

## Efficacia clinica di un preparato orale multicomponente quando associato ad una terapia locale con metronidazolo (1%) nel trattamento dell'acne rosacea

F. DI PIERRO\*, M. BIONDI<sup>o</sup>, N. ZERBINATI<sup>^</sup>

**RIASSUNTO:** Efficacia clinica di un preparato orale quando associato ad una terapia locale con metronidazolo (1%) nel trattamento dell'acne rosacea.

F. DI PIERRO, M. BIONDI, N. ZERBINATI

*Oggetto di questo studio è stata la valutazione clinica di un formulato orale multicomponente, caratterizzato dalla presenza di antocianosidi, oligomeri procianidolici e triterpeni, associato alla terapia locale con metronidazolo (gel all' 1%) nel trattamento dell'acne rosacea. I risultati ottenuti su 35 soggetti mostrano come tale preparato si dimostri caratterizzato da un'evidente azione anti-infiammatoria e come il suo impiego riduca, in alcuni casi annullandola, la presenza di papule e di pustole. La sua associazione con il metronidazolo consente risultati apprezzabili già dopo 1 mese di trattamento con scomparsa, nella metà circa dei soggetti, della sintomatologia dopo 2 mesi e, nella quasi totalità, dopo 4 mesi. La sua efficacia è probabilmente legata alle sinergie derivanti dalle azioni farmacologiche dei singoli principi attivi.*

**SUMMARY:** Clinical efficacy of an oral multi-component formula when associated to a local therapy with metronidazole (1%) in the treatment of acne rosacea.

F. DI PIERRO, M. BIONDI, N. ZERBINATI

*Aim of the study was the clinical evaluation of an oral multi-ingredient formula characterized by the presence of anthocyanosides, procyanidolic oligomers, triterpenes, along with a local therapy with metronidazole (gel, 1%) in the treatment of acne rosacea. Results got in 35 subjects show how such a formula is endowed with a clear anti-inflammatory action and how its use reduces, in some cases halting it, papules and pimples. Its association with metronidazole allows appreciable results already after 1 month of treatment and the disappearance of symptoms, in 50% of cases, after 2 months and, in almost all patients, after 4 months. Its efficacy is likely due to the synergistic pharmacological role played by each actives of the formula.*

KEY WORDS: Metronidazolo - Acne rosacea - Terapia orale.  
Metronidazole - Acne rosacea - Oral therapy.

### Introduzione

La spiccata reattività vascolare della cute del volto, che si esprime mediante una particolare tendenza al *flushing* (pre-rosacea) e alla conseguente formazione di teleangiectasie, è il *primum movens* responsabile della manifestazione di acne rosacea. Nel tempo gli aspetti di *flushing* si accentuano, con presenza di eritema persistente, e cominciano a manifestarsi lesioni a carattere in-

fiammatorio, di tipo papulo-pustoloso, con edema. Nelle fasi più tardive compare poi indurimento ed ispessimento cutaneo fino al manifestarsi di iperplasia (rinfima). Nel 50% dei soggetti l'acne rosacea mostra inoltre un interessamento oculare (1, 2).

La reale eziopatogenesi dell'acne rosacea è sconosciuta e il trattamento si fonda su presidi di tipo sintomatico. Nelle forme papulo-pustolose risultano efficaci le tetraciline orali capaci di ridurre la componente infiammatoria del disturbo. Agiscono anche sulle complicanze oculari. Il loro meccanismo d'azione nell'acne rosacea è tuttora sconosciuto, sebbene si ritenga che gli effetti terapeutici derivino prevalentemente da un'attività anti-infiammatoria/antiossidante. Altri antibiotici orali proposti per la terapia della rosacea sono la claritromicina e l'eritromicina, mentre tra le sostanze antimicrobiche topiche si impiega anche la clindamicina, oltre alla già menzionata eritromicina (3, 4).

