

# Diterpeni pentaciclici e flavoni dimerici da *Ginkgo biloba*

*Contro l'eruzione polimorfa alla luce*

## Parole chiave

*Ginkgo biloba*  
Diterpeni pentaciclici  
Flavoni dimerici  
Eruzione  
cutanea polimorfa  
Fotosensibilità

Francesco Di Pierro<sup>1\*</sup>, Massimo Biondi<sup>2</sup>, Nicola Zerbinati<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Velleja Research, Pontenure (PC)

<sup>2</sup>Dipartimento di Dermatologia, ASL Piacenza, Piacenza

<sup>3</sup>Università di Varese, Dipartimento di Dermatologia, Varese

\*Francesco Di Pierro  
Velleja Research  
Via G. Natta 28  
Pontenure (PC)  
email f.dipierro@vellejaresearch.com

## INTRODUZIONE

L'eruzione polimorfa alla luce (PLE), vera e propria forma di eritema solare, rappresenta una patologia da fotosensibilità più frequente di quanto si pensi, considerando il numero di pazienti che richiedono un consulto medico (1). La prevalenza della PLE è inversamente correlata alla latitudine geografica: approssimativamente 20% nei paesi scandinavi, circa 10-15% nel nord degli Stati Uniti e in Gran Bretagna, 5% in Australia e 1% a Singapore. Le lesioni della PLE (2) esordiscono solitamente durante la seconda e terza decade di vita, con una frequenza da due a tre volte maggiore nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile. Anche i bambini possono esserne affetti. Questa affezione non è ristretta a un tipo di cute o a gruppi etnici, ma colpisce più frequentemente individui di carnagione chiara. La PLE è stata considerata per lungo tempo come una possibile risposta di ipersensibilità di tipo ritardato (DTH) ad un antigene endogeno, cutaneo, indotto da UV, a causa del tempo che intercorre tra l'esposizione alla luce solare e la comparsa dei segni clinici (3).

Anche se fino ad ora l'allergene responsabile non è ancora stato identificato, si pensa che l'irradiazione UV converta un potenziale precursore a livello cutaneo in un antigene che causa una reazione di tipo DTH, risultante nel quadro clinico della malattia. Le lesioni da PLE solitamente si sviluppano in maniera simmetrica e, nella maggior parte dei casi, riguardano solo alcune aree della cute esposte alla luce solare. In altri casi invece l'eritema può coinvolgere anche superfici della cute non esposte direttamente alla luce solare. I sintomi sono peggiori durante la primavera e il primo periodo dell'estate.

L'eruzione esordisce tipicamente ogni primavera o nella prima fase dell'estate, durante il periodo vacanziero con esposizione al sole, oppure dopo un'abbronzatura (4). Anche le attività svolte all'aria aperta in inverno possono indurre il rash, che può tuttavia realizzarsi anche dopo esposizione attraverso i vetri delle finestre, per penetrazione di raggi UVA che attraversano anche abiti in cotone sottili. L'eruzione si sviluppa dopo minuti od ore, o talvolta giorni, di esposizione alla luce solare e dura da uno a diversi giorni, o occasionalmente per settimane, soprattutto nei casi di esposizione continuativa. La tendenza a sviluppare questa patologia, tuttavia, spesso svanisce con il procedere dell'estate o della vacanza.

Le lesioni da PLE variano ampiamente tra pazienti, sebbene siano costituite generalmente da papule eritematose o del colore della cute, pruriginose, raggruppate, di dimensioni variabili, non infrequentemente coalescenti in placche grandi, a superficie liscia o ruvida, rassomigliando talvolta al *lupus eritematoso* cutaneo sub-acute. Vescicole, bolle e papulo-vescicole, come pure tumefazioni edematose confluenti (particolarmente sul volto) sono pure possibili, mentre raramente si sviluppano solo eritema o prurito (PLE sine *eruptione*) (5).

