragrances. The recent European Directive 2003/15/EU on the regulations for use of fragrances stipulates that any presence of the 26 substances identified as allergenic by the SCCNFP (Scientific Committee Cosmetic Non Food Products) must be indicated in the list of ingredients when the concentration in the end product is higher than 0.001% for non rinse-off products and 0.01% for rinse-off products. Because these indications are not present on the label of the products under study they must be considered hypoallergenic from this standpoint.

The soothing day cream contains low protection factor 10 sun filters against UVB (ethylhexylmethoxycinnamate, ethyl-hexylsalicylate) and UVA (butylmethoxydibenzoylmethane) rays. These components are not reported to be potentially sensitizing.

Finally, the content of nickel was analyzed in the three products, and found to range between <10 and 29 ppb.

Conclusions

This tolerability study of the three products of a facial line (namely a soothing day cream, an intensive night cream and a cleansing lotion) conducted in extreme (patch tests with immediate and delayed readings) and normal use (ROAT) did not elicit any urticarious, irritant or allergic type positive response neither in the healthy subjects nor in those affected by or with a history of atopic or contact dermatitis. The three products have a "controlled" formulation complying with the norms for fragrance mixes, stability and nickel content. The presence among the ingredients of parthenolide-free extract of *C. parthenium* (generally known by the name of feverfew) flowers, gives them a determinant soothing and anti-inflammatory action that makes them particularly suitable for use by subjects with sensitive skin.

References

1. Fisher AA. "Status cosmeticus": a cosmetic intolerance syndrome. *Cutis* 1990; 46: 109.
2. Fisher AA. Management of facial irritation due to cosmetics in patients with "status cosmeticus" (cosmetic intolerance). *Cutis* 1990; 46: 291.
3. Maibach HI. The cosmetic intolerance syndrome. *Ear Nose Throat J* 1987; 66: 29.
4. Maibach HI, Engasser P. Management of cosmetic intolerance syndrome. *Clin Dermatol* 1988; 6: 102.
5. Willis CM, Shaw S, De Lacharrière O, et al. Sensitive skin: an epidemiological study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 258.
6. Draelos ZD. Cosmetic selection in the sensitive skin patient. *Dermatol Ther* 2001; 145: 258.
7. Zanchi L. Per calmare la pelle sensibile. *La Pelle* 2007; 12: 49.
8. Seidenari S, Francomano M, Mantovani L. Baseline biophysical parameters in subjects with sensitive skin. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 311.
9. Pons-Guiraud A. Sensitive skin: a complex and multifactorial syndrome. *J Cosmetic Dermatol* 2004; 3: 145.
10. Sparavigna A, Pietro A, Setaro M. Sensitive skin: correlation with skin surface microrelief appearance. *Skin Res Technol* 2006; 12: 7.

11. Angelini G, Bonamonte D, Cusano F, et al. Linee-guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. Commissione SIDEV/GIRDCA. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134, 521.
12. Paulsen E, Christensen LP, Andersen KE. Do monoterpenes released from feverfew (*Tanacetum parthenium*) plants cause airborne Compositae dermatitis? *Contact Dermatitis* 2002; 47: 14.
13. Paulsen E, Christensen LP, Andersen KE. Compositae dermatitis from airborne parthenolide. *Br J Dermatol* 2007; 156: 510.
14. Angelini G, Rantuccio F, Meneghini CL. Contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 81.
15. Angelini G, Vena GA, Giglio G, et al. Allergia da contatto e cute traumatizzata. *Boll Dermatol Allerg Profess* 1986; 1: 24.
16. Fisher AA. The paraben paradox. *Cutis* 1973; 12: 830.
17. Angelini G, Vena GA, Meneghini CL. Allergia da contatto e reazioni secondarie ad additivi alimentari. *G Ital Dermatol Venereol* 1982; 117: 195.
18. Beck MH, Wilkinson SM. Contact dermatitis: allergic. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's textbook of dermatology*. 7th edition. Oxford: Blackwell Pub, 2004, vol I, cap 20, 102.

Efficacia e tollerabilità di una crema isolante e riparatrice in soggetti con dermatite da contatto delle mani

Antonio Cristaudo¹, Anna Conserva², Agnes Gougerot³, Toni Marius A. Ionesco⁴, Anne Marie Matta³, Marcello Pellicano³ e Enzo Berardesca¹

Riassunto. *Introduzione:* la funzione barriera svolta dalla cute nei confronti dell'ambiente esterno, spesso non è sufficiente. In questi casi può essere opportuno utilizzare prodotti che impediscano il suo danneggiamento o che ne promuovano la pronta ricostituzione. Scopo dello studio è stato quello di valutare, in soggetti affetti da dermatite da contatto delle mani, l'efficacia e la tollerabilità di una crema* isolante e riparatrice a base di Poly-2p®, in cui l'associazione di due polimeri (pirrolidone e fosforilcolina) garantisce un'efficace azione protettiva. *Materiali e metodi:* 24 soggetti sono stati sottoposti a due visite dermatologiche di controllo, una all'inclusione (V₁) e l'altra (V₂) dopo 30 giorni. In V₁ veniva valutata sia la gravità del quadro clinico (eritema, xerosi, desquamazione, fissurazioni, prurito), da parte del medico e del paziente, sia l'estensione, attraverso uno score visivo (con valori da 0 a 4). Ai pazienti si consigliava di applicare la crema almeno 5 volte al giorno per 30 giorni. In V₂ erano valutate le variazioni delle manifestazioni cliniche, la tollerabilità, l'adesione alla prescrizione, le qualità cosmetiche e l'indice di soddisfazione da parte dei pazienti. *Risultati:* 22 dei 24 soggetti hanno terminato lo studio. Nessuno ha manifestato reazioni avverse. I risultati hanno messo in evidenza un miglioramento statisticamente significativo (p<0,001) tra V₁ e V₂, relativamente sia all'estensione sia alla gravità delle lesioni. La tollerabilità è stata giudicata eccellente da parte di 21 soggetti e buona da uno. Gli stessi soggetti si sono dichiarati soddisfatti relativamente a efficacia e qualità cosmetiche della crema. In conclusione lo studio ha messo in evidenza che la crema, quando applicata in modo regolare e continuo, è efficace e ben tollerata e le sue qualità sono apprezzate dai pazienti.

Parole chiave: creme barriera, dermatite da contatto, fosforilcolina, pirrolidone, polimeri, Poly-2p®, prevenzione.