\*Direzione Scientifica Velleja Research, Pontenure (PC)  
<sup>o</sup>ASL Piacenza  
Dipartimento di Dermatologia  
<sup>^</sup>Università degli Studi di Varese  
Dipartimento di Dermatologia

Il metronidazolo è un derivato nitroimidazolico che si dimostra attivo nella rosacea, sia per via topica che per via sistemica. Anche per questo composto il reale meccanismo d'azione è sconosciuto, per quanto alcuni Autori facciano spesso riferimento alle sue proprietà antiossidanti (5). Il metronidazolo topico è disponibile in due diverse concentrazioni: allo 0.75 e all'1%, in forma di gel o crema. Diverse sperimentazioni cliniche hanno dimostrato l'efficacia di queste preparazioni per percentuali, rispettivamente, del 60-70% e dell'85-90%. La tollerabilità è buona ed i soli effetti collaterali si limitano alla presenza di rare reazioni locali di lieve entità (6).

Nei casi in cui si evidenzia una scarsa risposta farmacologica e, soprattutto, in forme papulo-pustolose severe, alcuni Autori suggeriscono l'associazione con l'isotretinoina al dosaggio di 0,5 mg/kg/die (7). Il meccanismo d'azione dell'isotretinoina nella rosacea sembrerebbe almeno in parte riconducibile agli effetti anti-infiammatori del farmaco stesso. Non è infatti noto se l'azione sebo-normalizzante possa giocare una funzione importante o solo secondaria per la risposta clinica, dal momento che nella rosacea, a differenza dell'acne, non è stato dimostrato un ruolo patogenetico rilevante delle ghiandole sebacee o dell'iperproduzione di sebo.

Soprattutto in considerazione di alcuni importanti effetti collaterali collegati all'impiego dell'isotretinoina (8), abbiamo deciso di investigare le potenzialità anti-infiammatorie, anti-eritema e vaso-protettive di una preparazione orale in compresse multistrato (Emospid®) come possibile associazione alla terapia mediante metronidazolo (1%) nei soggetti con scarsa risposta alla terapia, con forte componente papulo-pustolosa e per i quali fosse necessaria una forte azione anti-infiammatoria.

## Materiali e metodi

### Pazienti

Sotto l'egida del Dipartimento di Dermatologia dell'Università di Varese venivano arruolati (tra il 01.04.10 e il 01.07.10) 35 soggetti ambosessi (25 donne tra i 39 e i 70 anni e 10 uomini tra i 40 e i 65 anni) con diagnosi di acne rosacea caratterizzata da una forte componente papulo-pustolosa già in terapia da almeno 6 mesi con metronidazolo (1%) e poco responsivi a tale terapia. Sedi dei 35 soggetti risultavano in terapia con metronidazolo, con scarsa risposta, da più di 6 mesi. Criteri d'inclusione erano la firma del consenso informato e la diagnosi di acne rosacea. Criteri d'esclusione erano la mancata firma del consenso informato e la presenza di qualunque altro disturbo al di fuori della diagnosi prevista dalla finalità dello studio. Dieci pazienti erano in corso di terapia cardiovascolare indispensabile (cardioaspirina

e ticlopidina) e tale terapia non è stata ovviamente interrotta. Anche l'uso occasionale di FANS/analgesici e di paracetamolo veniva consentito "alla bisogna". All'arruolamento gran parte dei pazienti presentava situazioni conclamate o sospette di allergia o intolleranza alimentare. Anche se solo sospetto, per tutta la durata del trattamento l'agente allergizzante, o il componente verso il quale si manifestava intolleranza, veniva, se possibile, eliminato.