La diagnosi di PLE viene posta principalmente su principi clinici basati sulla morfologia tipica dell'eruzione. Tuttavia, sebbene la diagnosi sia per lo più clinica, foto-testing provocativi possono essere utili in inverno, in assenza di lesioni, per confermare la diagnosi. Il trattamento della PLE deve essere suddiviso in terapia dell'esacerbazione acuta e in terapia profilattica prima dell'esposizione alla luce solare (6). La forma lieve della malattia che colpisce molti pazienti vie-

ne controllata in maniera soddisfacente con la moderazione dell'esposizione alla luce solare nei momenti di elevata intensità UV, l'utilizzo di abiti protettivi e l'applicazione regolare di creme protettive con fattori ad elevata protezione, tra cui filtri anti-UVA. I pazienti con malattia conclamata richiedono una terapia con farmaci antistaminici e cortisonici topici, in alcuni casi sotto forma di bende umide, per diversi giorni. Attacchi più severi possono essere trattati efficacemente con una terapia sistemica di breve durata con cortisonici (per via orale o iniettiva) (7).

Soggetti gravemente affetti da tale malattia, con numerosi attacchi durante tutto il periodo estivo, possono necessitare di cicli di fototerapia o di fototerapia profilattica prima dell'esposizione alla luce solare, nelle prime fasi della primavera. Attualmente è generalmente accettato che UVA, UVB, e la terapia con PUVA esercitino una varietà di effetti immuno-modulatori sulla cute umana e che ciò sia di importanza fondamentale per l'efficacia terapeutica della fototerapia. Come riportato in letteratura, antiossidanti sistemici non riducono il grado di severità della malattia (8). L'impiego di farmaci immuno-soppressori dovrebbe infine essere ristretto solo ad alcuni casi fortemente invalidanti (9).

### Scopo dello studio

Il *Platelet activating factor* (PAF), un mediatore pro-infiammatorio con caratteristiche lipidiche dotato di numerose funzioni biologiche nel corpo umano, secondo diversi studi sembra essere responsabile di molti degli effetti infiammatori osservati nella cute animale e umana dopo esposizione a UV. Poiché le molecole PAF-antagoniste sono in grado di ridurre la dermatite UV-mediata (10), è stato deciso di testare un prodotto a base di PAF-antagonista per verificare il suo effetto anti-PLE sull'uomo.

Tra le molecole PAF-antagoniste più interessanti, la frazione terpenica derivata dalle foglie di *Ginkgo biloba* è stata analizzata a fondo grazie alle sue proprietà anti-allergiche ed anti-asmatiche riscontrate recentemente sia in modelli sperimentali che nella pratica clinica (11). Dalle stesse foglie di *Ginkgo biloba* può essere poi estratta una seconda frazione, costituita da flavoni dimerici, dotata anch'essa di proprietà anti-allergiche ed antinfiammatorie (12). In par-

ticolare, rispetto alla prima frazione menzionata (quella terpenica), presente nelle foglie e quindi negli estratti, diffusi in tutto il mondo, di *Ginkgo biloba* (titolati in ginkgoflavonglucosidi al 24% e in terpeni al 6%), la frazione dimerico-flavonica è presente nelle foglie, ma non negli estratti, dato che è un prodotto di scarto (*by-product*) del processo estrattivo finalizzato alla produzione degli estratti di *Ginkgo biloba*.

In questo studio è stata quindi valutata l'attività clinica anti-PLE ed anti eritema solare di questi due principi attivi.

## MATERIALI E METODI

### Prodotto\*

Il prodotto testato (Terpenal®) è costituito da una compressa a doppio strato contenente due principi attivi:

- 1 una miscela altamente purificata e standardizzata di diterpeni pentaciclici (70%), ossia Ginkgolide A, Ginkgolide B, Ginkgolide C, Ginkgolide J e Ginkgolide M, e bilobalide (30%);
- 2 una miscela altamente purificata, standardizzata e titolata (40%) in flavoni dimerici noti come amento-flavone, bilobetina, sequoiaflavone, ginkgetina, isoginkgetina e sciadopitina.

