



Reprint from Vol. 10, 2, 2014

JOURNAL OF PLASTIC DERMATOLOGY with **UPDATE IN PLASTIC SURGERY**
Official Journal of ISPLAD and ASSECE



JPD

JOURNAL OF PLASTIC DERMATOLOGY



**Effetti di un nuovo multicomponente
a base di Alukina® e Microsilver BG™ in crema
nel trattamento dell'acne volgare**



Indexed in:  and EMBASE



Effetti di un nuovo multicomponente a base di Alukina® e Microsilver BG™ in crema nel trattamento dell'acne volgare

Antonino Di Pietro¹
Pietro Cazzola²

SUMMARY

Effects of a new multi-component in cream based on Alukina® and Microsilver BG™ in the treatment of acne vulgaris

Background: Acne vulgaris is a very common disease in adolescents and young adults. It is a disorder of the pilosebaceous unit, in which seborrhoea, poral occlusion and *Propionibacterium acnes* leads to the formation of comedones, papules, pustules and cysts.

Aim and design: Aim of this pilot trial was to test the effectiveness of a cosmetic cream (Alusac®) in mild acne. We enrolled seventy-eight male or female subjects with a basal score of 2 (mild) on the Investigator's Global Assessment (IGA) score. All subjects had to use the product twice daily for eight weeks.

Results: At the end of the study, 61.9% of included subjects were classified as complete responders, with a IGA score reduction from 2 to 0 (clear skin) ($p < 0.05$). The remaining 38.1% was classified as partial responder, with a IGA score reduction from 2 to 1 (skin almost clear). In the partial responder group, the regression of non inflammatory lesions was higher than the inflammatory lesions (72.7 vs 50.9; $p < 0.05$). The test product was well tolerated and no adverse effects were registered.

Conclusions: The application of this new cosmeceutical product is effective and safe in mild acne vulgaris.

KEY WORDS: Acne, Alukina®, Microsilver BG™.

Antonino Di Pietro



Introduzione

L'acne è la più frequente affezione cutanea in età giovanile, con un picco di prevalenza compreso fra il 30% ed il 95% nella fascia di età 12-17 anni.

I tassi di prevalenza variano in relazione alla procedura di rilevamento e all'etnia, con il 15% dei casi classificati come severi^{1,2}. Poiché la malattia colpisce un'area cutanea particolarmente esposta in un'età nella quale la sensibilità verso il giudizio altrui è esasperata, le sequele emotive e psicologiche che accompagnano l'acne possono compromettere gravemente le performance sociali e la qualità di vita^{3,4}.

Le manifestazioni cliniche dell'acne sono primitivamente rappresentate dal microcomedone, lesione elementare non visibile ad occhio nudo. Successivamente, il micromedone evolve verso lesioni rilevabili all'esame obiettivo: queste possono essere non infiammatorie (comedone

aperto o chiuso) o infiammatorie (papule, pustole, noduli e cisti). Sulla base del numero e del tipo di lesioni presenti, la *Global Acne Alliance* (GAA) classifica l'acne in tre stadi:

- lieve (presenza di molti comedoni e alcune papule/pustole);
- moderata (presenza di papule/pustole e qualche nodulo);
- severa (presenza di tutte le lesioni precedenti con numerosi noduli e cisti)⁵.

La patogenesi dell'acne coinvolge l'intera unità pilo-sebacea ed è sostenuta da quattro differenti moventi patogenetici, operanti in sequenza sinergica:

- aumentata produzione di sebo;
- ipercheratinizzazione del dotto;
- colonizzazione batterica anaerobia (*P. acnes*);
- risposta infiammatoria locale⁶.

¹ Direttore Istituto Dermoclinico "Vita Cutis", Milano, Italy.

² Specialista in Anatomia e Istologia Patologica, Milano, Italy.

La malattia ha decorso cronico-ricidivante e si esaurisce in circa il 90% dei casi con l'età adulta. Qualunque trattamento anti-acne, locale o sistemico, dovrebbe interferire con tutti e quattro i target eziologici sopra descritti. Ciò impone l'adozione di trattamenti combinati e di una elevata personalizzazione terapeutica.

In questo studio è stata valutata una nuova linea cosmeceutica costituita da detergente e crema da applicarsi due volte al giorno per il trattamento dell'acne. La formulazione crema, oggetto del lavoro qui presentato è in grado di interferire su tutti e quattro i moventi patogenetici summenzionati.

Grazie alle sostanze attive in essa presenti, esercita infatti azione sebo-modulante (*Alukina*®), antibatterica (*Microsilver BG*™) e lenitiva, antiinfiammatoria, idratante e riepitelizzante (pantenolo, zinco gluconato ed *Echinacea*).

