

## CASO CLINICO - CASE REPORT

# Un prodotto innovativo derivato da *Ginkgo biloba* efficace contro i sintomi clinici dell'eruzione polimorfa alla luce

## A *Ginkgo biloba*-derived innovative product effective against clinical symptoms of polymorphous light eruption

F. DI PIERRO<sup>1</sup>, G. RAPACIOLI<sup>1</sup>, M. SPERONI<sup>1</sup>, A. CALLEGARI<sup>1</sup>, M. BIONDI<sup>2</sup>, N. ZERBINATI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Velleja Research, Pontenure, Piacenza

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

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

### Riassunto - Abstract

L'eruzione polimorfa alla luce (PLE) rappresenta la fotodermatosi più comune, con una prevalenza del 10-20% nell'Europa Occidentale e negli Stati Uniti. Sebbene non sia pericolosa per la vita, questa patologia può compromettere gravemente la qualità di vita, in particolare durante le attività di svago e in chi lavora all'aria aperta. La PLE è una forma di fotodermatosi idiopatica, scatenata dall'esposizione alle radiazioni UV, la cui etiopatogenesi è presumibilmente immunologica. La PLE è caratterizzata clinicamente dall'insorgenza di papule, vescicole o placche eritematose, prive di evoluzione cicatriziale, pruriginose, localizzate soprattutto alle aree cutanee esposte alla luce solare. Obiettivo di questo studio era verificare, contro placebo, l'azione anti-PLE di un prodotto innovativo, con azione per lo più PAF-antagonista, derivato da *Ginkgo biloba* e somministrato per via orale per tutta la durata dello studio in sostituzione della comune terapia basata su farmaci anti-istaminici per via orale e corticosteroidi topici. Nel periodo di tempo compreso tra il 1 aprile e il 30 settembre 2008, 80 soggetti (60 di sesso femminile e 20 di sesso maschile) con diagnosi nota, nei precedenti tre anni, di PLE e curati con creme solari protettive (SPF 20) insieme a farmaci anti-istaminici e corticosteroidi, sono stati arruolati nello studio e trattati con la loro usuale crema solare insieme a un prodotto innovativo derivato da *Ginkgo biloba* (n=40) o con un placebo dal primo indistinguibile (n=40), due volte al giorno per la durata dello studio. Rispetto al gruppo placebo, i soggetti trattati con l'usuale crema solare insieme al prodotto innovativo derivato da *Ginkgo biloba* hanno mostrato una chiara riduzione dei sintomi riferibili a PLE per tutta la durata dello studio, nonostante non siano stati impiegati farmaci anti-istaminici o corticosteroidi topici o per via orale. Il totale di episodi di PLE sono stati, su 240 attesi, 18 nel gruppo trattato e 218 nel gruppo placebo. La compliance e la tollerabilità sono state ottime, senza effetti collaterali rilevanti in entrambi i gruppi. I dati ottenuti indicano come il prodotto innovativo derivato da *Ginkgo biloba* giochi un ruolo primario nell'etiopatogenesi della PLE e la possibilità offerta dall'impiego dei PAF-antagonisti nel trattamento della PLE.

PAROLE CHIAVE: eritema - fitoterapia - disordini di fotosensibilità.

Polymorphous light eruption (PLE) is the most common idiopathic photodermatosis, with a prevalence of as high as 10-20% in Western Europe and in the USA. Although not life-threatening, it can severely impair patients' quality of life; its etiopathogenesis, triggered by UV radiation exposure, is presumably immunological. PLE is characterized clinically by the occurrence of non-scarring, pruritic, erythematous papules, vesicles or plaques mainly on sun-exposed skin areas. The aim of this study was to verify the anti-PLE action of an innovative, mainly PAF-antagonist, *Ginkgo biloba*-derived product administered orally to substitute the common therapy based on oral anti-histamine drugs and topical corticosteroids. Between April 1 and September 30 2008, 80 subjects (60 females and 20 males) diagnosed, in the previous three years of PLE and usually treated with protective sunscreens (SPF 20) along with anti-histamine drugs and corticosteroids, have been enrolled and treated with their usual sunscreen along with a innovative *Ginkgo biloba*-derived product (n=40) or with a undistinguishable placebo (n=40) twice a day for the whole length of the study. Differently from placebo, subjects treated with the usual sunscreen along with the a innovative *Ginkgo biloba*-derived product have shown a clear reduction of PLE symptoms, nevertheless neither anti-histamine drugs nor topical or oral corticosteroids have been used. Total PLE episodes were, out of 240 expected, 18 in the treated group and 218 in the

placebo one. Compliance and tolerability were very good and no relevant side effects occurred in both groups. Obtained data suggest a primary role played by the innovative *Ginkgo biloba*-derived product in ethiopathogenesis of PLE and the possible chance offered by the use of the PAF-antagonists in treating PLE.

KEY WORDS: erythema, pathology - phytotherapy - photosensitivity disorders.

L'eruzione polimorfa alla luce (PLE) rappresenta una patologia da fotosensibilità più frequente di quanto si pensi, considerando il numero di pazienti che richiedono un consulto medico<sup>1</sup>. 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<sup>2</sup> 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) a 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<sup>3</sup>. 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 causi una reazione 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. 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<sup>4</sup>. 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 subacuto. 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*)<sup>5</sup>.

La diagnosi di PLE viene posta principalmente su principi

*Polymorphous light eruption (PLE) is a more common photosensitive disease than one would assume considering the number of patients who seek medical advice.<sup>1</sup> PLE prevalence is inversely related to geographic latitude: approximately 20% in Scandinavian countries, about 10-15% in the northern USA and Great Britain, 5% in Australia and 1% Singapore. PLE signs<sup>2</sup> usually starts during the second and third decades of life and affects females two to three times more often than males. Also children can be affected. PLE is not restricted to skin type or ethnical groups, but affects more commonly fair-skinned individuals. PLE has been considered for long as a possible delayed-type hypersensitivity (DTH) response to an endogenous, cutaneous UV-induced antigen, because of the time delay between sun exposure and PLE sign appearance.<sup>3</sup> Even if so far the responsible allergen has not been yet identified, UV irradiation may convert a potential precursor in the skin to an antigen that causes a DTH reaction, resulting in the clinical appearance of the disease. PLE lesions generally develop symmetrically and most of times affect only some sun-exposed areas of the skin. Symptoms are reported to be worse in spring and early summer. The eruption typically begins each spring or early summer, on sunny vacations, or after recreational tanning use.<sup>4</sup> Also outdoor activities in winter may induce the rash, and it may also occur by exposure through window glasses and through light cotton clothing. The eruption develops after minutes to hours or sometimes days of sun exposure and lasts for one to several days or occasionally weeks, particularly with continuing exposure. The tendency to develop the condition, however, often fades or ceases as summer or the vacation proceeds. PLE lesions vary widely between patients, but are generally pruritic, grouped, erythematous or skin-coloured papules of varying size not infrequently coalescing into large, smooth or rough-surfaced plaques, sometimes resembling subacute cutaneous lupus erythematosus. Vesicles, bullae, and papulovesicles as well as confluent edematous swelling (particularly of the face) are also possible, while rarely erythema or pruritus alone (PLE *sine eruptione*) may occur.<sup>5</sup>*