Summary. *Efficacy and tolerability of a barrier cream in subjects with hand contact dermatitis.* Contact dermatitis of the hands is a chronic and difficult to treat skin condition. A new generation of barrier creams based on polymers have been proven to be effective in the decrease of allergens and irritants that penetrate human skin. Poly-2p® is an association of pyrrolidone and phosphorylcholine polymers within a W/O emulsion, which acts as a barrier complex, insulating and repairing stratum corneum. The purpose of this study was to evaluate the efficacy, tolerability and cosmetic properties of this new isolating and restoring cream* under usual conditions of use and over a period of one month, in patients with contact dermatitis of the hands. Two visits were scheduled V₁ (D₀) and V₂ (D₃₀). Clinical features including a description of the lesions, product tolerability as well as the cream's cosmetic properties and subject compliance with treatment were recorded at both visits. 24 subjects, eight males and 16 females, aged between 18 and 58 (average 41.7) from a variety of occupations (waiters, mechanics, office workers) were included in the study. Personal history of atopy was present in 12.5% of the patients. 29.2% of the subjects had used cosmetic products during the previous 4-5 weeks and 66.7% were under medical treatment. Subjects usually washed their hands 20 to 40 times a day or more in 33% of cases. The cream was applied at least five times a day for 30 days. None of the patients experienced any adverse reactions. The results showed a statistically significant improvement (p<0,001) from V₁ to V₂ relative to the extent and the severity of the lesions. The global severity decreased statistically in all patients. Symptoms intensity and frequency (burn, itching, redness, dryness, scaling) decreased significantly during the study. The safety was judged excellent in more than 95% of cases. The majority of patients were satisfied with the efficacy and the cosmetic qualities of the cream. All the patients expressed their intention to continue using the cream. In conclusion, this study has demonstrated that this cream, when applied regularly and continuously is effective, well tolerated and appreciated by the patients.

¹Istituto dermatologico San Gallicano, Roma; ²Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Clinica medica, Immunologia e Malattie infettive, Università di Bari; ³Laboratoires Dermatologiques d'Uriage, Courbevoie, Francia; ⁴Hôpital Saint-Louis, Unità di ricerca INSERM U. 728, Paris.

Dr. Antonio Cristaudo, Istituto dermatologico San Gallicano, Via Elio Chianesi 53, 00144 Roma (e-mail: cristauddo@ifo.it).

Accettato per la pubblicazione il 20 febbraio 2008

Key words: barrier cream, contact dermatitis, phosphorylcholine, pyrrolidone, polymers, Poly-2p[®], skin protection.

*Barrierderm[®] cream (Laboratoires Dermatologiques d'Uriage, Courbevoie, France).

Introduzione

La cute svolge un'importante funzione di difesa, in quanto funge da barriera nei confronti dell'ambiente esterno e, in tal modo, minimizza il danno provocato dagli agenti chimico-fisici con cui essa viene costantemente in contatto. Lo strato corneo, che rappresenta l'elemento principale della barriera cutanea, svolge tale azione grazie all'istituirsi di mutui rapporti tra la componente corneocitaria e quella lipidica intercellulare. Tale barriera fisiologica spesso non è sufficiente e, pertanto, diviene opportuno utilizzare prodotti che ne impediscano il danneggiamento e che ne promuovano la ricostituzione. A tal fine vengono impiegate le creme barriera, anche definite "creme di protezione", che trovano utilizzo in dermatologia, specialmente in ambito pediatrico e lavorativo, al fine di fungere da completamento alla funzione barriera, che nel neonato non è ancora completa, e proteggere la cute dagli agenti irritanti o sensibilizzanti con i quali il lavoratore viene a contatto durante lo svolgimento della propria attività^{1,2}. L'applicazione di queste creme, infatti impedisce la perdita di acqua transcutanea, assicurandone l'accumulo nelle assise più alte dello strato corneo e migliorando la funzionalità della barriera epidermica, con conseguente ripristino dell'idratazione cutanea.

In passato l'azione della crema barriera veniva assicurata dalla presenza di sostanze particolarmente occludenti e grasse, poco gradite dai pazienti. Nel corso degli anni sono stati formulati nuovi preparati per migliorare l'efficacia, l'accettabilità cosmetica, il grado di protezione dall'aggressione di agenti esterni, l'azione idratante e riparatrice. In questa ottica è stata formulata una nuova crema* a base di Poly-2p[®], in cui l'associazione del pirrolidone e della fosforilcolina garantisce un'efficace azione protettiva, isolante e riparatrice. Il pri-

mo, depositandosi sulla superficie cutanea, crea una vera e propria "trappola" nei confronti di metalli, preservanti, coloranti, solventi e detergenti, e garantisce un'ottima azione isolante; il polimero fosforilcolina assicura, invece, un'efficace azione riparatrice e protettiva depositandosi fino a 10 μm di profondità.

Precedenti studi hanno dimostrato che la crema in oggetto possiede proprietà isolanti sia verso i principali irritanti chimici, quali sodio laurilsolfato, acido cloridrico, ione ammonio e toluene, sia verso alcuni allergeni, come nichel e dinitroclorobenzene³. È stato inoltre dimostrato che applicazioni preventive con la suddetta crema impediscono la migrazione delle cellule di Langerhans in presenza di nitrato di nichel⁴.

Scopo del presente lavoro è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità della crema in studio in pazienti con dermatite da contatto delle mani.

Materiali e metodi

Da febbraio a maggio 2006 è stato condotto uno studio monocentrico, aperto su 24 pazienti, di cui 16 di sesso femminile e 8 di sesso maschile (età media: 41,7 anni; range 19-58 anni). Criteri di inclusione sono stati: soggetti adulti di entrambi i sessi con dermatite da contatto delle mani, irritativa od allergica, ad andamento cronico-ricidivante. I criteri di esclusione: infezioni (batteriche, micetiche, virali) in corso a livello delle mani; malattie sistemiche e/o gravi (quali malattie auto-immuni, tumori) che possono ostacolare l'interpretazione dei risultati; impiego di altro cosmetico per la protezione delle mani; presenza di un'allergia nota verso la crema isolante riparatrice o ad uno dei suoi ingredienti (formula INCI riportata in astuccio); soggetto che non può essere richiamato dal dermatologo nel quadro del normale follow-up previsto dal protocollo; gravidanza o allattamento.

Al momento dell'arruolamento i pazienti sono stati adeguatamente ed esaustivamente

*Barrierderm[®] crema (Laboratoires Dermatologiques d'Uriage, Courbevoie, Francia).

informati sulle modalità e sulle procedure del protocollo ed hanno fornito per iscritto il proprio consenso. Tutti i pazienti sono stati valutati sia al tempo 0 (V_1) sia a distanza di 30 giorni (V_2) dall'inizio dello studio. Nel corso della prima visita è stata compilata, da parte del dermatologo, una cartella clinica comprendente dati anagrafici, anamnesi lavorativa (professione, presenza di sostanze irritanti e/o allergizzanti nell'ambiente di lavoro, utilizzo di eventuali mezzi di prevenzione individuali), abitudini di vita quotidiana (frequenza quotidiana del lavaggio delle mani, tipo di detergente utilizzato, hobby), patologie dermatologiche e/o generali presenti o pregresse, durata ed andamento delle lesioni cutanee in atto, terapie precedentemente effettuate e relativi risultati.