### Preparazioni

1. Emospid® è un formulato in compresse a 3 strati commercializzato in Italia da PharmExtracta (Pontenure, PC) e la cui produzione è stata affidata a SIIT (Trezzano S/N, MI). Il formulato consta di un primo strato, a rilascio normale (dissoluzione in 45 min), contenente 100 mg di *Leucoselect Fitosoma*®, chimicamente una miscela altamente standardizzata (100%) di oligomeri procianidolici (OPC) ottenuta da semi di *Vitis vinifera* con peso molecolare compreso tra il monomero di catechina e non superiore a quello corrispondente all'eptamero della stessa esterificata con 3 residui di acido gallico e complessata con fosfolipidi puri ottenuti per estrazione da soia (*Glycine max*) per ottimizzarne la biodisponibilità orale; di un secondo strato, a rilascio controllato (dissoluzione in 8 ore), contenente 30 mg di triterpeni selezionati e purificati da *Centella asiatica* (*acido asiatico:acido madecassico:asiaticoside* in rapporto tra loro 30:30:40); di un terzo strato, a rilascio normale (dissoluzione in 45 min) contenente infine *Mirtoselect*®, chimicamente una miscela altamente standardizzata di antocianosidi (nello specifico 15 diverse antocianine glicosidate) titolate al 36% e ottenute per via estrattiva da frutti di *Vaccinium myrtillus*. Tutti i principi attivi contenuti nella compressa a 3 strati sono forniti da Indena (Milano). Nello studio in oggetto la preparazione veniva somministrata la sera alla dose di 1 compressa/die.
- 2) Metronidazolo Same® è invece una preparazione (30 g) per uso topico a base di metronidazolo (1%) commercializzata in Italia da Savoma Farmaceutici (Parma). Nello studio in oggetto la preparazione veniva applicata la sera su tutto il volto fatta eccezione per l'area orbitale.

### Protocollo clinico

Lo studio è stato eseguito in accordo alle Linee Guida Internazionali sulle *Good Clinical Practice* e in accordo con la *Helsinki declaration*. La valutazione basale di acne rosacea è stata fatta al momento dell'arruolamento e, successivamente, dopo 1, 2 e 4 mesi. Le valutazioni cliniche sui sintomi sono state fatte in accordo alla Scala Ana-

logico Visiva secondo il modello di *Scott e Huskisson* che considera un *range* di valori dallo 0 (zero), corrispondente all'assenza di sintomo, al 10 (dieci), quando il sintomo viene definito dal clinico osservatore come massimale per intensità ed estensione (9). La valutazione clinica è stata eseguita tenendo in considerazione i seguenti parametri: eritema, infiammazione, presenza di papule, presenza di pustole. I soggetti (n= 35) arruolati risultavano essere almeno da 6 mesi tutti in terapia con metronidazolo locale (1%). Alcuni di questi (n= 11) usavano metronidazolo da 6 mesi; 3 soggetti da 1 anno e 2 soggetti da 3 anni. Nessun soggetto aveva mai associato al metronidazolo altra terapia locale o orale. Avendo tutti modesto beneficio clinico dalla terapia, soprattutto a carico della componente infiammatoria ed eritematosa, a 25 di questi soggetti veniva associata (t=0) una terapia orale con Emospid® mentre gli altri 10 (7 donne e 3 uomini) continuavano la terapia locale con solo metronidazolo. Nel corso dello studio sono state valutate inoltre la comparsa di eventi avversi, il grado di tollerabilità, la *compliance* e l'aderenza alla terapia.

#### *Analisi statistica*

Per verificare eventuali differenze statisticamente significative tra i valori di *score* clinico basale e quelli al raggiungimento dei vari *endpoint*, è stato impiegato il test del *t* di Student.

## **Risultati**

Come è noto, l'uso dell'isotretinoina migliora i risultati clinici ottenuti con l'uso del solo metronidazolo nella terapia dell'acne rosacea. Essendo l'isotretinoina un potente sebo-normalizzante ed avendo l'acne rosacea un'etiopatogenesi dove la produzione di sebo è di scarsa significatività, è possibile ritenere che i vantaggi di tale associazione siano dovuti ad un potenziale anti-infiammatorio dell'isotretinoina stessa. Abbiamo quindi deciso di verificare quest'ipotesi testando una preparazione, Emospid®, studiata e sviluppata per la protezione del microcircolo e già riportata in altra casistica, avere poten-

