

Efficacia clinica di un preparato topico multicomponente in varie forme di dermatite eritematosa

F. DI PIERRO¹, M. BIONDI², N. ZERBINATI³

RIASSUNTO: Efficacia clinica di un preparato topico multicomponente in varie forme di dermatite eritematosa.

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

A disposizione del dermatologo clinico esistono preparati multicomponenti formulati con l'ausilio di principi attivi selezionati di origine estrattiva. Oggetto di questo studio è stata la valutazione clinica di un formulato multicomponente, caratterizzato dalla presenza di tali ingredienti attivi, nel trattamento delle dermatiti eritematose ad eziologia varia che si possono manifestare nel neonato, in età pediatrica e nel soggetto adulto. I risultati ottenuti su 50 soggetti mostrano come tale preparato in esame si dimostri caratterizzato da buona efficacia antinfiammatoria e lenitiva con risultati apprezzabili già dopo 7 giorni di trattamento ed evidenti dopo 2 settimane. La sua efficacia è probabilmente legata alle sinergie derivanti dalle azioni farmacologiche dei singoli principi attivi.

SUMMARY: Clinical efficacy of a topical multi-actives formula in types of erythematous dermatitis.

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

There are many formulations, available for dermatologists, prepared by the use of active principles purified from herbal extracts. Aim of the study was the clinical evaluation of a formula characterized by the presence of such ingredients in the treatment of inflammatory dermatitis typical for newborns, children and adults. Results show the effectiveness of such lenitive topical preparation in terms of anti-inflammatory response caused in 50 patients. Results are visible after 1 week of treatment and evident after 14 days of treatment. Its efficacy is likely due to the synergistic pharmacological role played by each actives of the formula.

KEY WORDS: Dermatite atopica - Dermatite seborroica - Psoriasi.
Atopic dermatitis - Seborrheic dermatitis - Psoriasis.

Introduzione

Le dermatiti eritematose sono sempre più comuni in clinica dermatologica (1). Queste possono generalmente definirsi come infiammazioni cutanee superficiali, caratterizzate istologicamente da edema dell'epidermide e clinicamente da lesioni vescicolose, presenti nella fase acuta, eritema scarsamente delimitato, edema, trasudato, croste, squame, solitamente pruriginose e, a volte, con lichenificazione (2). In questo documento l'uso del termine dermatite sottenderà ai quadri di der-

matite da contatto, atopica, seborroica, nummulare, cronica palmo-plantare, esfoliativa generalizzata, o di lichen simplex cronico. L'armamentario terapeutico a disposizione, efficace nel contrastare le dermatiti eritematose, è essenzialmente composto da corticosteroidi ed antistaminici, salicilati, antibiotici, antimicotici, paste all'ossido di zinco e terapia con ultravioletti (3).

Sempre più di frequente però vengono messi a disposizione del dermatologo clinico preparati multicomponenti caratterizzati da un razionale impiego formulativo di principi attivi selezionati di origine estrattiva. A questo riguardo, in relazione ad evidenti risultati nella pratica clinica, sempre maggior attenzione ricevono derivati come l'acido 18-beta glicirretico da *Glycyrrhiza glabra*, il bisabololo da *Matricaria chamomilla*, la curcumina da *Curcuma longa*, le isobutilamidi da *Zanthoxylum bungeanum* e l'olio essenziale da *Melaleuca alternifolia*. Questi risultano ampiamente documentati proprio in quanto validi rimedi, come an-

¹ Direzione Scientifica Velleja Research, Pontenure (PC)

² Dipartimento di Dermatologia - ASL Piacenza

³ Dipartimento di Dermatologia - Università di Varese

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

tinfiammatori, lenitivi, antiflogistici, anti-prurito ed antimicrobici, per uso locale, soprattutto nella pratica ginecologica (4-8). Oggetto di questo studio è stata la valutazione clinica di un formulato multicomponente, caratterizzato dalla presenza di tali ingredienti attivi, nel trattamento delle dermatiti eritematose ed infiammatorie ad eziologia varia, che si possono manifestare nel neonato, in età pediatrica e nel soggetto adulto.