La gravità delle lesioni è stata valutata mediante una scala di unità arbitraria compresa tra 0 e 4 (0 = assenza, 1 = lieve, 2 = moderata, 3 = grave, 4 = molto grave), che prendeva in considerazione sia alcuni parametri clinici obiettivi (quali eritema, xerosi, desquamazione, fissurazioni) che sintomi soggettivi (quali prurito, bruciore); l'estensione delle lesioni veniva quantificata, per ogni mano, mediante uno score visivo da 0 a 4 (0 = assenza di lesioni, 1 = fino al 25% della mano, 2 = dal 26 al 50%, 3 = dal 51 al 75%, 4 = dal 76 al 100%).

Ogni paziente, infine, compilava un questionario dove riferiva come assenti, lievi, mode-

rate e gravi, l'intensità e la frequenza delle lesioni e dei sintomi soggettivi relativamente alla settimana prima dell'inizio della terapia.

A tutti i pazienti veniva consigliato di non sottoporsi a terapia antistaminica e corticosteroidica locale e/o generale (se non in caso di necessità) ed è stato suggerito di applicare la crema almeno 5 volte al giorno per un periodo di 30 giorni.

Nel corso della seconda visita i pazienti sono stati nuovamente valutati clinicamente dallo stesso dermatologo, è stata aggiornata la scheda personale, è stata registrata l'eventuale insorgenza di effetti collaterali locali, soggettivi e/o obiettivi, e l'osservanza della prescrizione medica. Infine, tutti i soggetti che hanno terminato lo studio hanno espresso un giudizio complessivo sia sull'azione della crema (miglioramento importante, medio, lieve, nessun miglioramento, aggravamento) sia sulle caratteristiche del prodotto in esame in relazione alle qualità cosmetiche ed al grado di soddisfazione ottenuto dall'applicazione dello stesso.

Risultati

I pazienti arruolati nello studio riferivano di effettuare le seguenti attività lavorative: impiegati (12), casalinghe (5), addetti a pulizie (3), meccanici (2), camerieri (1), studenti (1). Tre pre-

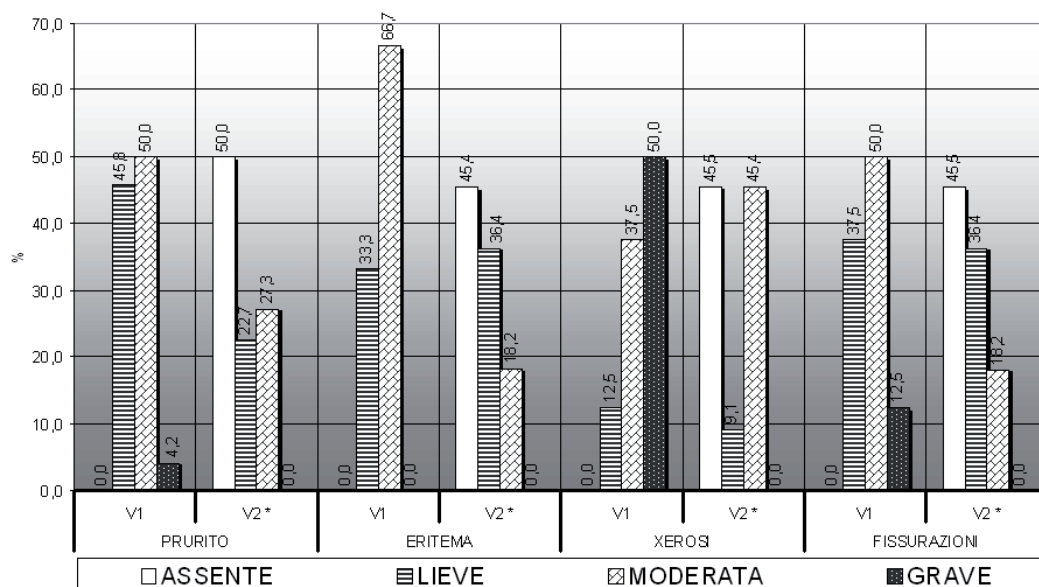


Figura 1 - Valutazione clinica di alcuni sintomi e segni cutanei in V_1 (valutazione prima del trattamento) e V_2 (valutazione dopo 30 giorni).

* Significatività: $p < 0,0001$

sentavano precedenti di atopia, 16 erano affetti da dermatite da contatto irritante e 8 da dermatite allergica da contatto (patch test positivi per nichel solfato in 6 soggetti, profumi mix in 2, thiuram mix in 1). Solo 7 avevano utilizzato creme protettive per le mani, mentre 16 avevano effettuato trattamenti farmacologici nelle ultime 4-5 settimane. La durata media delle lesioni (in mesi) era pari a 8,29 (DS: 4,47).

Dei 24 soggetti arruolati, 22 hanno terminato lo studio. In nessun caso si sono verificate reazioni avverse.

I risultati hanno messo in evidenza un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0,0001$) tra V_1 e V_2 , relativo sia all'estensione e alla gravità delle lesioni sia ai sintomi riferiti dai pazienti al momento dell'inclusione nello studio (figura 1). In particolare in 10 pazienti (45,4%) è stato evidenziato una totale scomparsa delle lesioni, in 6 (27,3%) un miglioramento da medio ad importante, in 4 (18,2%) un miglioramento moderato, in 2 (9,1%) nessun miglioramento; in nessun caso si è osservato aggravamento delle lesioni. Il miglioramento, pertanto, riguardava complessivamente 20 pazienti (90,9%).

La tollerabilità è stata giudicata eccellente da parte di 21 soggetti e buona da uno. Lo stesso numero di pazienti si è dichiarato soddisfatto dell'efficacia e delle principali qualità cosmetiche della crema ed ha manifestato l'intenzione di prostrarne l'uso oltre il termine dello studio.

Discussione

La dermatite da contatto (irritante o allergica) delle mani è una patologia molto diffusa e di frequente riscontro nella pratica clinica. Le creme barriera sono prodotti topici concepiti per impedire il contatto dell'allergene o dell'irritante chimico con l'epidermide e per questa ragione sono utilizzate spesso come coadiuvanti alla terapia dermatologica, soprattutto in ambito lavorativo a scopo preventivo. L'applicazione delle stesse, infatti, riduce il rischio di sviluppare una dermatite da contatto, in particolare in alcune categorie professionali quali casalinghe, parrucchieri, infermieri, personale impiegato in imprese di pulizia, cuochi e lavoratori dell'industria chimica⁵.

Le creme barriera vengono generalmente

classificate come ^{6,7}:

- 1) creme idrosolubili e idrorepellenti, costituite da un'emulsione acqua in olio e utilizzate nei lavori cosiddetti umidi che obbligano a contatti con sostanze polari (soluzioni acide, soluzioni alcaline, detersivi, oli idrosolubili, etc);
- 2) creme idrosolubili e liporepellenti, costituite da un'emulsione olio in acqua e utilizzate nei lavori asciutti dove si hanno contatti con sostanze non polari liposolubili, ma idrosolubili (oli non idrosolubili, grassi, solventi, etc);
- 3) creme costituite da un'emulsione acqua in olio e formulate per neutralizzare specifici apteni.