*The diagnosis of PLE is principally made on clinical grounds based on the typical morphology of the eruption. Although the diagnosis is mainly clinical, provocative phototesting may be valuable in winter if no lesions are present, to confirm the diagnosis. PLE treatment has to be subdivided into therapy for the acute exacerbation and the prophylactic therapy before expected sun exposure.<sup>6</sup> The mild disease of many patients is satisfac-*

clinici basati sulla morfologia tipica dell'eruzione. Tuttavia, sebbene la diagnosi sia per lo più clinica, fototesting 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 <sup>6</sup>. La forma lieve della malattia che colpisce molti pazienti viene 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 antiistaminici e corticosteroidi 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 corticosteroidi (per via orale o iniettiva) <sup>7</sup>.

Soggetti gravemente affetti da tale malattia, con numerosi attacchi durante tutto il periodo estivo, possono necessitare di cicli di fototerapia o di fotochemioterapia profilattica prima dell'esposizione alla luce solare, nelle prime fasi della primavera. Pertanto, 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. L'impiego di farmaci immuno-soppressori dovrebbe essere ristretto ad alcuni casi fortemente invalidanti <sup>8</sup>.

Il *platelet activating factor* (PAF), un mediatore proinfiammatorio "lipid-like" 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 l'impiego di molecole PAF-antagoniste è stato descritto ridurre la dermatite UV-mediata <sup>9</sup>, abbiamo 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 recentemente a causa delle sue proprietà di contrastare allergie, l'asma e le relative patologie, sia in modelli sperimentali che nella pratica clinica <sup>10</sup>. Dalle stesse foglie di *Ginkgo biloba* può essere estratta un'altra frazione attiva, costituita da flavonoidi dimerici, dotati di proprietà anti-allergiche e anti-infiammatorie <sup>11, 12</sup>. In particolare, rispetto alla prima frazione menzionata (quella terpenica), che è presente sia nelle foglie che nei comuni estratti diffusi in tutto il mondo di *Ginkgo biloba* (titolati infatti in ginkgo-flavon-glucoside, 24%, e terpeni, 6%), la frazione dimerica è presente solo nelle foglie, essendo un prodotto secondario del processo che conduce alla produzione degli estratti di *Ginkgo biloba* diffusi in tutto il mondo.

In questo studio, gli autori hanno valutato pertanto l'attività clinica anti-PLE di questi due principi attivi, essendo entrambi presenti nello stesso prodotto (Terpenal<sup>®</sup>, PharmExtracta, Pontenure, Piacenza, Italia).

torily controlled by the moderation of sun exposure at times of high UV intensity, use of protective clothing, and the regular application of sunscreens with high-protection factors including UVA filters. Patients with fully developed disease require anti-histamine drugs and topical corticosteroids, in some cases in the form of wet dressings, for several days. More severe attacks may be treated effectively with a short course of systemic (oral or injection) corticosteroids.<sup>7</sup>

Severely affected subjects suffering frequent attacks of their disease throughout the summer may require courses of prophylactic phototherapy or photo-chemotherapy before the expected sun exposure in the early spring. It is, therefore, now generally accepted that UVA, UVB, and PUVA therapy exert a variety of immunomodulatory effects on human skin and that this is of critical importance for the therapeutic efficacy of phototherapy. As reported systemic antioxidants did not reduce the severity of the disease. The use of immune-suppressants should certainly be restricted to some rare severe disabling cases.<sup>8</sup>

Platelet activating factor (PAF), a proinflammatory lipid-like mediator endowed with many biological function in human body, has been reported to be responsible of many of the inflammatory effects observed on animal and human skin after UV exposure. Since the use of PAF-antagonist molecules have been described to reduce skin dermatitis UV-mediated,<sup>9</sup> we have decided to test a PAF-antagonist-based product to verify its anti-PLE effect on humans.

Among the most interesting PAF-antagonist molecules, the terpene fraction from *Ginkgo biloba* leaves, recently has been deeply investigated due to their ability to counteract allergy, asthma and related pathology both in experimental model and in clinical.<sup>10</sup> From the same *Ginkgo biloba* leaves another active fraction can be extracted, constituted by dimeric flavonoids, endowed with anti-allergic and anti-inflammatory properties.<sup>11, 12</sup> Noteworthy, differently from the first fraction mentioned (the terpene one), presents both in the leaves and in the common worldwide diffused *Ginkgo biloba* extracts (in fact titred in *Ginkgo-flavon-glucoside*, 24%, and terpenes, 6%), the dimeric fraction is only present into the leaves being a by-product of the process leading to the manufacturing of the worldwide diffused *Ginkgo biloba* extract.

In this study we have, therefore, verified the anti-PLE clinical activity of both these 2 actives, being both present in the same product (Terpenal<sup>®</sup>, PharmExtracta, Pontenure, Piacenza, Italy).

## Materials and methods

### Product

The tested product (Terpenal<sup>®</sup>) is a dual-layer tablet containing two actives: 1) a highly purified and standardized mixture of pentacyclic diterpenes, namely Ginkgolide A, Ginkgolide B; Ginkgolide C; Ginkgolide J and Ginkgolide M (70%), and

## 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, ossia Ginkgolide A, Ginkgolide B, Ginkgolide C, Ginkgolide J e Ginkgolide M (70%) e bilobalide (30%); 2) una miscela altamente purificata e standardizzata di flavonoidi dimerici, ossia amentoflavone, bilobetina, sequoiaflavone, ginkgetina, isoginkgetina e sciadopitina (40%). Entrambi i prodotti sono ottenuti dal processo di estrazione dalle foglie di *Ginkgo biloba*. Comunque, soltanto la prima frazione (quella terpenica) è comunemente presente nell'estratto standard di *Ginkgo biloba* (prodotto medicinale commercializzato in quasi tutto il mondo come farmaco per i disturbi circolatori centrali o periferici).

