

LE PRINCIPALI TERAPIE OFF LABEL IN DERMATOLOGIA PEDIATRICA

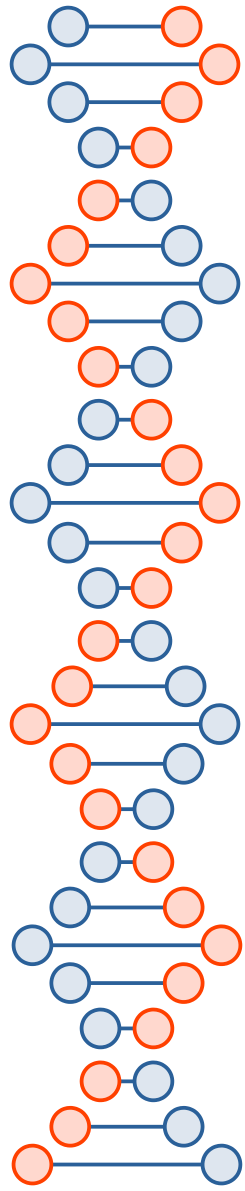
Come Prescrivere in Sicurezza

V. Cirfera

SIDeLF

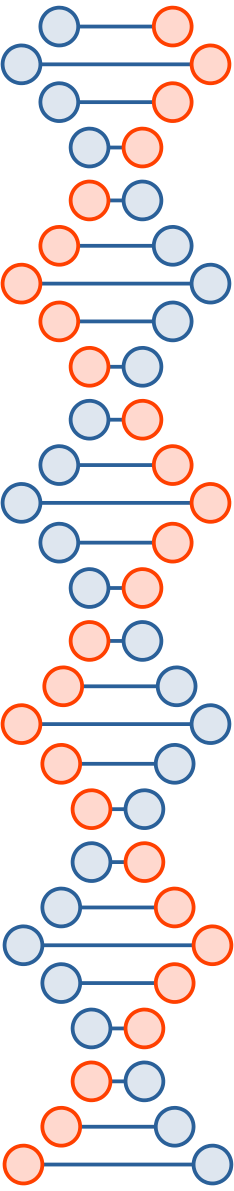


Società Italiana di **D**ermatologia **L**egale e **F**orense



FINALITA' DELLA PRESENTAZIONE

focalizza l'attenzione su una **problematica**, che il
pediatra affronta quotidianamente, pratica
comune, delineandone i profili **di prevenzione
del rischio medico-legale e di tutela medico-
paziente**



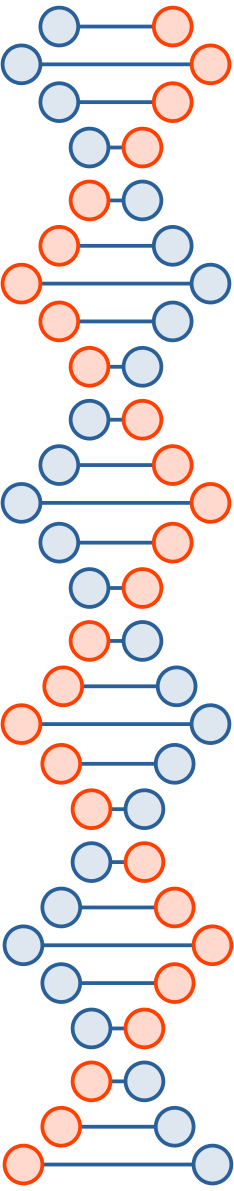
ASPETTI SALIENTI DELLA «*VEXATA QUAESTIO*»

Terapia off Label: **di cosa parliamo?**

Quali le **principali applicazioni** in Dermatologia

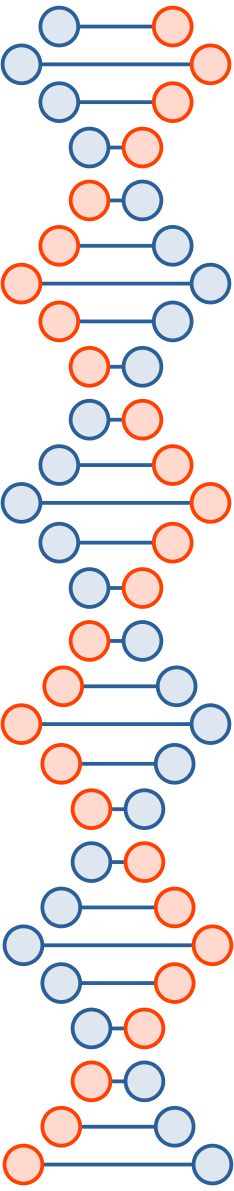
Pediatria?