La crema isolante e riparatrice a base di Poly-2p[®] è un'emulsione acqua in olio non occlusiva, caratteristica questa che rende innovativa la formulazione; infatti nel passato l'azione barriera era assicurata dalla presenza, all'interno della preparazione, di paraffina e lanolina che aveva come conseguenza, oltre all'alterazione del microclima cutaneo, la formulazione di prodotti particolarmente occlusivi e poco accettabili dal punto di vista cosmetologico. Il progredire della ricerca ha però portato all'utilizzazione di lipidi naturali o di sintesi e di polimeri che, da un punto di vista funzionale, sono vicini a quelli fisiologicamente presenti all'interno dello strato corneo. In tale ottica è stata formulata questa nuova crema barriera caratterizzata dall'associazione di due polimeri, pirrolidone e fosforilcolina.

I risultati dello studio hanno messo in evidenza l'ottima tollerabilità e l'efficacia della crema in soggetti atopici e non, ed in soggetti che svolgono sia lavori cosiddetti umidi (camerieri, addetti alle pulizie, meccanici) che asciutti (impiegati).

In un'ottica preventiva, detta crema coadiuverebbe l'uso dei guanti (in gomma o cotone), non solo quando applicata prima di indossarli, ma anche quando applicata indipendentemente dall'utilizzo degli stessi. Nel primo caso evita l'azione meccanica esercitata dal guanto sulla cute delle mani, a seguito dello strofinio che si produce con il semplice movimento delle mani; nel secondo caso riduce il danno cumulativo esercitato dall'azione dei vari agenti irritanti sulla cute, poiché la crema forma un vero e proprio guanto virtuale.

In conclusione, lo studio ha messo in evidenza che la crema, quando applicata in modo regolare e continuo, è efficace e ben tollerata,

in atopici e non, ed in soggetti che svolgono attività lavorative differenti (sia umide che asciutte) e che le sue qualità sono state apprezzate positivamente dai pazienti.

Bibliografia

1. Zhai H, Maibach HI. Barrier creams – Skin protectants: can you protect skin? *J Cosmetic Dermatol* 2002; 1: 20.
2. Shin HT. Diaper dermatitis that does not quit. *Dermatol Ther*. 2005; 18: 124.
3. Ionescu MA, Tennstedt D, Matta AM, et al. Barrier-polymers protection in hand contact dermatitis: a topical polymers barrier-protection against irritants and allergens. *Atti del 5° Congresso Nazionale SIDAPA, Bagni di Tivoli, 27-28 ottobre 2005*; 130.
4. Lati E, Gasser P, Matta AM, et al. Etude des effets protecteurs d'une crème barrière vis-à-vis de la pénétration cutanée du nitrate de nickel. *Nouv. Dermatol* 2004; 23: 1.
5. Koch P. Occupational contact dermatitis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 353.
6. Wigger-Alberti W, Elsner P. Do barrier creams and gloves prevent or provoke contact dermatitis? *Am J Contact Dermatitis* 1998; 9: 100.
7. Angelini G, Vena GA. "Crema barriera". In Angelini G, Vena GA (ed). *Dermatologia professionale e ambientale*. Brescia: Ised, 1999; vol III; 842.

Study of the tolerability in use and in extreme conditions of a sun care products line

Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Anna Conserva, Giovanni Profeta and Gianni Angelini

Summary. *Introduction:* exposure to the sun is the main cause of photocarcinogenesis, photoaging and photodermatoses, so photoprotection is an extremely important goal. In a campaign for the prevention of skin cancer, the importance of adopting particular behavioural measures, such as reducing exposure to the sun to a minimum, wearing protective clothing and applying sunscreens, needs to be stressed. Nowadays, scientific research is oriented towards the optimization of the latter products, that must not only offer efficacious photoprotection but also be as free as possible from side effects. For this purpose, some sunscreens for adults and children have been formulated that provide a broad spectrum of photoprotection from ultraviolet rays A and B. *Objective:* the present study assessed the tolerability of five sun products*: a sun spray with SPF 20, a sun lotion with SPF 30, a sun lotion with SPF 50+, a baby sun lotion with SPF 30 and a baby sun lotion with SPF 50+. *Materials and methods:* the study protocol stipulated assessment of the tolerability of the five products in various conditions, using patch tests (read after 30 mins and 48 hrs) and photopatch tests (read after 72 hrs), and in use, by ROAT. The study was carried out in a "logical number" of subjects with sensitive skin, some of whom were affected by allergic contact dermatitis or various atopic manifestations. The patch and photopatch tests were made in 30 subjects. The ROAT was done in the same subjects as well as a further 20 subjects: two different products were assessed in each subject. In accordance with the study protocol any cases of positive response, regardless of the pathogenic mechanism, would be submitted to further tests with the single components of the five products, to study the cause of any such positive reactions. *Results:* the patch tests did not elicit any responses of either urticarious (reading at 30 mins) or irritant or allergic (reading at 48 hrs) type, nor did the photopatch tests induce any photoirritant or photoallergic type reaction. The ROAT, lasting 7 days, did not induce subjective (itching, dysesthesia, burning) or objective (eczematous lesions) reactions in any case. *Conclusions:* the study, conducted in an appropriate number of subjects and in various conditions, demonstrated an excellent tolerability of the five products, that feature a controlled formulation including organic and inorganic sun barriers with a broad spectrum of action against ultraviolet rays.

Key words: sunscreens, tolerability, patch test, photopatch test, ROAT, titanium dioxide, *Chrysanthemum parthenium*.

Riassunto. *Studio della tollerabilità di una linea di antisolaria in condizioni d'uso e estreme. Introduzione:* l'esposizione al sole è la causa principale della fotocarcinogenesi, del fotoinvecchiamento e delle fotodermatosi, e pertanto la fotoprotezione rappresenta un importantissimo traguardo. In una campagna di prevenzione del cancro cutaneo debbono essere adottate precise misure comportamentali, quali riduzione dell'esposizione al sole al minimo, abiti protettivi e antisolaria. La ricerca scientifica oggi è orientata verso la ottimizzazione di questi ultimi prodotti che, oltre a essere efficaci nella fotoprotezione, devono anche dimostrare di essere il più possibile esenti da reazioni avverse. Al riguardo, sono stati appositamente formulati alcuni antisolaria per adulti e bambini con ampio spettro di fotoprotezione dai raggi ultravioletti A e B. *Obiettivo:* il presente studio ha valutato la tollerabilità di cinque antisolaria*: uno spray solare SPF 20, un latte solare SPF 30, un latte solare SPF 50+, un latte solare baby SPF 30 ed un latte solare baby SPF 50+. *Materiali e metodi:* il protocollo di studio ha previsto la valutazione della tollerabilità dei cinque prodotti finiti in condizioni varie: estreme, mediante impiego dei patch (a lettura dopo 30 mins e dopo 48 h) e dei fotopatch test (a lettura dopo 72 h), e di uso, mediante il ROAT. Lo studio è stato condotto su un "numero logico" di soggetti con cute sensibile, alcuni dei quali affetti da dermatite allergica da contatto o da manifestazioni varie di atopia. I patch e i fotopatch test sono stati eseguiti in 30 soggetti. Il ROAT è stato effettuato negli stessi soggetti ed in ulteriori 20 soggetti: in ogni soggetto sono stati valutati due prodotti. Il protocollo di studio prevedeva che in caso di risposte positive, indipendentemente dal meccanismo patogenetico delle stesse, sarebbero