Entrambe le frazioni sono complessate con distearoilfosfatidilcolina, derivata dalla soia (*Glycine max*), per aumentare la loro biodisponibilità orale<sup>13</sup>. I complessi sono chiamati fitosomi e sono stati sviluppati originariamente per un utilizzo topico<sup>43</sup>. Rispettivamente, i due principi attivi sono stati quindi nominati *terpene fraction phytosome* (TFP) e *dimeric fraction phytosome* (DFP). Precisamente, il primo strato della compressa contiene 10 mg di TFP e 20 mg di DFP; il secondo 20 mg di TFP e 40 mg di DFP. Il primo è un normale strato rilasciante, il secondo è la sede dove i principi attivi vengono rilasciati progressivamente entro otto ore dall'assunzione per via orale. Sia TFP che DFP sono prodotti sviluppati e prodotti da Indena, Milano, Italia.

Il placebo impiegato nello studio era sovrapponibile a Terpenal® per aspetto, dimensioni, strati, colori, gusto e odori, senza contenere però i principi attivi.

Entrambi i prodotti, Terpenal® e placebo, sono stati prodotti in SIIT, Trezzano S/N, Milano, Italia.

### 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) nel Dipartimento di Dermatologia dell'Università di Varese, Italia. I pazienti, affetti da PLE almeno da 3 anni, dopo visita clinica dermatologica sulla base dei seguenti criteri, sono stati inclusi nello studio: 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 tipo cortisone e antistaminici negli episodi in fase iniziale e/o gravi; e 5) biopsia cutanea compatibile con PLE.

I pazienti con infezione attiva, eczema oppure con storia di qualsiasi altra dermatosi aggravata dalla luce, o portatori di qualsiasi altra causa nota o di modificatori dei parametri dello stress ossidativo, tipo il diabete, l'ipertensione, ecc. o in terapia

bilobalide (30%); 2) a highly purified and standardized mixture of dimeric flavonoids, namely amentoflavone, bilobetin, sequoiaflavone, ginkgetin, isoginkgetin and sciadopitysin (40%). Both the two products are obtained by extraction process from *Ginkgo biloba* leaves. Anyway, only the first fraction (the terpene one) is commonly present in the standard *Ginkgo biloba* extract (medicinal product commercialized in almost all over the world as a drug for central or peripheral circulatory disorders).

Both the two fractions are complexed with distearoilphosphatidylcholine from soy (*Glycine max*) to enhance their oral bioavailability.<sup>13</sup> The complexes are named Phytosomes and were originally developed for a topical purpose. Respectively, the two actives are then named terpene fraction phytosome (TFP) and dimeric fraction phytosome (DFP). Precisely, the first layer of the tablet contains 10 mg of TFP and 20 mg of DFP; the second one 20 mg of TFP and 40 mg of DFP. The first is a normal releasing layer, the second one a sustained form where the actives are released progressively within 8 hours from swallowing. Both TFP and DFP are products developed and manufactured by Indena, Milan, Italy.

The placebo used in the study matched with Terpenal® for appearance, size, layers colours, taste, and smell but only not-active ingredients were contained into.

Both the products, Terpenal® and placebo, have been manufactured in SIIT, Trezzano S/N, Milan, Italy.

### Patients

The study has enrolled 80 patients (60 females of age from 16 to 67, 20 males from 24 to 52; global mean  $38 \pm 12$ ) attending the Department of Dermatology of the University of Varese, Italy. Patients, clinically diagnosed to have PLE since at least three years by a clinical dermatologist on the basis of the following criteria, were included in the study: 1) recurrent itching eruption clearly aggravated by sun exposure; 2) eruption predominantly confined to sun exposed area; 3) monomorphic/uniform type of lesion(s) in each patient; 4) history of relief over time following sun protection/sun screening along with cortisone-like and anti-histamine drugs in earlier and/or severe episodes; and 5) skin biopsy consistent with PLE.

Patients with active infection, eczema or history of any other photo aggravated dermatoses, or with any other known cause or modifier of oxidative stress parameters like diabetes, hypertension, etc. or on drugs known to cause photodermatitis, eruptions/oxidative stress e.g., tetracycline, quinolones, were excluded. Patients who were pregnant or lactating and females with amenorrhea and/or with concomitant use of sex hormones, except oral contraceptives for which the doses were kept unchanged, were not recruited in this study. Initially, 85 patients selected consecutively were included in the study and some ( $n=5$ ) were excluded on account of exclusion criteria. None of the 60 enrolled women has got pregnant during the

con farmaci noti per causare eruzioni/stress ossidativo fotodermatitico, per esempio tetracicline, chinoloni, sono stati esclusi. Le pazienti in gravidanza o in allattamento e le donne con amenorrea e/o in terapia concomitante con ormoni sessuali, eccezion fatta per i contraccettivi orali per cui le dosi sono state mantenute immutate, non sono state reclutate in questo studio. Inizialmente, 85 pazienti selezionati consecutivamente sono stati inclusi nello studio, mentre alcuni (n=5) sono stati successivamente esclusi a causa della presenza di criteri di esclusione. Nessuna delle 60 donne arruolate era in gravidanza durante lo studio. Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato per il trattamento proposto.

### Studio

Tutti gli 80 pazienti arruolati hanno sospeso il loro trattamento usuale con farmaci anti-istaminici e corticosteroidi il giorno 30 marzo 2008. Essi hanno applicato soltanto una crema solare, ogni tre ore di esposizione alla luce solare, con un fattore protettivo "20" in accordo con la scala COLIPA (European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association). Tutti i pazienti divisi in due gruppi (Terpenal® e placebo) sovrapponibili per numero (n=40/gruppo), sesso (30 di sesso femminile, 10 di sesso maschile in ciascun gruppo) ed età (39±13 e 37±12, rispettivamente), dal giorno 1 aprile hanno iniziato ad assumere i prodotti (2 compresse al giorno, una ogni 12 ore, lontano dai pasti). Lo studio era "single blinded". Il trattamento è durato fino al giorno 30 settembre, data in cui è terminato il trial. I pazienti sono stati seguiti per un mese dopo il completamento della terapia. Per tutta la durata dello studio, non è stata permessa l'assunzione concomitante di nessun'altra medicina che potesse incidere sulla comparsa della PLE. Inoltre, è stato raccomandato ai pazienti di evitare il più possibile un'eccessiva esposizione alla luce solare.