Come Prescrivere in **Sicurezza e Tutela** ?



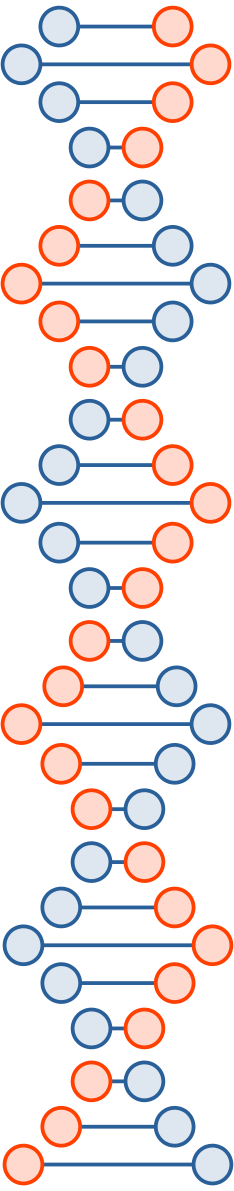
TERAPIA “OFF LABEL” IN DERMATOLOGIA PEDIATRICA

La possibilità di prescrivere un farmaco, «***fuori scheda tecnica***», **anche per età**, è **lecita** in Italia su base legislativa, a condizione che sia registrato nella **EU.**, in virtù di una **necessità** di affrontare una patologia, **non altrimenti curabile**, per l'assenza di terapie autorizzate, **a patto che** il terapeuta **rispetti** alcune **condizioni procedurali** **permissive** e **se ne assuma**, **consapevolmente, la piena responsabilità**, per sicurezza ed efficacia di ciò che prescrive.



CONCETTO PRINCIPALE

Bilancio rischio/beneficio
del Farmaco

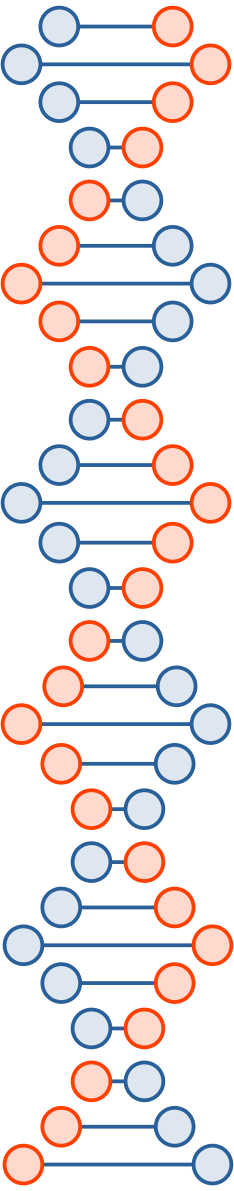


UNA PRIMA PRECISAZIONE

Terapia On label: autorizzata, con nota AIFA (dispensata dal SSN) o senza nota AIFA (non dispensata dal SSN)

Terapia off label: non autorizzata, ma legittimata (legge 94/98) e parzialmente supportata, ovvero sufficientemente sicura ed efficace, ma non ad un grado da essere riconosciuta totalmente tale dagli enti regolatori.

Terapia illecita: non autorizzata-non supportata-illegittima, di cui si conosce ancor meno bene l'efficacia e la sicurezza o addirittura **controindicata** (costituisce reato)

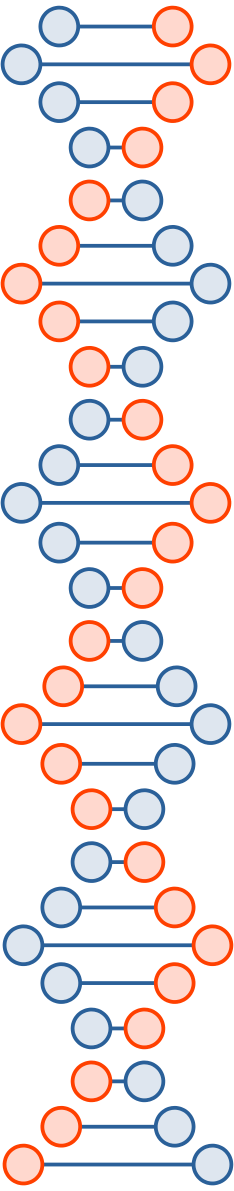


I BAMBINI NON SONO PICCOLI ADULTI QUANDO PRENDONO UN FARMACO

Il loro metabolismo è differente da quello dell'adulto e variabile con l'età.