stati svolti ulteriori test con i singoli componenti dei cinque prodotti, al fine di evidenziare la causalità delle eventuali reazioni avverse. *Risultati*: i patch test non hanno evidenziato risposte sia di tipo orticarioso (lettura a 30 minuti) che irritativo o allergico (lettura a 48 ore) e i fotopatch test non hanno evidenziato risposte di tipo fotoirritativo o fotoallergico. Il ROAT, della durata di 7 giorni, non ha indotto in nessun caso reazioni soggettive (prurito, disestesie, bruciore) o obiettive (lesioni eczematose). In conclusione, lo studio, condotto su di un numero appropriato di soggetti ed in condizioni varie, ha evidenziato un'ottima tollerabilità dei cinque prodotti, i quali presentano altresì una formulazione controllata con protettori solari organici ed inorganici ad ampio spettro d'azione nei confronti delle radiazioni ultraviolette.

Parole chiave: antisolari, tollerabilità, patch test, fotopatch test, ROAT, diossido di titanio, *Chrysanthemum parthenium*.

*Aveeno® Suncare Line (Johnson & Johnson SpA, Rome, Italy)

Introduction

As is now widely known, sunrays are the main cause of photocarcinogenesis, photoaging and photodermatoses¹. Chronic unprotected exposure to actinic radiation is the most common etiological factor of non-melanoma skin carcinoma^{2,3}, as has also been demonstrated in animal models⁴. Ultraviolet B (UVB) rays cause direct photochemical damage of the DNA giving rise to genetic mutations, while ultraviolet A (UVA) rays seem to have an indirect effect on the DNA via the production of oxygen free radicals. Melanoma is most commonly associated with sunburn, especially in the first years of life, even if the wavelength involved is not well known⁵. In fact, the various points of evidence indicating a causal role of UVA rays have not been confirmed in animal models, in which melanoma was induced only by UVB rays^{6,7}. Nevertheless, UV rays are also a cause of skin aging⁸ and photodermatoses⁹, complaints which are mainly induced by UVA rays¹⁰.

In order to reduce damage to a minimum, photoprotection plays an undoubtedly essential role. Apart from environmental factors (ozone, fog, haze, clouds, pollutants, the artificial shade of sunshades and the natural shade of tree foliage), other important factors contribute to offer photoprotection, namely clothing and sunscreens.

Suncare products have been used for the last 60-70 years, and their performance has improved greatly since the 1980s and will surely continue to do so in the future. Against this background, the present study reports the data on a tolerability assessment of some suncare products.

Materials and methods

Selection and enrolment of the subjects taking part in the study were conducted between December 2007 and January 2008. All subjects were fully informed about the study protocol and signed an informed consent form. A file was then filled in for each subject, detailing personal and clinical data, and an objective examination was made of any present or referred dermatological complaints.

The suncare products* tested were:

1. Sun spray SPF 20,
2. Sun lotion SPF 30,
3. Sun lotion SPF 50+,
4. Sun baby lotion SPF 30,
5. Sun baby lotion SPF 50+.

The study protocol stipulated assessment of tolerability of the five products in different conditions, namely:

1. extreme conditions, assessed by patch and photopatch tests;
2. normal usage, assessed by the ROAT (Repeated Open Application Test).

The methodological criteria adopted for the patch and photopatch tests and ROAT were the specific standardized norms established by the GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali)¹¹.

Patch and photopatch test

The tests were performed with the five products as is in 30 subjects with sensitive skin, 23 females and 7 males, aged between 21 and 54 years (mean age: 37.5 years). Of these subjects, 19 were healthy and 6 presented signs of atopy

*Aveeno® Suncare Line (Johnson & Johnson SpA, Rome, Italy)

(cutaneous in 1, respiratory in 4, cutaneous and respiratory in 1), while 5 were affected by allergic contact dermatitis to nickel sulfate (but were free from skin lesions during the course of the study).

Each product was applied in triplicate on the upper portion of the back. One series of tests was removed after 30 mins of occlusion to reveal any immediate type urticarious reactions, morphologically expressed as erythematous reactions. The second series was left in occlusion *in situ* for 48 hrs, and then read after 30 mins from removal of the testing apparatus. The third series was detached after 48 hrs of occlusion, and the back was subjected to photoradiation with UVA rays at the dose of 5 J/cm² (UV 801 KL, PUVA/TL01, Photochemotherapy, Herbert Waldman, Werk für Lichttechnik, Germany), whereas the opposite side of the back (the site of application of the first two series) was covered with a black cloth. Test reactions to the third series were read after a further 24 hrs (72 hrs from application). The evaluation and interpretation of the responses to the delayed readings of the patch and photopatch tests were based on the GIRDCA criteria¹¹.

The study protocol stipulated that in presence of any immediate type reaction (reading after 30 mins), the two delayed (after 48 and 72 hrs) reading series would also be immediately detached. In addition, in cases of positive delayed-type reactions, the single components of the products would be tested.

ROAT

As well as the patch and photopatch tests performed in the 30 subjects described above, the ROAT was performed in a further 20 subjects with sensitive skin. These subjects were aged between 21 and 57 years (mean age: 39 years). Of 20 subjects enrolled purely to undergo this test, 15 were female and 5 male. In addition to having sensitive skin, 10 subjects were also atopic (cutaneous atopy in 3, respiratory in 6, cutaneous and respiratory in 1) and 4 were affected by allergic contact dermatitis to nickel sulfate (but were free from lesions at the time of enrolment).

In each of the total sample of 50 subjects, 2 of the 5 products were tested according to a scheme enabling 20 usage tests to be made of each product, for a total of 100 tests. The 5 products, labelled anonymously "a" to "e", were

tested as follows:

- 10 subjects: products "a" and "b",
- 10 subjects: products "a" and "c",
- 10 subjects: products "b" and "c",
- 20 subjects: products "d" and "e".

For the purposes of the test, a small quantity of the product was applied twice daily on a limited area of the skin (5-10 cm²) of the external surface of the arms. The test lasted 7 days and ended on the 8th day, when the subject was called in for assessment of any objective (eczematous lesions of erythematous-edematous-papulovesicular type) or subjective (itching, burning, pricking) skin reactions. Naturally, all subjects were given precise instructions to present to our Unit immediately for suspension of the test on any of the 7 days in the case of onset of any adverse effect. In cases of objective reactions to the ROAT (irritation or contact allergy) a pathogenetic study would be made of the product, also taking into account the results of the patch and photopatch tests.

Results

Patch and photopatch tests

The immediate and delayed tests did not elicit any positive reaction of urticarious or irritant type, nor allergic or photoallergic type, either in the healthy subjects or in those affected by, or with a history of, atopic or allergic contact dermatitis.

ROAT

The test did not induce subjective symptoms or any objective clinical signs of eczema in any of the 50 enrolled subjects.