L'efficacia è stata valutata in quei pazienti che 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 analogica visiva, in accordo con il modello di Scott-Huskisson, con un range da 0 a 10 in termini di score.

Ciascun paziente è stato valutato in termini di eventi avversi, tolleranza, 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 in termini di sesso ed età, l'incidenza della PLE (osservata versus attesa), l'efficacia dei trattamenti e l'incidenza degli effetti collaterali, è stato utilizzato lo Student t test ed è stata considerata statisticamente significativa una  $p < 0,05$ .

The study protocol was approved by Ethics Committee of the Institution. All patients signed the approval for the proposed treatment.

### Study

All 80 enrolled patients stopped the usual possible treatment with anti-histamine drugs and corticosteroids on March 30, 2008. They only kept on applying a sunscreen, every three hours of sun exposure, with a protecting factor "20" according to the COLIPA (European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association) Scale. After dividing them in two groups (Terpenal® and placebo) in order to match them for number (n=40/group), sex (30 females and 10 males each group) and age (39±13 and 37±12, respectively), from April 1 all patients started the treatment (2 tablets/die, one every 12 hours, away from meal). The study was single blinded. Treatment lasted till September 30, when planned trial ended. The patients were followed up one month after completion of therapy. Along the duration of the study no other concomitant medicines that could impact the skin PLE appearance were allowed. However, patients were advised to avoid excessive sunlight as much as possible.

Efficacy was assessed in those patients who had strictly followed the administration protocol. Appearance of PLE symptoms (itching, erythematous papules, smooth or rough-surfaced plaques, vesicles, bullae, papulo-vesicles, face edematous swelling, skin erythema and covered skin involvement) were evaluated at predetermined intervals (at baseline, and after every four weeks). Severity was evaluated using a Visual Analogical Scale according to the Scott-Huskisson model, ranging from 0 to 10 in terms of possible score.

Any patient was evaluated in terms of adverse events, tolerance, compliance and safety. The adverse signs and symptoms reported by the patients were recorded in the case record forms. The incidence, severity and causal relationship of the adverse events to the study medication were reported in the case record forms. To evaluate groups homogeneity in terms of sex and age, the incidence of PLE (observed versus expected), the efficacy of the treatments and the relevance of side effects incidence, the Student's t test was used and  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

### Results

At baseline, and every four weeks till the end of the study, PLE occurrence has been evaluated in the enrolled patients in accordance with the planned protocol. The two groups (n=40/group) showed no statistical difference in terms of sex and age.

As shown in Figure 1, according to the recorded data, since every patients had had not less than an average of 6 PLE occurrences in the past three years calculated from April to September, at least 240 PLE manifestations per group were expected in the enrolled patients. In the Terpenal® group 18 PLE episodes were

## Risultati

La comparsa della PLE nei pazienti inclusi è stata valutata all'inizio dello studio e ogni quattro settimane fino al termine dello studio stesso, in accordo con il protocollo previsto. I due gruppi (n=40/gruppo) non hanno presentato differenze statisticamente significative in termini di distribuzione per sesso ed età.

Come mostrato in Figura 1, 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. Nel gruppo Terpenal® 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 libero da PLE e manifestazioni da PLE hanno riguardato 40 pazienti su 40 (Tabella I). Pertanto, nel gruppo trattato i due soggetti con manifestazioni di PLE hanno avuto

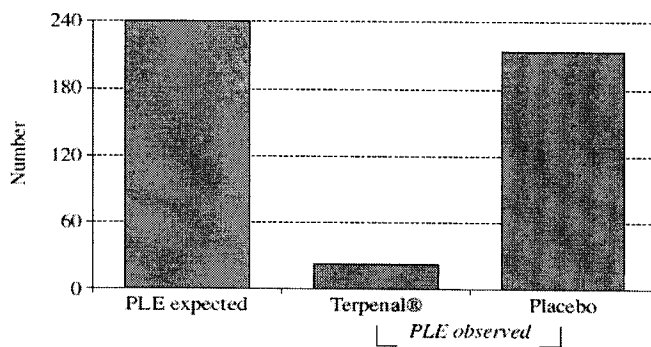


Figura 1. — Numero di casi attesi, sulla base dei dati passati (3 anni), e casi osservati di PLE durante il periodo di studio.

Figure 1. — Number of expected, on the basis of the past (three years) recorded data, and observed PLE occurrence during the study

observed ( $p < 0,01$  versus expected ones). These episodes were relative to only two subjects (both women) showing that 38/40 patients were free of PLE manifestations. In the placebo group 218 PLE episodes were observed (difference not statistically significant versus the expected ones). No one patient of the placebo group were free of PLE and PLE manifestations con-

TABELLA I. — Incidenza dei sintomi di PLE per gruppo.

	Terpenal®	Placebo
n di soggetti con sintomi	2/40	40/40
Episodi di PLE* Media/soggetto°	9 (8/10)	5,45

\*Almeno un episodio da aprile a settembre; °nel gruppo trattato la media è il valore dei due soggetti non rispondenti; tra parentesi il numero di episodi nei due soggetti.

TABLE I. — PLE symptoms incidence per group.

	Terpenal®	Placebo
n of subjects reporting	2/40	40/40
PLE episodes* Average/subject°	9 (8/10)	5,45

\*\*at least one episode from April to September; °in the treated group average is the value of the two not-responding subjects; in brackets the number of episodes in the two subjects.

TABELLA II. — I sintomi di PLE ( $M \pm SD$ )\* registrati al momento iniziale (n=80).

Sintomi	Baseline
Prurito (a)	3,5±0,4
Papule (b)	2,5±0,2
Placche (c)	1,5±0,1
Vescicole (d)	2,0±0,5
Bolle (e)	1,5±0,3
Papulo-vescicole (f)	0,5±0,2
Edema del volto (g)	1,0±0,5
Eritema cutaneo (h)	0,5±0,5
Coinvolgimento della cute coperta (i)	1,5±0,5

\*I valori medi e la deviazione standard (PLE scores) mostrati nella tabella sono stati misurati in accordo alla scala visiva analogica di Scott-Huskisson, con un range da 0 a 10.

TABLE II. — PLE symptoms ( $M \pm SD$ )\* recorded at baseline (n=80).

Symptoms	Baseline
Itching (a)	3.5±0.4
Papules (b)	2.5±0.2
Plaques (c)	1.5±0.1
Vesicles (d)	2.0±0.5
Bullae (e)	1.5±0.3
Papulo-vesicles (f)	0.5±0.2
Face swelling (g)	1.0±0.5
Skin erythema (h)	0.5±0.5
Covered skin involvement (i)	1.5±0.5

\*Average values and standard deviation (PLE scores) shown in the table have been evaluated according to the Scott-Huskisson VAS ranging from 0 to 10.