Entrambi i prodotti sono ottenuti dal processo di estrazione dalle foglie di *Ginkgo biloba*. Va sottolineato che nei comuni estratti di foglie di *Ginkgo biloba* soltanto la prima frazione (quella terpenica) è presente (prodotto commercializzato in quasi tutto il mondo come farmaco per i disordini circolatori centrali o periferici).

Entrambe le frazioni sono complessate con distearoilfosfatidilcolina, derivata dalla soia (*Glycine max*), per aumentare la loro biodisponibilità orale (13). I complessi sono chiamati fitosomi. I due principi attivi sono stati nominati rispettivamente, Frazione Terpenica Fitosoma (FTF) e Frazione Dimerica Fitosoma (FDF).

In particolare, il primo strato della compressa contiene 10 mg di FTF e 20 mg di FDF; il secondo 20 mg di FTF e 40 mg di FDF. Il primo strato è a rilascio normale (non controllato), il secondo è invece a cessione programmata e il rilascio degli attivi avviene entro otto ore dall'assunzione per via orale. Sia FTF che FDF sono ingredienti sviluppati e prodotti da Indena, Milano.

Il placebo impiegato nello studio era sovrapponibile a Terpenal® per aspetto, dimensioni, rilascio, colore, gusto e odore, senza contenere però alcun principio attivo. Entrambi i prodotti, Terpenal® e placebo, sono stati preparati da SIIT, Trezzano S/N, Milano.

### Pazienti

Nello studio sono stati arruolati 80 pazienti (60 donne di età compresa tra 16 e 67 anni; 20 maschi di età compresa tra 24 e 52 anni; età media globale  $38 \pm 12$  anni). L'arruolamento si è svolto presso il Dipartimento di Dermatologia dell'Università di Varese, Italia. I pazienti con diagnosi di PLE da almeno 3 anni, dopo visita clinica dermatologica, sono stati inclusi nello studio sulla base dei seguenti criteri:

- 1 eruzione cutanea pruriginosa chiaramente aggravata dall'esposizione alla luce solare;
- 2 eruzione per lo più confinata alle aree esposte alla luce solare;
- 3 morfologia monomorfica/uniforme della(e) lesione(i) in ciascun paziente;
- 4 storia di miglioramento nel tempo con protezione/schermatura solare insieme a farmaci cortisonici ed antistaminici negli episodi in fase iniziale e/o gravi;
- 5 biopsia cutanea compatibile con PLE.

Sono stati esclusi i pazienti con infezione attiva, eczema oppure con storia di qualsiasi altra dermatosi aggravata dalla luce, o portatori di qualsiasi altra causa nota capace di modificare i parametri tipici dello stress ossidativo, come diabete, ipertensione, ecc. o in terapia con farmaci noti per causare eruzioni cutanee, per esempio tetracicline e/o chinoloni. Non sono state reclutate le pazienti in gravidanza o in allattamento e le donne con amenorrea e/o in terapia concomitante con ormoni sessuali, eccezione fatta per i contraccettivi orali.

Inizialmente, 85 pazienti selezionati sono stati inclusi nello studio. Cinque di questi sono stati poi successivamente esclusi in base alla verifica dei criteri di esclusione. Nessuna delle 60 donne arruolate era in gravidanza durante lo studio. Tutti i pazienti arruolati hanno firmato il consenso informato.