Discussion

This study assessed the tolerability in various conditions of five suncare products: a sun spray with SPF 20, a sun lotion with SPF 30, a sun lotion with SPF 50+, and two baby sun lotions with SPF 30 and SPF 50+. The five products contain largely the same qualitative components, such as sun filters, skin conditioning agents, humectants, emollients, emulsifiers, surfactants and preservatives. All the products also contain an extract of *Chrysanthemum parthenium* flowers, that have notably soothing properties. This extract,

generally known by the name of feverfew or common matricaria, is free from parthenolide (an α -unsaturated γ -lactone with a potentially sensitizing action) and has anti-inflammatory properties¹². The sun lotion SPF 30, baby sun lotion SPF 30 and baby sun lotion SPF 50+ also contain *Helianthus annuus* extract.

The main ingredients common to all five products are organic solar filters, all licensed in Europe: octocrylene (OCR), butylmethoxydibenzoylmethane (BMDM), diethylaminohydroxybenzoyl-hexylbenzoate (DHHB), methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (MBBT) and bis-ethylhexyloxyphenolmethoxyphenyltriazine (BEMT). The sun lotion SPF 50+ and baby sun lotion SPF 50+ also contain the inorganic sun filter titanium dioxide.

OCR is a very widely used UVB filter, thanks both to its ability to extinguish ($A_{302} = 350$) UVB rays and above all to its ability to stabilize the UVA BMDM filter. Another of its characteristics is its ability to obtain an optimal solubilization of solid filters (mainly UVA), maintaining them in dissolved form in the final formula and providing an adequate ratio of quantity/protection against UVA rays.

BMDM (Parsol 1789) is a filter with a high capacity of absorbance of UVA rays ($A_{356} = 1100$), although it needs to be stabilized, by the above-described OCR, for instance. DHHB (Uvinul A plus) is a fairly stable UVA filter with a good extinction capacity ($A_{354} = 920$). BEMT (Tinosorb S) is an oil-soluble, highly photostable broad spectrum filter of both the UVA ($A_{341} = 790$) and UVB ($A_{310} = 640$) zones. MBBT (Tinosorb M) is another broad spectrum filter featuring peak absorbance in the UVA zone ($A_{357} = 600$) but also a good absorbance curve in the UVB zone ($A_{305} = 500$). In view of its physico-chemical characteristics it can be considered as a physical filter (the main protective mechanism is reflection of the UV rays), consisting of microfine organic particles that are dispersed in the aqueous phase of the sunscreen emulsion.

As to the risk of contact dermatitis to sunscreens, it should be borne in mind that in the great majority of cases the reactions are irritant rather than allergic, to either the sunscreen agents or the base. The data on the prevalence of allergy to sunscreens in the general population are not known, but considering the widespread use of these products the development of photoallergic reactions must be taken to be rare¹³.

Titanium dioxide is an inorganic agent that reflects and scatters UV and visible radiation from a film of inert metal particles, which form an opaque barrier. This sunscreen has a high refractive index (which explains its thick white consistency and therefore poor cosmetic acceptability) and has not demonstrated irritant properties nor sensitization potential in human beings¹⁴. *In vivo* and *in vitro* studies of titanium dioxide found no evidence of its penetration into the skin and none of photogenotoxicity¹⁴. This sunscreen, that has a higher absorbance profile in the UVB zone, is easily rinsed off.

The five products under study contain parabens (methyl-, ethyl- and propylparaben), the preservatives most widely employed in cosmetics, thanks to their special organoleptic properties and activity even at very low concentrations (0.01-0.4%). In view of the well-known "paradox effect" defined by Fischer¹⁵ in 1976, parabens on healthy skin are unlikely to be harmful even in sensitized subjects¹².

Conclusions

This tolerability study of five suncare products (a sun spray SPF 20, a sun lotion SPF 30, a sun lotion SPF 50+, a sun baby lotion SPF 30, and a sun baby lotion SPF 50+), conducted in extreme (patch and photopatch tests with immediate and delayed readings) and normal use (ROAT) did not elicit any positive reaction of urticarious or irritant type or of allergic type either in the healthy subjects or in those affected by, or with a history of, atopic or allergic contact dermatitis.

The organic and inorganic sunscreen agents contained in the five products are efficacious; nevertheless, for effective prevention of the acute and chronic damage wrought by UV rays, it is essential to make a correct use of such products. First of all, it is important to avoid creating a "false impression" of safety in the sun just because the consumer is using a sunscreen: in other words, their use must not lead to an uncontrolled increase in the duration of exposure to the sun, nor should they be used only if planning to remain exposed to the sun for long periods in order to gain a tan without sunburn. Organic sunscreens must be applied 15-30 mins before exposure, or at any rate immediately after removing protective clothing, and must be spread

uniformly over the exposed skin. Moreover, consumers must apply a correct quantity of the product: in fact, the SPF of a sunscreen is assessed after phototesting *in vivo* at an internationally agreed application thickness of 2 mg/cm², that is 6 teaspoons of lotion (about 36 g) for a medium adult's body¹⁶. Instead, various studies have shown that consumers usually apply much less than this, reducing the resulting protection to only 10-25% of what would be expected from the product label^{17,18}. After swimming followed by towelling, friction exerted by clothing or sand, or simply sweating, the sunscreen must be reapplied. To reduce the need for reapplication it is best to use waterproof or water-resistant products. Obviously, it is wise to choose broad spectrum sunscreens offering adequate photoprotection but in any case to avoid abuse of these products in an attempt to increase time in the sun to a maximum. Such products should be used as far as possible in addition to clothing protection and above all, it is essential to reduce ultraviolet exposure during the peak hours of solar radiation.

When consumers think of sunscreens, they think of holidays, perhaps in the Caribbean or Hawaii, or of a skiing weekend on the mountains. In reality, however, sunscreens should also be used by all out-door workers, such as seamen, farm workers, builders, etc., all subjects who run a fairly high risk of skin cancer. Finally, in the Mediterranean climate, sunscreens should be used as described above in all cases of photodermatoses (solar urticaria, polymorphous light eruption, actinic reticuloid) and photosensitive dermatoses (connectivitis), from April right through to October.