È di seguito descritto uno studio pilota volto a verificare efficacia e tollerabilità di questo nuovo cosmeceutico multicomponente in formulazione crema in soggetti con acne facciale di grado lieve. In quest'ultima la GAA prevede l'impiego di retinoidi topici, con aggiunta di acido azelaico o salicilico e di un antimicrobico se sono presenti anche papule e pustole.

Materiali e metodi

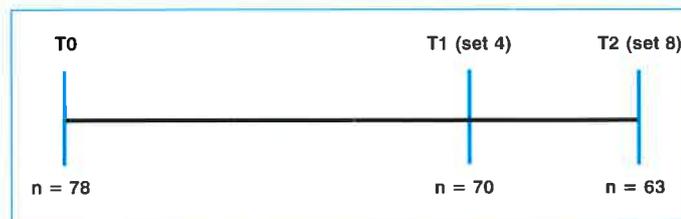
Disegno dello studio e campione

Studio monocentrico, aperto, condotto in soggetti affetti da acne volgare facciale di grado lieve. Lo studio ha avuto una durata di otto settimane, con controllo intermedio a quattro settimane. Sono stati inclusi 78 soggetti di entrambi i sessi (maschi 56,4%). L'età media era di 17,4 anni (range 12-29) con durata della malattia di 21,9 mesi (range 4-48). Tutti i soggetti erano di etnia caucasica (Figura 1).

Criteri di inclusione ed esclusione

Criterio primario di inclusione era la presenza di acne del volto di grado lieve secondo la classificazione *Investigator's Global Assessment* (IGA). La classificazione IGA è quella comunemente accettata per la stadiazione dell'acne. Potevano essere inclusi soggetti con malattia di durata non inferiore a 6 mesi e, ove effettuati precedenti trattamenti, questi dovevano essere stati interrotti da almeno due mesi. Erano eleggibili soggetti di tutte le etnie, di età compresa fra 12 e 30 anni. Sono stati esclusi i soggetti con pato-

Figura 1.
Disegno dello studio e flusso dei soggetti inclusi.



logie croniche di qualunque natura e quelli con intolleranza nota ad una o più sostanze presenti nel prodotto testato.

Obiettivi

Valutare efficacia e tollerabilità di un nuovo cosmeceutico multicomponente a base di *Alukina*® e *Microsilver BG*™ (*Alusac*®) in formulazione crema in soggetti con acne di grado lieve sia secondo lo score IGA sia sulla base del numero delle lesioni.

Valutazione di efficacia

La valutazione di efficacia dei prodotti antiacne è da decenni oggetto di controversia a causa dei criteri non univoci utilizzati dai vari gruppi di ricerca. La *Food and Drug Administration* (FDA) suggerisce di impiegare la scala IGA, in quanto attendibile e riproducibile⁷. La scala IGA prevede uno score da 0 a 5, dove 0 corrisponde a cute "pulita" (senza segni evidenti di acne) e 5 corrisponde a cute con numerose lesioni infiammatorie, inclusi noduli e cisti. Secondo la scala IGA, è definita lieve l'acne caratterizzata prevalentemente da lesioni non infiammatorie (comedoni), da poche lesioni infiammate (papule e pustole) e dall'assenza di noduli e cisti. A questo quadro clinico la scala IGA attribuisce un punteggio pari a 2.

Nel presente studio l'efficacia è stata definita come:

- tasso di successo clinico (totale o parziale);
- riduzione percentuale del numero delle lesioni.

Tasso di successo clinico. Il tasso di successo clinico totale è definito come la percentuale di soggetti che migliora di almeno due punti lo score misurato con scala IGA. Poiché il disegno

di questo studio prevedeva solo l'inclusione di soggetti con acne lieve (score basale 2), il successo clinico totale misura la percentuale di soggetti che regredisce dal punteggio 2 al punteggio 0 (cute pulita senza segni evidenti di acne).

Il successo clinico parziale indica una riduzione dello score inferiore a 2 punti, ovvero il passaggio da un punteggio 2 ad un punteggio pari a 1. Un punteggio pari a 1 indica la permanenza di lesioni.

Riduzione del numero delle lesioni. Le lesioni sono state contate al basale e quindi alle settimane 4 (T1) ed 8 (T2). La conta ha annotato separatamente le lesioni non infiammatorie da quelle infiammatorie, suddividendo i pazienti in tre gruppi: quelli con più di 10 lesioni (10-20 lesioni), quelli con meno di 10 lesioni (1-9 lesioni) e quelli con nessuna lesione rilevabile ad occhio nudo.

Valutazione di tollerabilità

La tollerabilità cutanea è stata misurata come comparsa di tre eventi avversi direttamente associabili all'applicazione del nuovo cosmeceutico:

- prurito;
- bruciore;
- eritema.

Ciascuno dei tre eventi è stato annotato come presente/assente.