\*Terpenal®, prodotto da SIIT, Trezzano S/N, Milano e commercializzato da PharmExtracta, Pontenure, Piacenza

### Disegno sperimentale (singolo cieco, open)

Tutti gli 80 pazienti arruolati hanno sospeso il loro trattamento usuale con farmaci anti-istaminici e cortisonici entro il giorno 30 Marzo 2008. Dopo tale data tutti i soggetti arruolati hanno applicato sulle parti esposte alla luce una crema solare, ogni tre ore di esposizione alla luce solare, con SPF (fattore protezione solare) 20, alla dose di 2 mg/cm<sup>2</sup>. I pazienti, randomizzati in 2 gruppi (Terpenal® e placebo; 40/gruppo, 30 di sesso femminile e 10 di sesso maschile), con età 39±13 e 37±12 rispettivamente, dal giorno 1 Aprile 2008 hanno iniziato ad assumere i prodotti (2 compresse al giorno, una ogni 12 ore, lontano dai pasti).

Il trattamento è durato fino al giorno 30 Settembre 2008, data in cui è terminata la *trial*, per un totale di sei mesi. I pazienti sono stati seguiti per un mese dopo il completamento del trattamento. Per tutta la durata dello studio, non è stata permessa l'assunzione concomitante di nessun altro medicinale che potesse incidere sulla com-

parsa o sulla manifestazione di PLE. Veniva infine raccomandato ai pazienti di evitare il più possibile eccessive esposizioni alla luce solare.

Tutti i pazienti hanno aderito strettamente al protocollo di somministrazione. La comparsa di sintomi attribuibili alla PLE (prurito, papule eritematose, placche a superficie liscia o ruvida, vescicole, bolle, papulo-vescicole, tumefazioni edematose del volto, eritema cutaneo e coinvolgimento della cute coperta) è stata valutata ad intervalli prestabiliti (all'inizio e dopo ogni quattro settimane). La gravità è stata valutata utilizzando una scala analogico-visiva, in accordo con il modello di Scott-Huskisson, con un range da 0 (= nessun sintomo o danno) a 10 (= sintomo o danno insopportabile) in termini di *score* clinico attribuibile. Ciascun paziente è stato valutato in termini di comparsa di eventi avversi, tollerabilità del preparato, *compliance* e sicurezza. Gli eventi avversi e i sintomi riportati dai pazienti sono stati registrati in schede specifiche.

L'incidenza, la gravità e la relazione causale degli eventi avversi con i farmaci in studio sono state riportate in tali schede. Al fine di valutare l'omogeneità dei gruppi, l'incidenza di PLE (osservata versus attesa), l'efficacia dei trattamenti e la

comparsa di effetti collaterali, è stato utilizzato il test del t di Student, ed è stata considerata statisticamente significativa una risposta al trattamento con  $p < 0.05$ .

## RISULTATI

La comparsa della PLE nei pazienti è stata valutata all'inizio dello studio e ogni quattro settimane fino al termine dello studio stesso, in accordo con il protocollo previsto. All'inizio del trattamento i due gruppi non hanno presentato differenze statisticamente significative in termini di distribuzione per sesso ed età.

In accordo con i dati raccolti, poiché ciascun paziente aveva presentato non meno di sei episodi in media di PLE negli ultimi tre anni, calcolati da Aprile a Settembre, almeno 240 manifestazioni di PLE per gruppo erano attese tra i pazienti arruolati (**Fig 1**).

Nel gruppo trattato con diterpeni e flavoni sono stati osservati 18 episodi di PLE ( $p < 0.01$  versus quelli attesi). Questi episodi erano relativi a soli due soggetti (entrambi di sesso femminile), mentre 38/40 pazienti erano liberi da manifestazioni di PLE. Nel gruppo placebo sono stati osservati 218 episodi di PLE (differenza non statisticamente significativa versus i casi attesi). Nessun paziente del gruppo placebo era li-