Materiali e metodi

Pazienti. Sotto l'egida del Dipartimento di Dermatologia dell'Università di Varese venivano arruolati (tra il 01.03.09 e il 01.06.09) 50 soggetti con diagnosi di dermatite. Di questi, 7 avevano tra i 12 e 18 mesi (15 ± 4); 12 avevano tra i 3 e i 6 anni (5 ± 2); 8 avevano tra i 6 e i 12 anni (9 ± 3); 10 avevano tra i 12 e 18 anni (15 ± 3); 9 avevano un'età superiore ai 18 anni (27 ± 7) e 4 avevano tra i 60 e i 75 anni (67 ± 8). Le diagnosi dei vari sottogruppi sono riportate nella Tabella 1 e mostrano come nell'arruolamento sia stato preso in considerazione anche l'aspetto diagnostico in modo da avere gruppi omogenei per età e diagnosi. Tutti i pazienti erano al corrente della finalità dello studio e avevano dato il loro consenso. Per i minori la firma del consenso informato è stata data da uno dei genitori. Criteri d'inclusione erano la firma del consenso informato e la diagnosi di dermatite infiammatoria/eritematosa. 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. Nessun paziente veniva arruolato nello studio se, nelle precedenti 4 settimane, aveva ricevuto terapia farmacologica a base di corticosteroidi orali o topici o se, nelle precedenti 2 settimane, era stato trattato con antistaminici orali o topici o aveva subito trattamenti a base di ultravioletti. 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 veniva manifestata intolleranza, veniva, se possibile, eliminato. Tra i 50 casi arruolati ben 32 presentavano forme di reattività alimentare e/o allergica. Nel dettaglio: 4 presentavano reattività al latte vaccino; 5 al pomodoro; 1 agli agrumi; 1 al glutine; 2 alla cioccolata; 3 alle uova; 1 alle arachidi; 2 al lievito; 2 al caffè; 3 alla carne di maiale; 3 alle solanacee; 3 alle graminacee; 1 alle betullacee e 1 al nickel.

Preparazione. Zantoderm® è un formulato in crema commercializzato in Italia da PharmExtracta (Pontenure, PC) e la cui produzione è stata affidata a Humana Pharma (Milano). Il formulato contiene: acido 18-beta glicirretico fitosoma (1.5%); zanthalene (0.5%); olio essenziale di *Melaleuca alternifolia* (0.05%); bisabololo

(0.1%); curcumina fitosoma (0.0012%). Tutti i derivati erballi sono forniti da Indena SpA (Milano).

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 dermatite è stata fatta al momento dell'arruolamento e comunque prima dell'inizio della terapia. La successiva valutazione è stata fatta dopo 14 giorni dall'inizio della terapia. Le valutazioni cliniche sui sintomi sono state fatte in accordo alla Scala Analogico 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 (9-10). La valutazione clinica è stata eseguita tenendo in considerazione i seguenti parametri: eritema/infiammazione; presenza di placche; presenza di squamo/croste; presenza di esfoliazione; presenza di vescicole/bolle; presenza di prurito; comparsa di lesione da grattamento.

Analisi statistica. Per verificare eventuali differenze statisticamente significative tra i valori di *score* clinico basale e quelli al raggiungimento dell'*endpoint* ($t=14$ giorni) è stato impiegato il test del *t* di Student.

Risultati

Come già descritto nella sezione Materiali e metodi, la Tabella 1 riporta la correlazione tra numerosità dei sottogruppi, età e diagnosi. La selezione che ne deriva consente l'elaborazione di dati in relazione alla specificità della diagnosi di dermatite.

TABELLA 1 - CORRELAZIONE TRA NUMEROSITÀ, ETÀ E DIAGNOSI SPECIFICA AL MOMENTO DELL'ARRUOLAMENTO.

| Gruppo | Numerosità | Età | Diagnosi |
|--------|------------|------------------|----------------------|
| A | 7 | 12 - 18 mesi | dermatite atopica |
| B | 12 | 3 - < 6 anni | eczema eritematoso |
| C | 8 | 6 - < 12 anni | eczema eritematoso |
| D | 10 | 12 - < 18 anni | eczema nummulare |
| E | 9 | > 18 - < 60 anni | dermatite seborroica |
| F | 4 | > 60 - < 75 anni | psoriasi |

Nelle Tabelle 2-6 vengono riportati i valori di *score* clinico secondo i parametri infiammatori prestabiliti. I soggetti con diagnosi di eczema eritematoso (Gruppi B e C), sia diffuso che localizzato, sono stati accorpatisi nella medesima Tabella 3, essendo le loro diagnosi sovrapponibili. Come è osservabile dalla lettura dei risultati, il preparato topico in esame si dimostra ca-

ratterizzato da buona efficacia antinfiammatoria e lenitiva con risultati apprezzabili già al t=7 (dati non mostrati) ed evidenti al t=14.