References

1. Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *Lancet* 2007; 370: 528.
2. English DR, Armstrong BK, Fleming C, et al. Sunlight and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 271.
3. Madan V, Hoban P, Strange RC, et al. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006; 154: 5.
4. van Kranen HJ, Westerman A, Berg RJ, et al. Dose-dependent effects of UVB-induced skin carcinogenesis in hairless p53 knockout mice. *Mutat res* 2005; 571: 81.
5. Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, et al. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1341.
6. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 837.
7. De Fabo EC, Noonan FP, Fears T, et al. Ultraviolet B but not ultraviolet A radiation initiates melanoma. *Cancer Res* 2004; 64: 6372.
8. Wulf HC, Sandby-Moller J, Kobayasi T, et al. Skin aging and natural photoprotection. *Micron* 2004; 35: 185.
9. Morison WL. Clinical practice. Photosensitivity. *N Engl J Med* 2004; 350: 1111.
10. Lim HW, Naylor M, Hönigsmann H, et al. American Academy of Dermatology consensus conference on UVA protection of sunscreens: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 505.
11. Angelini G, Bonamonte D, Cusano F, et al. Linee guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.
12. Bonamonte D, Profeta G, Scrimieri V, et al. Predictive assessment of the tolerability in use and in extreme conditions of a cosmetic line with a feverfew base. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2008; 62: 17.
13. Darvay A, White IR, Rycroft RJ, et al. Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br J Dermatol* 2001; 145: 597.
14. Nash JF. Human safety and efficacy of ultraviolet filters and sunscreens products. *Dermatol Clin* 2006; 24: 35.
15. Fisher AA. The paraben paradox. *Cutis* 1973; 12: 830.
16. COLIPA. Sun protection factor method. Brussels: European Cosmetic Toiletry, and Perfumery Association (COLIPA). Colipa Ref 94/289, 1994.
17. Bech-Thomsen N, Wulf HC. Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1992; 9: 242.
18. Wulf HC, Stender IM, Lock-Andersen J. Sunscreens used at the beach do not protect against erythema: a new definition of SPF is proposed. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13: 129.

Recensioni

(a cura di Paolo Lisi)

La dermatite da contatto in età pediatrica. M. Gola. 72 pagine, 43 figure a colori, 14 tabelle. Editeam, Cento (Fe), 2007.

E' un volume sicuramente degno di interesse per l'originalità del tema trattato, spesso trascurato o ritenuto di marginale rilevanza in età pediatrica, soprattutto in ambiente extra-dermatologico. La dermatite da contatto e il possibile riscontro di reazioni positive ritardate nei soggetti affetti da dermatite atopica, tuttavia, sono stati più volte indagati in letteratura, ma con risultati spesso contrastanti. Anche in considerazione di ciò è condivisibile l'opinione del Prof. Fabio Ayala che nella Presentazione definisce l'opera come

“una perfetta sintesi tra passato, presente e futuro” e di ciò ne sono garanzia l'esperienza clinica e quella di ricerca dell'Autore e degli Esperti che hanno trattato alcuni degli agenti eziologici più comuni della dermatite da contatto in epoca infantile/adolescenziale, quali piante, accessori metallici, cosmetici e tessuti. I loro suggerimenti clinico-diagnostici, i richiami strutturali e funzionali della cute nel neonato e nel bambino e, non ultimi, la gestione delle indagini allergo-diagnostiche potranno essere molto utili ai lettori di questo volume, la cui veste tipografica è molto accurata. Le immagini iconografiche, tutte a colori, sono generalmente di buona risoluzione.

ERRATA CORRIGE

Nel Vol. 61 (3), 2007, p. 82, nella tabella III al punto 4, seconda riga 46.006 anziché 46.000 e 62.762 anziché 67.762. Ce ne scusiamo con l'Autore e con i Lettori.

L'Editore

Notiziario

Estratto dal verbale del Consiglio direttivo della SIDAPA (Modena, 8.11.2007)

La prof.ssa Antonella Tosti è stata eletta, all'unanimità, Presidente della SIDAPA per il triennio 2008-2011. Sono, inoltre, stati approvati all'unanimità:

- i temi generali delle due sessioni dello spazio SIDAPA che sarà organizzato in occasione del 4° Congresso Nazionale Unificato ADOI-SIDeMaST (Napoli, 28-31 maggio 2008): la prima sarà dedicata a "Consigli pratici nell'allergia crociata" e la seconda a "Novità nella gestione del paziente con allergia a nichel";
- il bilancio preventivo 2008.

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- avviare le procedure necessarie per ottenere l'inserimento della SIDAPA nella Commissione Ministeriale che si occupa di cosmetovigilanza;
- riesaminare lo statuto della SIDAPA per eventuali modifiche, per un migliore funzionamento della Società; prorogare fino al 31 dicembre 2008 la permanenza sul sito www.sidapa.com dei prodotti delle Ditte aderenti al prontuario di prodotti cosmetici;
- avviare una nuova inchiesta epidemiologica sulle dermatiti da contatto in Italia, i cui risultati possano essere confrontati con quelli dei precedenti studi del gruppo GIRDCA della SIDEV;
- accettare la proposta della Ditta Stiefel di iscriversi alla SIDAPA per l'anno 2008 gli specializzandi del 3° anno di specialità. La SIDAPA si impegnerà, con propri fondi, ad iscriversi gli specializzandi del 2° anno di specialità per lo stesso anno 2008;
- modificare la quota associativa annuale per il 2008 proponendo quote diversificate: Soci ordinari (70,00 €); Soci ordinari con età inferiore ai 35 anni (40,00 €); specializzandi in Dermatologia e venereologia (25,00 €).

Congressi

28-31 maggio 2008

4° Congresso nazionale unificato di
Dermatologia e Venereologia
Mostra d'Oltremare
Presidenti: F. Ayala, F. Ricciuti
Segreteria organizzativa: Triumph Congressi
Via Lucilio 60, 00136 Roma
tel: 06355301; fax: 0635530268
e-mail: dermatologia2008@gruppotriumph.it

Segreteria organizzativa: ICTMM-EADO 2008,
c/o MCI, 24 rue Chauchat, 75009 Paris, France
tel: 33153858252; fax: 0033153858283
e-mail: icatmm-eado2008@mci-group.com
internet: www.icatmm-eado2008.com

28-31 maggio 2008

9th Congress of the European Society of
Contact Dermatitis
Estoril, Lisboa, Portogallo, Estoril Congress Center
Presidenti: F.M. Brandão, O. Bordalo, M. Goncalo
Segreteria organizzativa: Secretariat,
Apartado 4536 . 1511-601 Lisboa, Portugal
Tel: 351271121010; fax: 351217159066
e-mail: register@i2congressos.com
internet: www.escd2008.com

17-21 settembre 2008

17th Congress of European Academy of Dermatology
and Venereology
Paris, France, Palais des Congrès
Presidente: J. Pascal
Segreteria organizzativa: EADV PARIS 2008,
c/o MCI, 24 rue Chauchat, 75009 Paris, France
tel: 33153858270; fax: 0033153858283
e-mail: info@eadvparis2008.com
internet: www.eadvparis2008.com

19-21 giugno 2008

7th ICATMM (International Conference of
Adjuvant Therapy on Malignant Melanoma) –
4th EADO (European Academy of Dermatologic
Oncology) Congress
Marseille, France, Palais du Pharo
Presidenti: S. Retsas, J.J. Grob, H. Pehamberger

23-25 ottobre 2008

8° Congresso nazionale SIDAPA
Firenze, Sheraton Hotel
Presidente: M. Gola
Presidente onorario: E. Panconesi
Segreteria organizzativa: SGC Congressi,
Via Salvo d'Acquisto 73, 81031 Aversa (CE)
tel: 0818154619; fax: 0815044177
e-mail: info@sgccongressi.it
internet: www.sgccongressi.it

Aveeno[®]

ACTIVE NATURALS[™]

Continuous Protection Linea Solari

**Protezione Continua*
anche per la pelle
più sensibile.**

NUOVO



* Protezione lunga durata dei filtri UV. Applicare frequentemente il prodotto.