La maggioranza dei farmaci nel mondo non sono stati messi in commercio per essere somministrati ai bambini”
e sono stati studiati per gli adulti

La terapia off label in pediatria non è l'eccezione, ma la regola (circa il 60% delle prescrizioni)



ALCUNI DATI ...

Conosciuti già da tempo

Radley et al.^[1] hanno riscontrato che l'uso farmaci in modalità off-label in medicina generale raggiunge il 21%; mentre di queste prescrizioni ben il 73% non è supportato da forti evidenze scientifiche di efficacia e/o sicurezza.

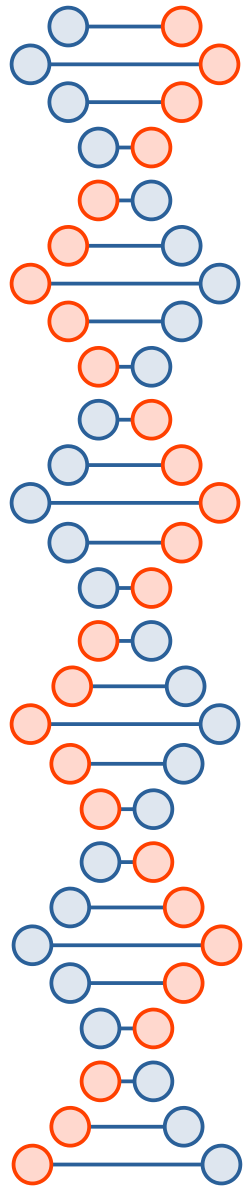
In oncologia l'uso interessa più del 50% delle prescrizioni

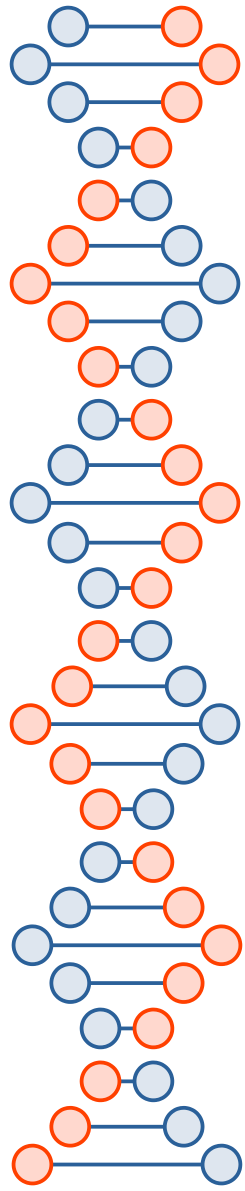
Cardiologia, neurologia e **PEDIATRIA** (fino al 60% e oltre) le discipline più interessate, mentre i dati in **Dermatologia** sono sottostimati

1. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *m Arch Intern Med.* 2006 May 8;166(9):1021-6. PMID 16682577

IN PEDIATRIA

I farmaci più prescritti in **off label** sono gli
antibiotici.