TABELLA 2 - EFFETTO CLINICO (MEDIA ± DEVIATIONE STANDARD) SECONDO SCALA ANALOGICO VISIVA DOPO TRATTAMENTO CON ZANTODERM (3 APPLICAZIONI/DIE PER 14 GIORNI) SU 7 SOGGETTI (12-18 MESI) CON DERMATITE ATOPICA (GRUPPO A).

| Parametro | t=0 | t=14 |
|---------------------------|---------|----------|
| Eritema/Infiammazione | 7.5±1.5 | 0.5±0.5* |
| Presenza di placche | assenti | assenti |
| Presenza di squamo-croste | 3.5±1.0 | 0* |
| Esfoliazione/disidrosi | assenti | assenti |
| Presenza di vescico-bolle | 6.5±1.6 | 0* |
| Prurito | 3.5±1.0 | 0* |
| Lesioni da grattamento | 2.5±0.5 | 0° |

* $p < 0.01$ o ° $p < 0.05$, verso score al t=0

TABELLA 3 - EFFETTO CLINICO (MEDIA ± DEVIATIONE STANDARD) SECONDO SCALA ANALOGICO VISIVA DOPO TRATTAMENTO CON ZANTODERM (3 APPLICAZIONI/DIE PER 14 GIORNI) SU 20 SOGGETTI (3-12 ANNI) CON ECZEMA ERITEMATOSO (GRUPPO B+C).

| Parametro | t=0 | t=14 |
|---------------------------|---------|----------|
| Eritema/Infiammazione | 8.0±2.5 | 0.5±0.5* |
| Presenza di placche | assenti | assenti |
| Presenza di squamo-croste | assenti | assenti |
| Esfoliazione/disidrosi | 3.5±1.5 | 0° |
| Presenza di vescico-bolle | 6.0±1.0 | 0* |
| Prurito | 5.5±1.0 | 0.5±0.5* |
| Lesioni da grattamento | 1.0±0.5 | 0° |

* $p < 0.01$ o ° $p < 0.05$, verso score al t=0

TABELLA 4 - EFFETTO CLINICO (MEDIA ± DEVIATIONE STANDARD) SECONDO SCALA ANALOGICO VISIVA DOPO TRATTAMENTO CON ZANTODERM (3 APPLICAZIONI/DIE PER 14 GIORNI) SU 10 SOGGETTI (12-18 ANNI) CON ECZEMA NUMMULARE (GRUPPO D).

| Parametro | t=0 | t=14 |
|---------------------------|---------|----------|
| Eritema/Infiammazione | 6.0±1.5 | 0.5±0.5* |
| Presenza di placche | assenti | assenti |
| Presenza di squamo-croste | 6.0±1.5 | 0.5±0.5* |
| Esfoliazione/disidrosi | 2.5±1.0 | 0° |
| Presenza di vescico-bolle | 6.0±1.5 | 0.5±0.5* |
| Prurito | 5.5±1.0 | 0.5±0.5* |
| Lesioni da grattamento | assenti | assenti |

* $p < 0.01$ o ° $p < 0.05$, verso score al t=0

TABELLA 5 - EFFETTO CLINICO (MEDIA ± DEVIATIONE STANDARD) SECONDO SCALA ANALOGICO VISIVA DOPO TRATTAMENTO CON ZANTODERM (3 APPLICAZIONI/DIE PER 14 GIORNI) SU 9 SOGGETTI (> 18 - < 60 ANNI) CON DERMATITE SEBORROICA (GRUPPO E).

| Parametro | t=0 | t=14 |
|---------------------------|---------|----------|
| Eritema/Infiammazione | 7.5±1.5 | 1.5±0.5* |
| Presenza di placche | assenti | assenti |
| Presenza di squamo-croste | 7.0±1.5 | 0.5±0.5* |
| Esfoliazione/disidrosi | assenti | assenti |
| Presenza di vescico-bolle | assenti | assenti |
| Prurito | 6.5±1.0 | 0* |
| Lesioni da grattamento | assenti | assenti |

* $p < 0.01$ o ° $p < 0.05$, verso score al t=0

TABELLA 6 - EFFETTO CLINICO (MEDIA ± DEVIATIONE STANDARD) SECONDO SCALA ANALOGICO VISIVA DOPO TRATTAMENTO CON ZANTODERM (3 APPLICAZIONI/DIE PER 14 GIORNI) SU 4 SOGGETTI (60-75 ANNI) CON PSORIASI (GRUPPO F).