**TABELLA III.** — Sintomi di PLE ( $M \pm SD$ )\* rilevati nei soggetti trattati con Terpenal®.

SINTOMI	4s	8s	12s	16s	20s	24s
(a)	0,4±0,4	0,2±0,4	0,2±0,4	0,4±0,4	0,1±0,1	0
(b)	0,2±0,2	0,2±0,2	0,1±0,2	0,1±0,2	0	0
(c)	0,4±0,1	0,2±0,2	0,2±0,2	0	0	0
(d)	0,2±0,2	0,2±0,2	0,2±0,2	0,2±0,2	0	0
(e)	0,1±0,1	0,1±0,1	0,2±0,2	0,1±0,1	0	0
(f)	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,2	0	0
(g)	0,2±0,4	0	0	0	0	0
(h)	0,1±0,1	0	0	0	0	0
(i)	0	0	0	0	0	0

\*I valori medi e la deviazione standard (PLE scores) mostrati nella tabella sono stati misurati in accordo alla scala visiva analogica di Scott-Huskisson, con un range da 0 a 10; °i sintomi sono riportati in lettere da a-i; per verificare il corretto significato, consultare la Tabella I, dove essi sono stati riportati.

**TABLE III.** — PLE symptoms ( $M \pm SD$ )\* recorded in the Terpenal® treated subjects

SYMPTOMS	4w	8w	12w	16w	20w	24w
(a)	0,4±0,4	0,2±0,4	0,2±0,4	0,4±0,4	0,1±0,1	0
(b)	0,2±0,2	0,2±0,2	0,1±0,2	0,1±0,2	0	0
(c)	0,4±0,1	0,2±0,2	0,2±0,2	0	0	0
(d)	0,2±0,2	0,2±0,2	0,2±0,2	0,2±0,2	0	0
(e)	0,1±0,1	0,1±0,1	0,2±0,2	0,1±0,1	0	0
(f)	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,2	0	0
(g)	0,2±0,4	0	0	0	0	0
(h)	0,1±0,1	0	0	0	0	0
(i)	0	0	0	0	0	0

\*Average values and standard deviation (PLE scores) shown in the Table have been evaluated according to the Scott-Huskisson VAS ranging from 0 to 10; °symptoms are reported as letters from a to i, to check the real meaning please read Table I where they are indeed reported.

to 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).

La Tabella II riporta il valore iniziale per quanto riguarda tutti i parametri clinici misurati all'inizio dello studio, quando tutti (80) i pazienti avevano sospeso il trattamento con farmaci anti-istaminici e con corticosteroidi topici e sono stati divisi in due gruppi.

Come mostrato in Tabella III, nel gruppo Terpenal® ciascun singolo sintomo di PLE registrato all'inizio, rilevante nonostante la terapia usuale con creme solari, corticosteroidi e

cerned 40 patients out of 40 (Table I). Therefore, in the treated group the two subject with PLE manifestations had respectively 8 and 10 PLE episodes; every patient of the placebo group had instead an average value of PLE episodes comparable with the past three years (5.45 versus 6).

Table II reports the baseline value for all the clinical parameters measured at the beginning of the study when all (80) patients stopped possible, at need, use of anti-histamine drugs and topical corticosteroids and were divided into two groups.

As shown in Table III, in the Terpenal® group every single PLE

**TABELLA IV.** — Sintomi PLE ( $M \pm SD$ )\* rilevati nel gruppo placebo.

SINTOMI	4s	8s	12s	16s	20s	24s
(a)	3,5±1,5	4,5±1,6	4,2±1,2	3,5±0,4	2,1±0,1	1,5±0,8
(b)	2,5±1,5	2,5±1,2	2,4±1,2	2,1±0,7	1,5±0,6	1,0±0,4
(c)	1,5±1,0	1,8±0,8	2,2±1,2	1,8±0,8	1,0±0,5	0,5±0,5
(d)	2,5±0,8	2,4±0,8	2,2±0,9	1,2±0,5	1,0±0,4	0,8±0,4
(e)	1,5±0,8	1,5±0,8	2,6±1,2	2,1±0,9	2,0±1,0	2,0±0,8
(f)	1,0±1,0	1,2±1,0	1,6±0,8	1,2±0,5	1,0±0,4	1,2±0,6
(g)	1,5±0,6	1,2±1,0	1,5±0,8	1,2±0,4	0,8±0,4	1,0±0,4
(h)	1,0±0,5	1,0±1,0	1,7±0,9	1,4±0,8	0,8±0,6	1,2±0,8
(i)	1,0±0,5	2,2±1,0	1,9±0,8	1,2±0,6	1,8±0,8	2,0±0,6

\*I valori medi e la deviazione standard (PLE scores) mostrati nella Tabella sono stati misurati in accordo alla scala visiva analogica di Scott-Huskisson, con un range da 0 a 10; °i sintomi sono riportati in lettere da a-i, per verificare il corretto significato, consultare la Tabella I, dove essi sono stati riportati.

**TABLE IV.** — PLE symptoms ( $M \pm SD$ )\* recorded in the placebo group.

SYMPTOMS	4w	8w	12w	16w	20s	24w
(a)	3.5±1.5	4.5±1.6	4.2±1.2	3.5±0.4	2.1±0.1	1.5±0.8
(b)	2.5±1.5	2.5±1.2	2.4±1.2	2.1±0.7	1.5±0.6	1.0±0.4
(c)	1.5±1.0	1.8±0.8	2.2±1.2	1.8±0.8	1.0±0.5	0.5±0.5
(d)	2.5±0.8	2.4±0.8	2.2±0.9	1.2±0.5	1.0±0.4	0.8±0.4
(e)	1.5±0.8	1.5±0.8	2.6±1.2	2.1±0.9	2.0±1.0	2.0±0.8
(f)	1.0±1.0	1.2±1.0	1.6±0.8	1.2±0.5	1.0±0.4	1.2±0.6
(g)	1.5±0.6	1.2±1.0	1.5±0.8	1.2±0.4	0.8±0.4	1.0±0.4
(h)	1.0±0.5	1.0±1.0	1.7±0.9	1.4±0.8	0.8±0.6	1.2±0.8
(i)	1.0±0.5	2.2±1.0	1.9±0.8	1.2±0.6	1.8±0.8	2.0±0.6

\*Average values and standard deviation (PLE scores) shown in the Table have been evaluated according to the Scott-Huskisson VAS ranging from 0 to 10; °symptoms are reported as letters; to check the real meaning please read Table I where they are indeed reported.

farmaci antistaminici, era ridotto dopo le prime quattro settimane di trattamento con risultati statisticamente significativi versus i valori iniziali,  $p < 0,01$ , fino al termine dello studio. Lo score medio osservato è dovuto alla presenza di due soggetti che non hanno risposto alla terapia. Supponendo di avere un gruppo costituito soltanto dai 38 responder, lo score clinico osservato è risultato "0", dimostrando che la crema solare insieme al prodotto è efficace nel contrastare completamente i sintomi della PLE.