Prodotto test

I soggetti dovevano applicare su cute detergata il prodotto due volte al giorno, al mattino ed alla sera prima di coricarsi. *Alusac*® crema (*Avantgarde SpA*) è un prodotto cosmetico, contenente un mix di sostanze sebomodulanti ed astringenti (*Alukina*®), argento metallico micronizzato (*Microsilver BG*™) in grado di rilasciare ioni Ag dotati di prolungata attività antimicrobica, più tre sostanze dotate di azione lenitiva, idratante e riepitelizzante (pantenolo, gluconato di zinco ed *Echinacea*).

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati con metodi di statistica descrittiva. La significatività è stata fissata per valori di $p < 0.05$.

Il confronto tra i gruppi è stato condotto con il test "t di Student".

Risultati

Lo studio ha incluso 78 soggetti con punteggio IGA pari a 2.

Al basale (T0) è stata rilevata una media di 34.2 lesioni, di cui 18.7 di tipo non infiammatorio 15.5 di tipo infiammatorio.

Alla settimana 4 (T1) sono risultati valutabili 70 soggetti (89.7%): cinque non si sono presentati per il controllo e tre soggetti non avevano utilizzato il prodotto secondo le indicazioni fornite all'arruolamento.

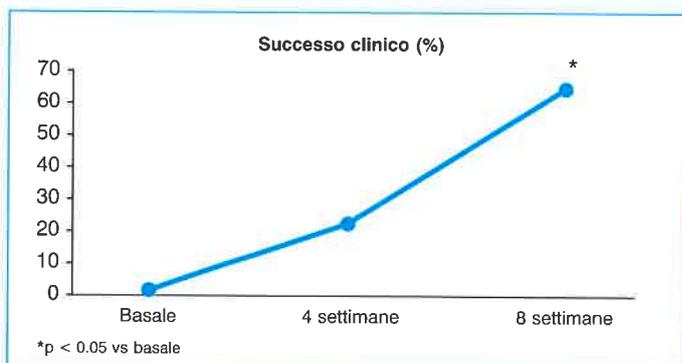
Alla settimana 8 (T2), 7 soggetti non si sono presentati, sicché al termine dello studio sono risultati valutabili 63 soggetti (80.7%).

Successo clinico completo (assenza di lesioni acneiche visibili) è stato registrato in 15/70 soggetti (21,4%) al primo controllo e in 39/63 soggetti (61,9%) al termine dello studio (Figura 2).

Questo andamento non lineare, caratterizzato cioè da una maggiore efficacia nelle ultime quattro settimane rispetto alle prime quattro, suggerisce che l'azione del nuovo cosmeceutico multicomponente sia cumulativa e richiede almeno otto settimane perché i benefici siano apprezzabili, in accordo con i dati pubblicati in letteratura sui trattamenti topici per l'acne.

Nei rimanenti 24/63 (38,1%) pazienti che al termine dello studio non avevano raggiunto il successo clinico completo (successo parziale), è stata comunque registrata una importante riduzione delle lesioni (Figura 3).

Figura 2.
Percentuale di soggetti full responders:
riduzione dello score IGA da 2 a 0.



Anche in questo caso l'andamento nel tempo è stato di tipo non lineare, con un effetto sensibilmente maggiore nelle successive quattro settimane di applicazione rispetto alle prime quattro: al tempo T1 (settimana 4) le lesioni totali erano passate da 34,2 a 24,6, con una riduzione media del 28%.

Al tempo T2 (settimana 8) il numero di lesioni si è ridotto ulteriormente a 11,5, con una variazione percentuale pari al 66,3% rispetto a T0 ($p < 0.05$).

Una ulteriore analisi sui partial responders ha evidenziato una migliore risposta nella riduzione delle lesioni non infiammatorie pari rispettivamente al 29,4% alla settimana 4 e al 72,7% alla settimana 8 ($p < 0.05$) (Figura 4).

Non sono stati registrati effetti avversi riconducibili al prodotto testato.

Discussione

È opinione condivisa che l'acne debba essere trattata precocemente ed in modo efficace anche quando le lesioni non sono gravi, al fine di ridurre il disagio psicologico e gli esiti cicatriziali^{8,9}.

Le linee guida non prevedono tuttavia l'uso della via sistemica per le forme lievi⁵. Nel contesto clinico da noi studiato, l'uso di un cosmetico multicomponente appare dunque particolarmente appropriato.

I risultati ottenuti sono superiori a quelli riportati da altri studi, e ciò è probabilmente da attribuire sia alla elevata compliance sia allo stadio di malattia^{10,11}.

Un tasso di successo completo pari al 61,9% ad otto settimane appare molto buono e, se confermato da studi di maggior durata, è da considerarsi clinicamente rilevante (Figura 5).

Nel 38,1% dei soggetti che hanno evidenziato un miglioramento dello score IGA da 2 ad 1, risulta di particolare interesse la riduzione delle lesioni non infiammatorie (-72,7%; $p < 0.05$).