| Parametro | t=0 | t=14 |
|---------------------------|---------|----------|
| Eritema/Infiammazione | 6.5±1.5 | 0.5±0.5° |
| Presenza di placche | assenti | assenti |
| Presenza di squamo-croste | 5.0±1.0 | 0° |
| Esfoliazione/disidrosi | assenti | assenti |
| Presenza di vescico-bolle | assenti | assenti |
| Prurito | 6.5±1.0 | 0° |
| Lesioni da grattamento | 2.5±0.5 | 0° |

* $p < 0.01$ o ° $p < 0.05$, verso score al t=0

Discussione e conclusioni

Le dermatiti eritematose sono estremamente comuni nella pratica dermatologica e sono di frequente riscontro in ogni fascia di età. A disposizione del dermatologo, oltre al consolidato strumentario dei cortisonici e degli antistaminici, esistono una serie di preparati topici, formulati con ingredienti attivi di origine estrattiva, che la letteratura rivendica come dotati di proprietà lenitive, antinfiammatorie, anti-prurito, ecc. Recentemente uno di questi formulati è stato oggetto di alcune indagini cliniche ginecologiche nell'area delle vaginiti atrofiche, dimostrandosi ottimo lenitivo ed antinfiammatorio e caratterizzato da una evidente azione anti-prurito (11).

Essendo queste caratteristiche fondamentali per un preparato da applicarsi nelle situazioni di dermatite, ne abbiamo verificato l'azione clinica in varie fasce d'età e in diverse condizioni cliniche di dermatite (atopica, nummulare, seborroica), nell'eczema localizzato e dif-

fuso e nella psoriasi. In tutte le condizioni considerate il preparato, applicato 3 volte al giorno per 14 giorni, ha dimostrato una notevole efficacia antinfiammatoria, lenitiva ed anti-prurito. Tali proprietà erano osservabili già dopo pochi giorni di trattamento. Dopo 2 settimane l'effetto antinfiammatorio raggiunto era così evidente da annullare, nella maggior parte dei casi, lo *score* clinico rilevato al $t=0$ e determinando la comparsa di dati statisticamente significativi.

Durante tutto il periodo di trattamento e nel mese successivo al trattamento stesso non si sono rilevati eventi collaterali o avversi da poter essere messi in correlazione col trattamento stesso. Il preparato, segnalato dal produttore come ipoallergenico e non sensibilizzante, ha confermato in questo senso un elevatissimo profilo di tollerabilità. Nuove indagini sono infine in corso per la rilevazione di altre potenziali applicazioni cliniche in ambito dermatologico.

Bibliografia

1. MOORE EJ, WILLIAMS A, MANIAS E, VARIGOS G, DONATH S. *Eczema workshops reduce severity of childhood atopic eczema*. Australas J Dermatol 2009 May;50(2):100-6.
2. LANGNER MD, MAIBACH HI. *Pruritus measurement and treatment*. Clin Exp Dermatol 2009 Apr;34(3):285-8.
3. PERRY AD, TRAFELI JP. *Hand dermatitis: review of etiology, diagnosis, and treatment*. J Am Board Fam Med 2009 May-Jun;22(3):325-30.
4. ASL MN, HOSSEINZADEH H. *Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds*. Phytother Res 2008 Jun;22(6):709-24.
5. HENNEBOLD JD, DAYNES RA. *Inhibition of skin 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in vivo potentiates the anti-inflammatory actions of glucocorticoids*. Arch Dermatol Res 1998 Aug;290(8):413-9.
6. MCKAY DL, BLUMBERG JB. *A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (Matricaria recutita L.)*. Phytother Res 2006 Jul;20(7):519-30.
7. YANG X. *Aroma constituents and alkylamides of red and green huajiao (Zanthoxylum bungeanum and Zanthoxylum schinifolium)*. J Agric Food Chem 2008 Mar 12;56(5):1689-96.
8. CARSON CF, HAMMER KA, RILEY TV. *Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties*. Clin Microbiol Rev 2006 Jan;19(1):50-62.
9. CASPER RF, POWELL AM. *Premenstrual syndrome: documentation by a linear analog scale compared with two descriptive scales*. Am J Obstet Gynecol 1986;155:8627.
10. STEINER M, HASKETT RF, CARROLL BJ. *Premenstrual tension syndrome: the development of research diagnostic criteria and new rating scales*. Acta Psychiatr Scand 1980;62:177-90.
11. DI PIERRO F, CALLEGARI A., CATAACCHIO V., ATTOLICO M., ALFONSO R. *Derivati botanici nel trattamento delle vulvovaginiti atrofiche*. Cosm Tech 2008, 11(6): 23-27.

Per richiesta estratti:

F. Di Pierro
E-mail: f.dipierro@vallejaresearch.com