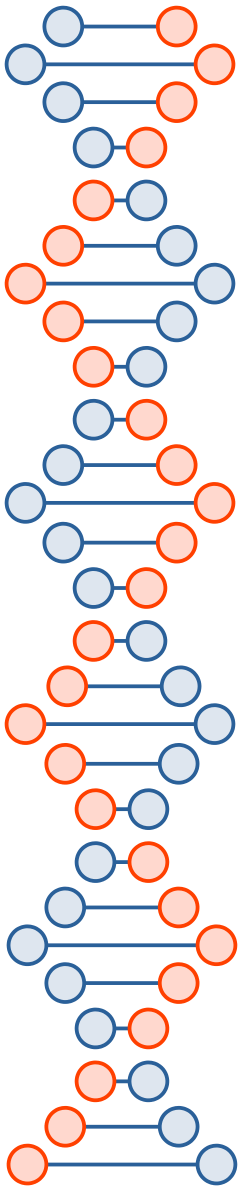


NORMATIVE NAZIONALI DI RIFERIMENTO

1. **Legge 648/1996**: Medicinali off label

Erogabili a Totale Carico del SSN

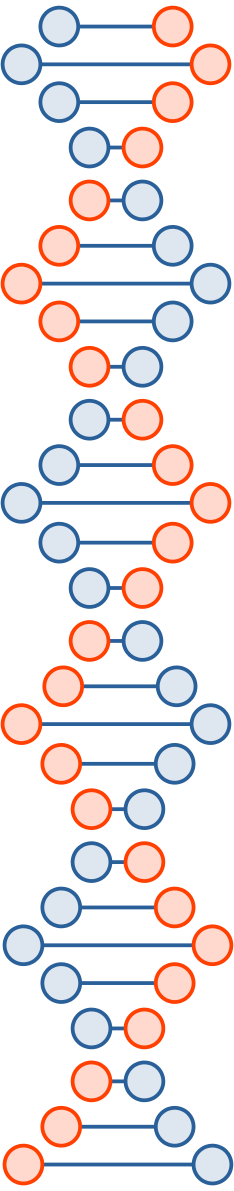
2. **Legge 94/1998**, art. 3: legge quadro



AIFA

BIF XIII, N.3 2006

- **OFF LABEL**: impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati, ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) (dose, età, via di somministrazione, indicazioni e controindicazioni) per le quali le evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non approvate da un punto di vista regolatorio

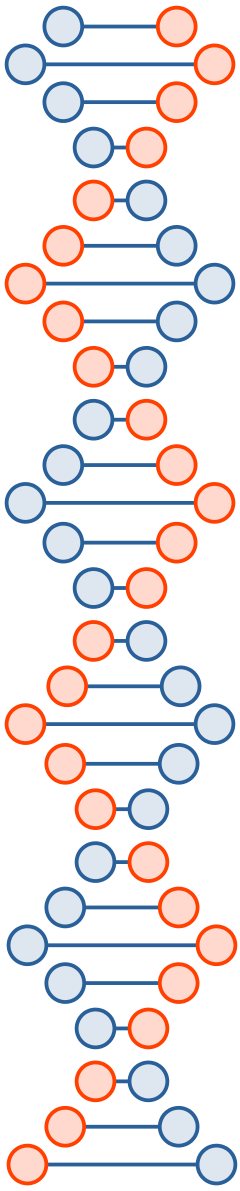


ASPETTI SALIENTI DELLA «*VEXATA QUAESTIO*»

Terapia off Label: di cosa parliamo?

Quali le principali applicazioni in Dermatologia
Pediatria?

Come Prescrivere in Sicurezza e Tutela Medico-
Paziente?