Come evidenziato in Tabella IV, nel gruppo placebo lo sco-

symptom recorded at baseline, relevant nevertheless the use of patients usual therapy with sunscreens, corticosteroids and anti-histamine drugs, was reduced after the first four weeks of treatment with statistical significant results versus baseline values,  $p < 0.01$ , till the end of the study. The average score observed is due to the presence of two subjects "not responding" to therapy. Assuming we had a group constituted only by the 38 "responders", the clinical score observed would result "0", showing that sunscreen along the product is effective in totally counteracting PLE symptoms.



**TABELLA V.** — *Eventi avversi\* dovuti ai trattamenti.*

	Terpenal®	Placebo
n eventi riportati	26	27
Pirosi gastrica	13	11
Disordini intestinali	6	8
Cefalea	7	7
n ritiri	0	0
*La gravità per tutti era molto modesta; tutti gli eventi si sono risolti senza sospendere il trattamento.		

re di base non è stato ridotto dal trattamento ed è rimasto invariato, se non peggiorato, fino alla fine dello studio.

La valutazione della sicurezza era disponibile per tutti i pazienti che hanno partecipato allo studio. Globalmente, nessun paziente ha riportato gravi eventi avversi durante il periodo di studio. Vi sono stati casi molto limitati di modesta entità (Tabella V). Per lo più, si è trattato di pirosi gastrica, disordini intestinali e cefalea. La loro incidenza era comunque non correlata al trattamento 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 lamentato problemi simili.

## Conclusioni

Questo studio "single-blinded placebo-controlled" dimostra, clinicamente, che un prodotto costituito da frazioni purificate di *Ginkgo biloba* (Terpenal®) i cui due principi attivi (terpeni e flavonoidi dimerici) sono sotto forma di fitosomi e ad elevato rilascio, somministrato per via orale, insieme all'applicazione topica di creme solari, cura e previene i sintomi da PLE, sostituendo perfettamente l'utilizzo di corticosteroidi e farmaci anti-istaminici attualmente somministrati per trattare e prevenire i sintomi e manifestazioni da PLE.

Da un punto di vista farmacologico, i due principi attivi derivati da *Ginkgo biloba*, il TFP e il DFP sono dotati di attività PAF-antagonista e anti-infiammatoria/anti-allergica, rispettivamente. Il DFP non può essere considerato un vero e proprio farmaco anti-istaminico. Infatti, i flavonoidi dimerici non inibiscono/antagonizzano il recettore per l'istamina. Essi, invece, riducono i processi di degranolazione delle mast-cell e delle cellule basofile, limitando la loro capacità di rilasciare sostanze pro-infiammatorie. Senza dubbio, tutte queste azioni, da sole o insieme, possono essere considerate responsabili dell'efficacia clinica osservata. Sicuramente, queste attività cooperano nel contrastare l'asma e le allergie e, come dato di fatto, Terpenal® è attualmente commercializzato per contrastare

**TABLE V.** — *Adverse events\* due to treatments.*

	Terpenal®	Placebo
n reporting events	26	27
Gastric burning	13	11
Gut disorders	6	8
Headache	7	7
n. withdrawals	0	0
*Severity for all was very mild; all events resolved without treatment discontinuation.		

As shown in Table IV, in the placebo group the baseline score were not reduced by the treatment and it remained unvaried, or worsened, till the end of the study.

Safety evaluation data was available for all the patients who participated in the study. Overall, no patient reported severe adverse events during the study. There were very few light adverse events (Table V), mainly gastric burning, gut disorders and headache. Their incidence was anyway treatment-unrelated and observable equally in both groups.

Concerning tolerability and compliance both have been reported to be very good from all patients. All patients from both groups usually having troubles (morning somnolence) with the usual therapy anti-histamine based, reported to have no similar complaining.

## Conclusions

The presented single-blinded placebo-controlled study demonstrates, clinically, that a *Ginkgo biloba* purified fractions based product (Terpenal®) which two actives (terpenes and dimeric flavonoids) are in phytosome and in sustained release form, orally administered along with a daily topically applied sunscreen, treats and prevents PLE symptoms perfectly substituting the use of corticosteroids and anti-histamine drugs currently administered to treat and prevent PLE symptoms and manifestations.

From a pharmacological point of view, the two *Ginkgo biloba*-derived actives, TFP and DFP are endowed with PAF-antagonist and anti-inflammatory/anti-allergic-like activities, respectively. DFP cannot be really considered a real anti-histamine drug. In fact, dimeric flavonoids do not inhibit/antagonize the histamine receptor. They instead reduce degranulation processes from mast-cells and basophile cells, limiting their capability in releasing proinflammatory substances. Doubtless, all these actions can be, alone or together, explained as responsible for the clinical effectiveness observed. Surely these activities cooperate in counteracting asthma and allergy and as a matter of fact Terpenal® is currently sold for counteracting such disorders. Anyway, if the activity of DFP (anti-inflammatory/anti-allergic)

tali disordini. In ogni caso, se la attività di DFP (anti-infiammatoria/anti-allergica) è abbastanza facilmente collegabile all'azione finale del prodotto osservata contro la PLE, lo stesso non può essere detto del tutto per il TFP (azione PAF-antagonista).

Il PAF è un potente regolatore della funzione cellulare, agendo in maniera autocrina, paracrina, o endocrina<sup>13</sup>. Legandosi ai recettori di superficie per il PAF, esso attiva messaggeri secondari intracellulari portando a cascate di segnali, che comprendono la protein kinasi C, tirosin kinasi, e le mitogen-activated protein kinasi, in base al tipo di target cellulare. L'azione del PAF non è limitata alle interazioni recettoriali sulla superficie cellulare, essendo internalizzato o legato ai recettori o attraverso una via non mediata da recettori attualmente non ancora caratterizzata. Siti di legame intracellulari per il PAF sono stati trovati in frazioni microsomiali di cervello, con un sito di legame ad elevata affinità implicato nella regolazione trascrizionale<sup>14</sup>. Tuttavia, il ruolo del PAF all'interno del citoplasma non è ancora ben definito.