zialità anti-infiammatorie locali (dati non mostrati). Abbiamo quindi deciso di arruolare pazienti con diagnosi di acne rosacea poco responsivi alla terapia con metronidazolo ed in terapia con il medesimo composto da almeno 6 mesi. Questi pazienti erano tutti caratterizzati dalla presenza di un'evidente reazione infiammatoria locale. A 25, su 35, di questi, abbiamo quindi somministrato 1 compressa di Emospid® al giorno come terapia aggiuntiva al solo metronidazolo locale. Quest'ultimo veniva mantenuto come sola terapia negli altri 10 pazienti come controllo sperimentale.

Come è possibile osservare nella Tabella 1, la somministrazione del preparato orale riduce già a 4 settimane la componente infiammatoria e l'eritema, con risultati ancora più evidenti a 2 e 4 mesi. Anche i parametri "papule" e "pustole" ne traggono vantaggio, come se l'effetto anti-infiammatorio fosse in grado di potenziare un effetto che dovrebbe essere imputabile al solo metronidazolo. Quanto osservato nella Tabella 1 diviene ancora più evidente osservando la Tabella 2 dove vengono mostrati gli andamenti degli *score*, nei 4 parametri considerati, nei pazienti esclusivamente trattati con solo metronidazolo. In questi 10 pazienti infatti i parametri, già stabilizzati dai precedenti 6 e più mesi di terapia locale con il gel a base di metronidazolo, non sembrano evolvere ulteriormente verso una riduzione della sintomatologia che invece resta costante.

La terapia con Emospid® risultava quindi assolutamente utile al decorso dell'intera sintomatologia con particolare riferimento allo stato infiammatorio locale che appariva efficacemente contrastato.

Lo studio ha peraltro messo in luce il buon grado di tollerabilità delle preparazioni che hanno determinato l'insorgenza di scarsi eventi avversi ed un'aderenza alla terapia in linea con il protocollo. In particolare, nei 4 mesi considerati, si segnala la comparsa di secchezza del volto (2 pazienti nel gruppo metronidazolo + Emospid® e 1 paziente nel gruppo solo metronidazolo), dermatite irritativa da contatto (1 paziente in entrambi i gruppi) e la comparsa di lieve nausea auto-risolvibile nell'arco di 30 minuti (2 pazienti nel gruppo metronidazolo + Emospid®).

TABELLA 1 - EFFETTO CLINICO (MEDIA ± DEVIAZIONE STANDARD) SECONDO SCALA ANALOGICO VISIVA DOPO TRATTAMENTO CON EMOSPID® ORALE (1 CPR/DIE) SU 25 SOGGETTI CON ACNE ROSACEA GIÀ IN TERAPIA CON METRONIDAZOLO GEL (1%) DA ALMENO 6 MESI.

Parametro	t=0	t=30	t=60	t=120
Eritema	6.5±1.5	1.5±0.5°	0.9±0.5°	0.5±0.4*
Infiammazione	8.5±1.0	1.5±0.7°	0.7±0.5*	0.3±0.2*
Papule	3.5±1.0	2.8±0.9	0.5±0.3°	0.2±0.1*
Pustole	2.5±1.0	1.5±0.9	0.5±0.3°	0.2±0.2*
°p<0.05; *p<0.01				

TABELLA 2 - EFFETTO CLINICO (MEDIA ± DEVIAZIONE STANDARD) SECONDO SCALA ANALOGICO VISIVA DOPO TRATTAMENTO CON METRONIDAZOLO GEL (1%) IN 10 SOGGETTI CON ACNE ROSACEA.