**La 1^a linea solari con
ACTIVE NATURALS[™]**

PATCH TEST PRONTI ALL'USO PER LA DIAGNOSI DI DERMATITI ALLERGICHE DA CONTATTO

**“LO STRUMENTO GIUSTO
PER OTTIMIZZARE TEMPI
E PROCEDURE.”**



RAPID PATCH TEST

PIÙ VELOCE NELL'ESECUZIONE

Sono necessari solo 1-2 minuti.

PIÙ SICURO DA UTILIZZARE

Minor rischio di sensibilizzazione dell'operatore, evita la contaminazione tra le sostanze.

PIÙ COMODO DA APPLICARE

Basta aprire la confezione e applicare i cerotti sul dorso del paziente.

FACILE DA LEGGERE

Apteni posizionati sempre nella stessa posizione evitano errori di identificazione.



ALK-Abelló S.p.A.: via Ramazzotti, 12 - 20020 Lainate (MI) Italy
Tel. 02 / 93.76.33.33 - Fax 02 / 93.76.34.44 customer.service@alk-abello.com.

Rosacea

...occorrono risposte
attente ed efficaci

metronidazolo same 1% gel



ATC D06BX01

metronidazolo

>> *caratteristico veicolo in gel acquoso con olio emolliente*

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE:

METRONIDAZOLO SAME 1% GEL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

100 g di gel contengono:

METRONIDAZOLO 1,0 g.

3. FORMA FARMACEUTICA:

Gel. Uso cutaneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE:

4.1 Indicazioni terapeutiche:

METRONIDAZOLO SAME è indicato per applicazione topica nel trattamento delle papule, pustole infiammatorie e dell'eritema della rosacea.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione:

Applicare 1-2 volte al giorno, secondo indicazione medica e previa detersione delle zone interessate, uno strato sottile di METRONIDAZOLO SAME. Risultati terapeutici significativi dovrebbero essere osservati entro tre settimane dall'inizio del trattamento. Studi clinici hanno dimostrato un progressivo miglioramento fino a nove settimane di terapia.

Dopo l'applicazione di METRONIDAZOLO SAME è possibile utilizzare cosmetici.

4.3 Controindicazioni:

Ipersensibilità verso i componenti o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere p.4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso:

In ragione del minimo assorbimento del Metronidazolo applicato localmente e, conseguentemente, delle concentrazioni plasmatiche trascurabili, gli effetti indesiderati riferiti in seguito a somministrazione orale del farmaco non sono stati registrati in seguito ad applicazione topica.

E' stato riferito che il Metronidazolo applicato sul volto determina lacrimazione. Pertanto, il contatto con gli occhi deve essere evitato.

Il prodotto deve essere utilizzato secondo le indicazioni fornite dal medico curante. Se si manifesta irritazione cutanea occorre ridurre la frequenza di applicazione o sospendere l'uso temporaneamente e informare il medico.

Poiché il farmaco è un derivato nitroimidazolico deve essere usato con cautela in pazienti presentanti discrasie ematiche o con dati anamnestici relativi ad esse. Non superare le dosi consigliate. Evitare il contatto con gli occhi.

Evitare l'esposizione ai raggi U.V. (sole, lampade UV, apparecchiature abbronzanti) dopo aver applicato il prodotto. L'impiego, specie se prolungato, dei prodotti per uso topico, può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione.

Non ingerire. L'efficacia e la sicurezza di impiego nei bambini non è stata accertata. Tenere fuori della portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro genere:

In considerazione degli scarsi livelli ematici conseguenti all'applicazione topica di Metronidazolo, interazioni con altri farmaci risultano poco probabili. Tuttavia in caso di trattamento di pazienti sottoposti contemporaneamente a terapia anticoagulante, occorre tener presente che il Metronidazolo, in seguito a somministrazione orale, determina un potenziamento degli effetti anticoagulanti delle cumarine e del warfarin che si manifesta inducendo un prolungamento del tempo di protrombina.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento:

In gravidanza il farmaco dovrebbe venire utilizzato solo se strettamente necessario. In seguito a somministrazione orale il Metronidazolo viene secreto nel latte materno in concentrazioni simili a quelle riscontrate nel plasma.

Benchè per applicazione topica il farmaco raggiunga livelli plasmatici significativamente

più bassi di quelli ottenuti dopo somministrazione orale, il medico curante dovrà stabilire se interrompere l'allattamento o il trattamento con il farmaco valutando opportunamente l'importanza del trattamento terapeutico per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari:

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati:

In seguito all'impiego di Metronidazolo topico sono stati segnalati i seguenti effetti collaterali: lacrimazione se applicato troppo vicino agli occhi, rossore transitorio, leggera secchezza, bruciore e irritazione della cute.

Nessuno di questi effetti indesiderati si è manifestato in più del 2% dei pazienti trattati.

4.9 Sovradosaggio:

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio in seguito ad applicazione topica di Metronidazolo.

5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE:

5.1 Proprietà farmacodinamiche:

METRONIDAZOLO SAME gel è un preparato per uso esterno a base di Metronidazolo sostanza ad attività antimicrobica ed antiprotozoaria.

Il meccanismo d'azione con cui il Metronidazolo determina una riduzione delle lesioni infiammatorie nella rosacea non è ben noto tuttavia esso sembra includere un'azione antibatterica e/o antiinfiammatoria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche:

Il Metronidazolo risulta ben assorbito per somministrazione orale o parenterale, meno assorbito per via rettale e vaginale, per applicazioni topiche, anche se ripetute, il suo assorbimento risulta trascurabile. In studi di biodisponibilità condotti mediante applicazioni topiche di METRONIDAZOLO SAME gel pari ad un quantitativo medio di principio attivo pari a 10 mg/die per un periodo di 7 giorni le concentrazioni sieriche del farmaco, determinate mediante HPLC, sono risultate al di sotto del limite di sensibilità di 0,3 mcg/ml.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza:

Tossicità acuta:

DL 50 (ratto e.v.) 1574-1575 mg/kg

DL 50 (topo e.v.) 1169-1260 mg/kg

DL 50 (topo e.v.) 1169-1260 mg/kg

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1 Elenco degli eccipienti:

Ottildodecanolo, caprilcaproil macrogol-8 gliceridi, carbomer, metile paradiossibenzoato, sodio idrossido, sodio edetato, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità:

Nulla da segnalare.

6.3 Durata di stabilità a confezionamento integro:

Tre anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione:

Non congelare né mettere in frigorifero.

6.5 Natura, capacità del contenitore e relativi prezzi: Tubo 30 g. € 9,50

6.6 Istruzioni per l'uso/procedure operative:

Nessuna in particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

SAVOMA MEDICINALI S.p.A. - Via Baganza N. 2/A - 43100 PARMA.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

028523013

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Rinnovo A.I.C. 05 maggio 2002.

10. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

11. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO: Giugno 2004.