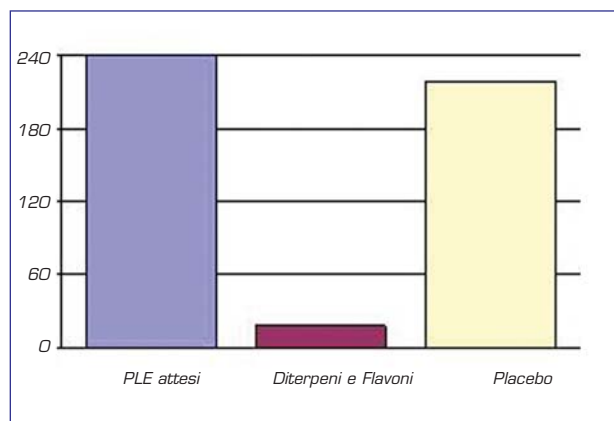


Figura 1 Numero di casi attesi di PLE, sulla base dei dati degli ultimi 3 anni, e casi osservati durante il periodo di studio

Tabella 1 Incidenza dei sintomi di PLE per gruppo

	Diterpeni e Flavoni	Placebo
Soggetti con sintomi/totale dei soggetti	2/40	40/40
Episodi di PLE (Media)	0.45	5.45

Tabella 2 Sintomi di PLE (M±SD)\* rilevati nei soggetti trattati con Diterpeni e Flavoni sino a 24 settimane (s)

Sintomi	0s	4s	8s	12s	16s	20s	24s
Prurito	3.5 ± 0.4	0.4 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.4	0.1 ± 0.1	0
Papule	2.5 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0	0
Placche	1.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0	0	0
Vescicole	2.0 ± 0.5	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0	0
Bolle	1.5 ± 0.3	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0	0
Papulo-vescicole	0.5 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.2	0	0
Edema del volto	1.0 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0	0	0	0	0
Eritema cutaneo	0.5 ± 0.5	0.1 ± 0.1	0	0	0	0	0
Coinvolgimento della cute coperta	1.5 ± 0.5	0	0	0	0	0	0

n=40 \* Valori misurati in accordo alla scala visiva analogica di Scott-Huskisson, con un range da 0 a 10

Tabella 3 Sintomi PLE (M±SD)\* rilevati nel gruppo placebo sino a 24 settimane (s)

Sintomi	0s	4s	8s	12s	16s	20s	24s
Prurito	3.5 ± 0.4	3.5 ± 1.5	4.5 ± 1.6	4.2 ± 1.2	3.5 ± 0.4	2.1±0.1	1.5±0.8
Papule	2.5 ± 0.2	2.5 ± 1.5	2.5 ± 1.2	2.4 ± 1.2	2.1 ± 0.7	1.5±0.6	1.0±0.4
Placche	1.5 ± 0.1	1.5 ± 1.0	1.8 ± 0.8	2.2 ± 1.2	1.8 ± 0.8	1.0±0.5	0.5±0.5
Vescicole	2.0 ± 0.5	2.5 ± 0.8	2.4 ± 0.8	2.2 ± 0.9	1.2 ± 0.5	1.0±0.4	0.8±0.4
Bolle	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.8	1.5 ± 0.8	2.6 ± 1.2	2.1 ± 0.9	2.0±1.0	2.0±0.8
Papulo-vescicole	0.5 ± 0.2	1.0 ± 1.0	1.2 ± 1.0	1.6 ± 0.8	1.2 ± 0.5	1.0±0.4	1.2±0.6
Edema del volto	1.0 ± 0.5	1.5 ± 0.6	1.2 ± 1.0	1.5 ± 0.8	1.2 ± 0.4	0.8±0.4	1.0±0.4
Eritema cutaneo	0.5 ± 0.5	1.0 ± 0.5	1.0 ± 1.0	1.7 ± 0.9	1.4 ± 0.8	0.8±0.6	1.2±0.8
Coinvolgimento della cute coperta	1.5 ± 0.5	1.0 ± 0.5	2.2 ± 1.0	1.9 ± 0.8	1.2 ± 0.6	1.8±0.8	2.0±0.6

n=40 \* Valori misurati in accordo alla scala visiva analogica di Scott-Huskisson, con un range da 0 a 10

bero da PLE e le manifestazioni da PLE hanno riguardato 40 pazienti su 40 (Tab 1). Pertanto, nel gruppo trattato i due soggetti con manifestazioni di PLE hanno avuto rispettivamente 8 e 10 episodi di PLE: ciascun paziente del gruppo placebo ha avuto invece un valore medio di episodi di PLE sovrapponibili agli ultimi tre anni (5.45 versus 6).