Il PAF, rilasciato da diversi tipi cellulari, tra cui le cellule endoteliali, polimorfonucleate, epiteliali gastrointestinali e macrofagi, è un potente mediatore fosfolipidico proinfiammatorio che appartiene a una famiglia di alchili biologicamente attivi e strutturalmente correlati, con diversi effetti patologici e fisiologici. Questi fosfolipidi bioattivi mediano diversi processi, tra cui la cicatrizzazione di ferita, l'infiammazione fisiologica, l'angiogenesi, l'apoptosi, la riproduzione e il ruolo regolatore del sistema immunitario. Nel processo infiammatorio, la funzione primaria del PAF è di attivare il sistema delle interleuchine nelle cellule endoteliali per il rolling di superficie, l'adesione tra cellule endoteliali e, attraverso le cellule endoteliali, alle cellule stromali.

In considerazione del ruolo ricoperto da istamina, citochine e PAF nell'infiammazione e nell'immuno-regolazione e nello sviluppo della PLE, abbiamo testato, ottenendo risultati rilevanti dal punto di vista della significatività statistica, un prodotto somministrato per via orale con azione anti-istaminica e PAF-antagonista (Terpenal®) nel trattamento dei sintomi della PLE.

Il rationale logico nel ricercare nuove opportunità farmacologiche (per esempio PAF-antagonisti) per contrastare la PLE si basa soprattutto sulle seguenti argomentazioni. Nonostante le opzioni di trattamento farmacologico della PLE siano state accuratamente descritte in diverse linee di intervento atte a prevenire e curarne i sintomi, la malattia di grado lieve, in molti pazienti, viene ben controllata moderando l'esposizione alla luce solare nei momenti di elevata intensità UV, l'impiego di abiti protettivi e l'applicazione regolare di creme solari con fattori ad elevata protezione, tra cui i filtri UVA. La combinazione di creme solari con antiossidanti è risultata più efficace della sola crema solare, ma questi dati devono essere confermati da ulteriori trial. Diversamente, pazienti con malattia più grave richiedono una terapia topica corticosteroidica per diversi giorni. Attacchi più severi possono essere trattati efficacemente con una terapia di breve durata con corticosteroidi sistemici (per via orale o iniettiva)

*gy-like) is quite easy to link with the observed final action of the product against PLE, the same cannot be totally said for the TFP (PAF-antagonist action).*

*PAF is a powerful regulator of cellular function, acting in an autocrine, paracrine, or endocrine like manner.<sup>13</sup> Binding of PAF to surface receptors activates intracellular second messenger leading to cascades, including protein kinase C, tyrosine kinases, and mitogen-activated protein kinases, depending on target cell type. PAF actions is not limited to receptor interactions at the cell surface, as it is internalized either bound to receptors or via an as yet uncharacterized non receptor mediated pathway. Intracellular binding sites for PAF have been found in brain microsomal fractions including a high affinity binding site implicated in transcriptional regulation.<sup>14</sup> However, the role of PAF within the cytoplasm is still not very well-defined.*

*PAF, released by various cells including endothelial, polymorphonuclear, gastrointestinal epithelial cells and macrophages, is a potent proinflammatory phospholipid mediator that belongs to a family of biologically active, structurally related alkyl phosphoglycerides with diverse pathological and physiological effects. These bioactive phospholipids mediate such diverse processes as wound healing, physiological inflammation, angiogenesis, apoptosis, reproduction and immune regulatory role. In the inflammatory process, the primary function of PAF is to activate the interleukin system in endothelial cells to surface rolling, adhesion and through endothelial cells to stroma cells.*

*Due to the histamine, cytokines and PAF reported role played in inflammation and in immune-regulation and taking also into consideration the role played by the same ones in PLE development, we have tested, obtaining statistically relevant results, an anti-histamine-like and PAF-antagonist based oral product (Terpenal®) in the treatment of to PLE symptoms.*

*The logical rationale in looking for new possible drugs opportunity (i.e. PAF-antagonists) to counteract PLE is mainly due to the following issues. Nevertheless the PLE pharmacological treatment options have been accurately described in several lines of intervention aimed to prevent and cure PLE symptoms, the mild disease of many patients is satisfactorily controlled by the moderation of sun exposure at times of high UV intensity, the use of protective clothing, and the regular application of sunscreens with high-protection factors including UVA filters. Combination of sunscreens with antioxidants has been reported to be more effective than sunscreen alone, but these data need further trials to be confirmed. Differently, patients with fully developed disease require topical corticosteroids for several days. More severe attacks may be treated effectively with a short course of systemic (oral or injection) corticosteroids.<sup>15</sup> Anyway, it has to be considered that PLE is not a life-threatening disease, and all possible risks (i.e. immune suppression) of a corticosteroid therapy should be carefully considered. Finally, often a therapy based on anti-histamine drugs*

<sup>15</sup>. In ogni caso, si deve tener conto che la PLE non è una patologia che mette in pericolo la vita, come pure vanno tenuti in conto tutti i possibili rischi (per esempio, immunosoppressione) di una terapia corticosteroidica. Infine, spesso una terapia basata su farmaci anti-istaminici viene scelta per combattere il prurito. Anche a tal riguardo devono essere fatte alcune considerazioni circa il disagio arrecato ai pazienti, che spesso riferiscono sonnolenza mattutina.

Con la premessa che la PLE può riconoscere tra le sue possibili cause alcuni meccanismi biologici basati sul PAF, oltre a quelli basati su istamina e citochine, e con l'obiettivo di trovare nuovi eventuali approcci farmacologici, abbiamo testato clinicamente una formulazione orale innovativa caratterizzata dalla sua azione sia anti-infiammatoria/anti-allergica, sia PAF-antagonista.