Parametro	t=0	t=30	t=60	t=120
Eritema	6.8±1.8	6.5±0.8	6.0±1.0	5.5±1.3
Infiammazione	8.0±1.0	7.5±1.0	7.5±1.5	7.5±1.5
Papule	3.5±1.5	3.5±1.2	3.5±1.8	3.0±1.0
Pustole	3.0±1.5	3.5±1.5	2.8±1.2	2.5±1.0

## Conclusioni

Ad oggi, essendone sconosciuta la reale eziopatogenesi, la terapia dell'acne rosacea si avvale di preparazioni, topiche e sistemiche, caratterizzate dalla capacità di contrasto del sintomo. Nonostante la loro buona efficacia esistono pazienti poco responsivi nei quali, nel tempo, si determina un aumento della componente infiammatoria. La reattività infiammatoria cutanea è in stretta relazione con il benessere connettivale e del microcircolo. Abbiamo quindi deciso di verificare l'azione clinica di un preparato noto clinicamente per l'azione di protezione sul microcircolo ed in particolare capace di ridurre diverse manifestazioni di insufficienza venosa cronica come le teleangectasie, le vene varicose e le emorroidi (10, 11). La nostra ipotesi si è rivelata corretta ed infatti il preparato

ha validamente contrastato tutti i sintomi di acne rosacea considerati, riducendo la sintomatologia nel 50% dei pazienti già dopo 1 mese di terapia e annullandola in quasi tutti (23 pazienti su 25) dopo 4 mesi di terapia. I dati ottenuti in questa sperimentazione dimostrano quindi come l'azione sul microcircolo sia non solo in grado di ridurre l'eritema e l'infiammazione, come ipotizzato, ma anche la presenza di papule e pustole che "resistono" alla terapia locale con solo metronidazolo anche dopo 6 mesi e più di applicazioni quotidiane. Dai casi trattati e dai dati che ne risultano, è possibile quindi concludere che l'associazione di Emospid® (1 compressa/die) con metronidazolo 1% (1 applicazione locale/die) risulta essere il trattamento preferenziale nel caso di acne rosacea resistente alla terapia con solo metronidazolo e/o dove la componente infiammatoria risulti importante.

## Bibliografia

- Greaves MW. Flushing and flushing syndromes, rosacea and dermatitis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al (eds). Textbook of Dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998: 2099-112.
- Thiboutot DM. Acne rosacea. Am Fam Physician 1994;50:1691-7.
- Wilkin M. Rosacea. Pathophysiology and treatment. Arch Dermatol 1994;130:359-62.
- Thiboutot DM. Acne and rosacea. New and emerging therapies. Dermatol Clin 2000;18:63-71.
- Miyachi Y, Imamura S, N'wa Y. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. Br J Dermatol 1986;114:231-4.
- Schmadei LK, McEvoy GK. Topical metronidazole: a new therapy for rosace. Clin Pharm 1990;9:94-101.
- Veraldi S, Rizzitelli G, Caputo R. L'isotretinoina orale nella terapia di alcune malattie infiammatorie della cute. Revisione critica della letteratura ed esperienze personali. G Ital Dermatol Venereol 1997;132:390-3.
- Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? Facts and controversies. Clin Dermatol. 2010 Jan-Feb;28(1):24-30.
- Scott J, Huskisson EC. Accuracy of subjective measurements made with or without previous scores: an important source of error in serial measurement of subjective states. Ann Rheum Dis. 1979 38(6):558-559.
- Di Pierro F, Lucarelli M. A preparation of procyanidol oligomers, triterpenes and anthocyanosides in chronic venous insufficiency and haemorrhoids. Nutra Foods 2009, 8(2): 25-27.
- Di Pierro F, Spinelli G, Monsù G, Alvisi G, Bacci G, Baiocchi C, Buratta M, Martinoli A, Vitali F, Agrifoglio C, Gennaioli F, Lucarelli M. Clinical effectiveness of a highly standardized and bioavailable mixture of flavonoids and triterpenes in the management of acute haemorrhoidal crisis. Acta Biomed 2011, 82(3) 1-6.

### Per richiesta estratti:

F. Di Pierro  
Valleja Research  
Via G. Natta, 28  
29010 Pontenure (PC)  
E-mail: f.dipierro@vallejaresearch.com