Nella Tabella 2 (0s) viene riportato il valore iniziale per quanto riguarda tutti i parametri clinici misurati all'inizio dello studio, quando tutti (n=80) i pazienti avevano sospeso il possibile trattamento con farmaci antistaminici e con cortisonici topici. Nel gruppo trattato con diterpeni e flavoni ciascun singolo sintomo di PLE registrato all'inizio, comunque evidente nonostante la terapia con creme solari, cortisonici ed antistaminici, veniva ridotto già dopo le prime quattro settimane di trattamento con risultati statisticamente significativi verso i valori iniziali (t=0; p<0.01), fino al termine dello studio. Lo score medio osservato nei vari parametri considerati è dovuto a due soggetti che non hanno risposto alla terapia (*non responders*).

Si può quindi dire che la crema solare insieme a diterpeni e flavoni sono efficaci nel contrastare i sintomi della PLE.

Come evidenziato in Tabella 3, nel gruppo placebo lo score visualizzato al t=0 non è stato ridotto dal trattamento ed è rimasto invariato, se non peggiorato, fino alla fine dello studio. Nessun paziente ha riportato gravi eventi avversi durante il periodo di studio. Vi sono stati casi, molto limitati e di modesta entità, ascrivibili a pirosi gastrica, disordini intestinali e cefalea. La loro incidenza era comunque non correlata al tratta-

mento e i casi sono stati osservati in ugual misura in entrambi i gruppi.

Per quanto riguarda la tollerabilità e la compliance sono state riferite entrambe molto buone da parte di tutti i pazienti. Tutti i pazienti di entrambi i gruppi che riferivano alcuni problemi (sonnolenza mattutina) con la solita terapia anti-istaminica, non hanno invece lamentato problemi simili.

## CONCLUSIONI

Questo studio dimostra che un prodotto costituito da frazioni purificate di *Ginkgo biloba* i cui due principi attivi (terpeni e flavoni dimerici) sono in forma fitosomiale, e quindi ad elevata biodisponibilità, somministrato per via orale, previene i sintomi da PLE, sostituendo perfettamente l'utilizzo di cortisonici ed antistaminici. Da un punto di vista farmacologico, i due principi attivi derivati da *Ginkgo biloba*, FTF e FDF sono dotati rispettivamente di attività PAF-antagonista ed antinfiammatoria/antiallergica. Il FDF non può comunque essere considerato un vero e proprio antistaminico. Infatti, i flavoni dimerici non inibiscono/antagonizzano il recettore per l'istamina, ma invece, riducono i processi di degranolazione di mast-cell, basofili ed eosinofili, limitando la loro capacità di rilasciare sostanze pro-infiammatorie. Il PAF, rilasciato da diversi tipi cellulari, tra cui le cellule endoteliali, i polimorfonucleati, gli epitelii gastrointestinali e i macrofagi, è un potente mediatore pro-infiammatorio. Il PAF media inoltre altri processi, tra cui la cicatrizzazione delle ferite, l'angiogenesi, l'apoptosi, la riproduzione e ha un ruolo regolatore nel si-

stema immunitario. Nel processo infiammatorio, la funzione primaria del PAF è di attivare il sistema delle interleuchine a livello delle cellule endoteliali. In considerazione del ruolo ricoperto da istamina, citochine e PAF nell'infiammazione e nell'immuno-regolazione e nello sviluppo della PLE, è stato testato un prodotto, normalmente utilizzato nella prevenzione e nella terapia dei fenomeni allergici ed asmatici, nel trattamento dei sintomi della PLE ottenendo risultati rilevanti dal punto di vista della significatività statistica.