I dati clinici ottenuti testando il prodotto contro un placebo in pazienti affetti da PLE, hanno dimostrato un chiaro effetto nel prevenire i sintomi da PLE. Questi pazienti, con una storia di PLE da almeno tre anni e con non meno di sei episodi all'anno di PLE, sono stati arruolati in corso di trattamento con la loro usuale terapia a base di applicazione locale di crema solare e corticosteroidi locali/orali insieme a farmaci anti-istaminici. Dopo non meno di un mese di tale terapia, la terapia corticosteroidica e antistaminica è stata sospesa a tutti i pazienti e sostituita con una terapia consistente in due compresse al giorno di Terpenal<sup>®</sup> o placebo. La terapia è durata fino al termine del mese di settembre. La valutazione clinica della PLE è stata effettuata ogni quattro settimane. Nonostante la loro usuale terapia, la valutazione al momento iniziale della PLE ha mostrato la presenza di sintomi da PLE, anche se in piccola quantità. In ogni caso, lo score registrato all'inizio era marcatamente ridotto già dopo quattro settimane di trattamento con la formula PAF-antagonista. L'effetto è durato fino alla fine del trial. Durante lo studio, su 240 casi attesi, si sono verificati solo 18 episodi di PLE (218 nel gruppo placebo). Non sono stati riferiti gravi eventi avversi o ritiri dallo studio. Sono stati riportati solo lievi effetti indesiderati (pirosi gastrica, disturbi intestinali e cefalea) in maniera uguale nel gruppo trattato e nel gruppo placebo. La tolleranza e la compliance è stata considerata ottima.

In conclusione, i nostri risultati dimostrano che il PAF, oltre all'istamina e alle citochine, potrebbe essere coinvolto nella patogenesi della PLE e che Terpenal<sup>®</sup>, insieme alla crema solare, può essere considerato uno strumento utile per combattere i sintomi da PLE. Inoltre, essi indicano che anche i PAF-antagonisti orali da soli possono essere considerati dei nuovi candidati nella prevenzione e cura dei sintomi della PLE, specialmente per la mancanza di evidenti effetti indesiderati. Ulteriori studi su un maggior numero di pazienti saranno necessari per confermare quello 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 questo prodotto o con prodotti similari.

is chosen to counteract itching. Also in this case some considerations concerning discomfort have to be done since many patients obviously report morning somnolence due to their use.

On the assumption that PLE can recognise among its possible causes some biological mechanism PAF-based, besides the histamine and cytokine-based ones, and with the aim of finding some new possible pharmacological approaches, we have clinically tested an innovative oral formulation characterized to be both anti-inflammatory/anti-allergy-like and PAF-antagonist.

Clinical data obtained testing the product against placebo in patients diagnosed to be suffering of PLE, have shown a clear effect in preventing PLE symptoms. These patients, with a history of PLE since at least three years and reporting not less than six episodes/year of PLE, have been enrolled in course of treatment with their usual therapy consisting of local application with sunscreen and local/oral corticosteroids along with anti-histamine drugs. After not less than one month of the above described therapy, all patients stopped their therapy with corticosteroids and anti-histamine drugs and began a therapy with two tablets/die of Terpenal<sup>®</sup> or placebo. The therapy lasted till the end of September. Every four weeks the clinical evaluation of PLE was performed. Nevertheless baseline PLE evaluation showed that a few PLE symptoms were evident. Anyway, the score rate showed at the baseline was markedly reduced already after four weeks of treatment with the PAF-antagonist formula. The effect lasted till the end of the trial. During the study, only 18 episodes of PLE occurred out of 240 expected (218 in the placebo group). No severe adverse effect and drop out have been reported. Only light adverse effects (gastric burning, gut disorders and headache) were reported equally for the treated and the placebo group. Tolerance and compliance were considered very good as well.

In conclusion, our results could indicate that PAF, besides histamine and cytokines, might be involved in the pathogenesis of PLE and that Terpenal<sup>®</sup>, along with sunscreen, can be considered a useful tool to counteract PLE symptoms. Moreover, they indicate that even oral PAF-antagonists alone could be considered new candidates in preventing and curing PLE symptoms, especially due to their lack of evident unwanted effects. Further studies on larger number of patients are needed to confirm what observed and to establish how long a possible period of wash-out could be where only sunscreens still remain to be used or, differently, if and how long sunscreen can be reduced during the treatment with this or similar products.

## Bibliografia - References

1. Morison WL, Stern RS. Polymorphous light eruption: a common reaction uncommonly recognized. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1982;62:237-40.
2. Jansen CT. The natural history of polymorphous light eruptions. *Arch Dermatol* 1979;115:165-9.
3. Epstein S. Studies in abnormal human sensitivity to light. IV. Photoallergic concept of prurigo aestivalis. *J Invest Dermatol* 1942;5:289-98.
4. Rivers JK, Norris PG, Murphy GM, Chu AC, Midgley G, Morris J et al. UVA sunbeds: tanning, photoprotection, acute adverse effects and immunological changes. *Br J Dermatol* 1989;120:767-77.
5. Dover JS, Hawk JLM. Polymorphic light eruption sine eruptione. *Br J Dermatol* 1988;118:73-6.
6. Ling TC, Gibbs NK, Rhodes LE. Treatment of polymorphic light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:217-27.
7. Patel DC, Bellaney GJ, Seed PT, McGregor JM, Hawk JL. Efficacy of short-course oral prednisolone in polymorphic light eruption: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2000;143:828-31.
8. Shipley DR, Hewitt JB. Polymorphic light eruption treated with cyclosporin. *Br J Dermatol* 2001;144:446-47.
9. Baltás E, Trach V, Dobozy A, Kemény L. Platelet-activating factor antagonist WEB 2086 inhibits ultraviolet-B radiation-induced dermatitis in the human skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:259-62.
10. Meade CJ, Heuer H. PAF antagonism as an approach to the treatment of airway hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(3 Pt 2):S79-82.
11. Lim H, Son KH, Chang HW, Kang SS, Kim HP. Effects of anti-inflammatory biflavonoid, ginkgetin, on chronic skin inflammation. *Biol Pharm Bull* 2006;29:1046-9.
12. Kidd P, Head K. A review of the bioavailability and clinical efficacy of milk thistle phytosome: a silybin-phosphatidylcholine complex (Siliphos). *Altern Med Rev* 2005;10:193-203.
13. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The platelet-activating factor signalling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med* 2002;30(5 Suppl):S294-301.
14. Bazan NG, Allan G. Platelet-activating factor in the modulation of excitatory amino acid neurotransmitter release and of gene expression. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1996;14:321-30.
15. Patel DC, Bellaney GJ, Seed PT, McGregor JM, Hawk JL. Efficacy of short-course oral prednisolone in polymorphic light eruption: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2000;143:828-31.

*Conflitti d'interesse:* Nessuno.

*Autore di contatto:* F. Di Pierro, PhD, Velleja Research, Pharmacological and Clinical Based Research Company, via G. Natta 28, Pontenure, Piacenza, Italia. E-mail: f.dipierro@vellejaresearch.com