Questi effetti sono il risultato dell'azione sinergica dell'Alukina® e del Microsilver BG™.

L'Alukina® modula la secrezione sebacea, intervenendo sul movente patogenetico primario dell'acne, mentre l'argento micronizzato interviene sulla colonizzazione follicolare, interrompendo il circolo vizioso che porta all'accumulo di sebo, infiammazione e infezione.

Ciò spiega la notevole riduzione dei comedoni piuttosto che delle papule e delle pustole.

Figura 3.
Riduzione delle lesioni totali alla settimana 4 ed 8 registrata nei partial responders ($p < 0.05$).

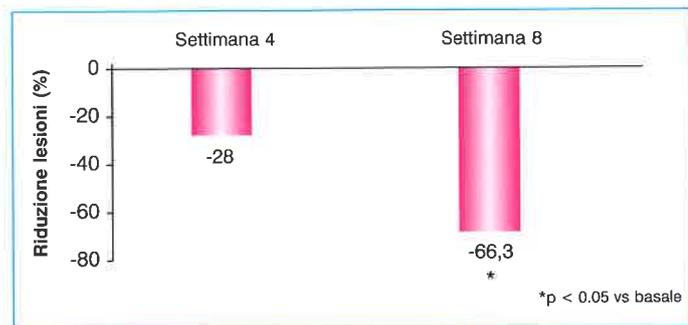


Figura 4.
Riduzione delle lesioni infiammatorie e non infiammatorie alla settimana 4 ed 8. La variazione è risultata statisticamente significativa alla settimana 8 per entrambi i tipi di lesioni ($p < 0.05$).

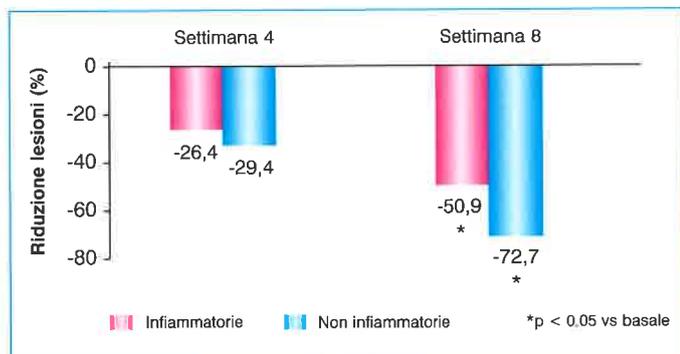


Figura 5.
Riduzione delle lesioni infiammatorie e non infiammatorie dopo trattamento con una crema multicomponente a base di Alukina® e Microsilver BG™.



Inoltre, già alla quarta settimana i soggetti presentavano una pelle meno lucida ed untuosa, di aspetto più uniforme e meno infiammata. Ciò suggerisce che il prodotto possa essere impiegato con profitto anche in associazione alla terapia farmacologica.

Conclusioni

I risultati del presente studio indicano che il nuovo cosmeceutico multicomponente in formulazione crema può essere usato con eleva-

te percentuali di successo clinico nei soggetti con acne di grado lieve. L'applicazione deve avere una durata di almeno otto settimane. Ulteriori studi sono necessari per verificare se l'applicazione per periodi più lunghi possa recuperare alla risposta una quota maggiore di soggetti. Sarebbe inoltre interessante esplorare le potenzialità del prodotto su forme di acne medio-gravi in associazione alle terapie farmacologiche convenzionali, per esempio per ridurre la secchezza cutanea ed il prurito che spesso si associano all'uso dei retinoidi (topici e sistemici) ed al benzoilperossido.

Bibliografia

1. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol.* 2009; 129:2136-41.
2. Shen Y, Wang T, Zhou C, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92:40-4.
3. Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, et al. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87:135-9.
4. Misery L. Consequences of psychological distress in adolescents with acne. *J Invest Dermatol.* 2011; 131(2):290-2.
5. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60(5 Suppl):S1-50.
6. Stollery N. Acne. *Practitioner.* 2007; 251:86-91.
7. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3904B1_03_%20Acne%20Global%20Severity%20Scale.pdf
8. Goodman G. Acne and acne scarring - the case for active and early intervention. *Aust Fam Physician.* 2006; 35:503-4.
9. Zaenglein AL. Making the case for early treatment of acne. *Clin Pediatr.* 2010; 49:54-9.
10. Bartenjev I, Oremovic L, Rogl Butina M, et al. Topical effectiveness of a cosmetic skincare treatment for acne-prone skin: a clinical study. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2011; 20:55-62.
11. Capitano B, Sinagra JL, Weller RB, et al. Randomized controlled study of a cosmetic treatment for mild acne. *Clin Exp Dermatol.* 2012; 37:346-9.