I dati clinici ottenuti in pazienti affetti da PLE, hanno dimostrato un chiaro effetto nel prevenire i sintomi di PLE e di eritema. I risultati dimostrano che il PAF, oltre all'istamina e alle citochine, potrebbe quindi essere coinvolto nella patogenesi della PLE e che il trattamento con diterpeni e flavoni, insieme a crema solare con SPF 20, può essere considerato utile per combattere i sintomi da PLE. I dati ottenuti indicano inoltre, che anche i PAF-antagonisti orali da soli possono essere considerati dei nuovi candidati nella prevenzione e nel trattamento dei sintomi della PLE e, più genericamente, nelle varie forme di eritema solare dove, con ogni probabilità, un coinvolgimento del PAF è ipotizzabile.

Ulteriori studi su un maggior numero di pazienti saranno necessari per confermare quanto fino a ora osservato e per stabilire quanto lungo potrebbe essere un eventuale periodo di wash-out, in cui si applicano solo creme solari o, diversamente, se e per quanto tempo la crema solare possa essere ridotta durante il trattamento con i principi attivi utilizzati in questo studio o con principi simili.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Morison WL, Stern RS (1982)**  
Polymorphous light eruption: a common reaction uncommonly recognized  
*Acta Derm Venereol (Stockholm)* **62** 237-240
- 2 Jansen CT (1979)**  
The natural history of polymorphous light eruptions  
*Arch Dermatol* **115** 165-169
- 3 Epstein S (1942)**  
Studies in abnormal human sensitivity to light. IV. Photoallergic concept of *prurigo aestivalis*  
*J Invest Dermatol* **5** 289-298
- 4 Rivers JK, Norris PG, Murphy GM, Chu AC, Midgley G, Morris J (1989)**  
UVA sunbeds: tanning, photoprotection, acute adverse effects and immunological changes  
*Br J Dermatol* **120** 767-777
- 5 Dover JS, Hawk JLM (1988)**  
Polymorphous light eruption sine eruption  
*Br Dermatol* **118** 73-76
- 6 Ling TC, Gibbs NK, Rhodes LE (2003)**  
Treatment of polymorphic light eruption  
*Photodermatol Photoimmunol Photomed* **19** 217-227
- 7 Patel DC, Bellaney GJ, Seed PT, McGregor JM et al (2000)**  
Efficacy of short-course oral prednisolone in polymorphic light eruption: a randomized controlled trial  
*Br J Dermatol* **143** 828-831
- 8 Eberlein-Konig B, Fesq H, Abeck D, Przybilla B, Placzek M, Ring J (2000)**  
Systemic vitamin C and vitamin E do not prevent photoprovocation test reactions in polymorphous light eruption  
*Photodermatol Photoimmunol Photomed* **16**(2) 50-52
- 9 Shipley DR, Hewitt JB (2001)**  
Polymorphic light eruption treated with cyclosporine  
*Br J Dermatol* **144** 446-447
- 10 Balts E, Trach V, Dobozy A, Kemény L (2003)**  
Platelet-activating factor antagonist WEB 2086 inhibits ultraviolet-B radiation-induced dermatitis in the human skin  
*Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* **16** 259-262
- 11 Meade CJ, Heuer H (1991)**  
PAF antagonism as an approach to the treatment of airway hyperreactivity  
*Am Rev Respir Dis* **143**(3 Pt 2) S79-S82
- 12 Lim H, Son KH, Chang HW, Kang SS, Kim HP (2006)**  
Effects of anti-inflammatory biflavonoid, ginkgetin, on chronic skin inflammation  
*Biol Pharm Bull* **29** 1046-1049
- 13 Kidd P, Head KA (2005)**  
Review of the bioavailability and clinical efficacy of milk thistle phytosome: a silybin-phosphatidylcholine complex (Siliphos)  
*Altern Med Rev* **10** 193-203