GRANDI CLASSI DI FARMACI DI INTERESSE DERMATOLOGICO e DERMATOLOGICO PEDIATRICO

Medicina Tradizionale

Cortisonici e immunosoppressori

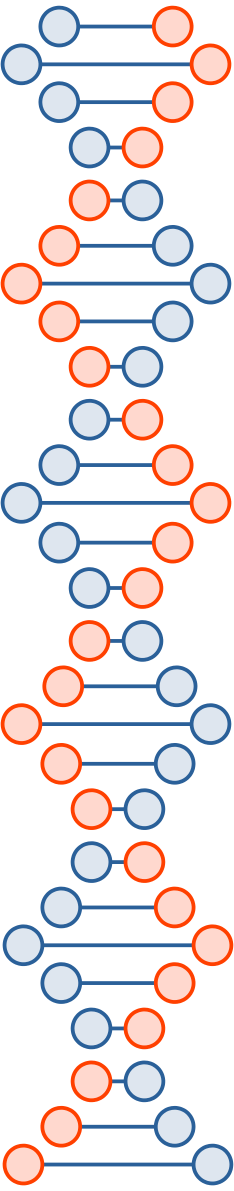
Antistaminici, Tricologici

Antivirali, Antiacneici, antimicotici

Medicina Estetica

Medicina di Precisione

Farmaci biologici e biosimilari



TERAPIA EX ADIUVANTIBUS: OFF LABEL

Rutin Quotidiana

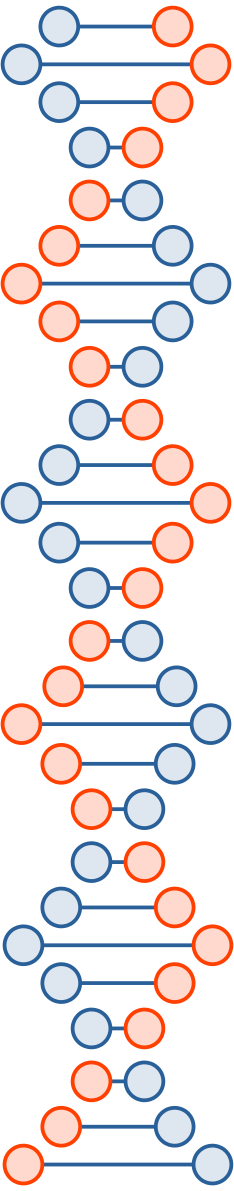
Corticosteroidi

Antistaminici

Antivirali

Antibiotici

antimicotici



NOTA 88 AIFA: Cortisonici Topici

Indicazioni «on label» dispensate SSN

Pazienti Affetti da patologie cutanee

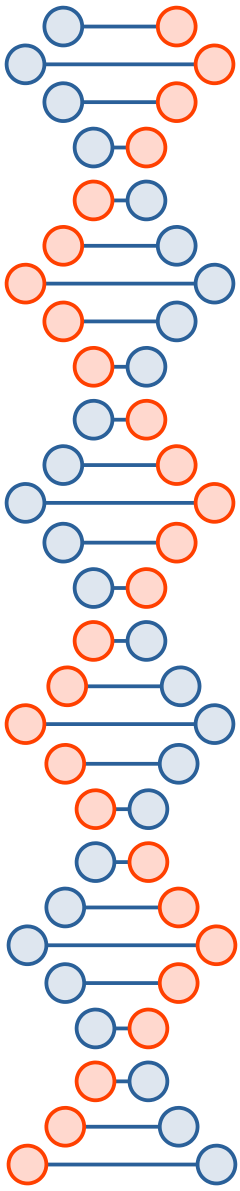
Gravi e Croniche

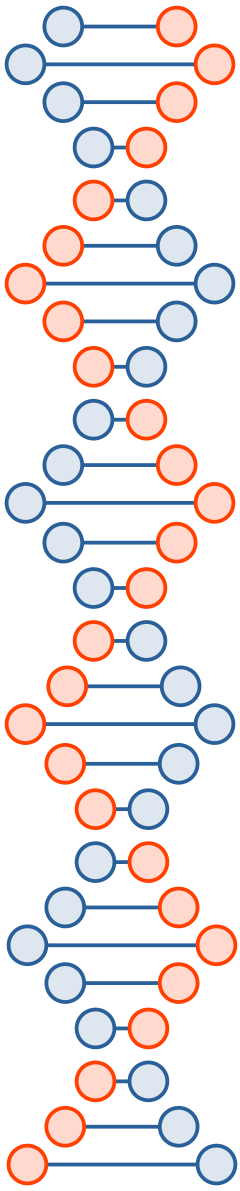
STEROIDI TOPICI NELLE DERMATOSI CRONICHE

sono «**off label**» nelle dermatosi croniche

al di sotto dei 2-6 anni e per periodi di cura maggiori di 6-8
settimane.

Nella psoriasi sono **off label** per la **forma a placche**.





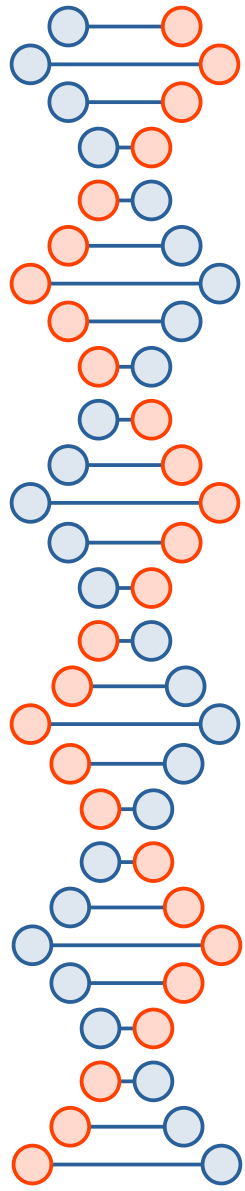
STEROIDI SISTEMICI in DERMATOLOGIA

On label:

a. per via parenterale: in casi gravi in urgenza (es. reazioni allergiche ed edema di Quincke, shock ecc)

b. per via orale: malattie flogistiche croniche gravi e diffuse

Off Label: tutto ciò che non rientra nelle condizioni di cui sopra e per periodi prolungati



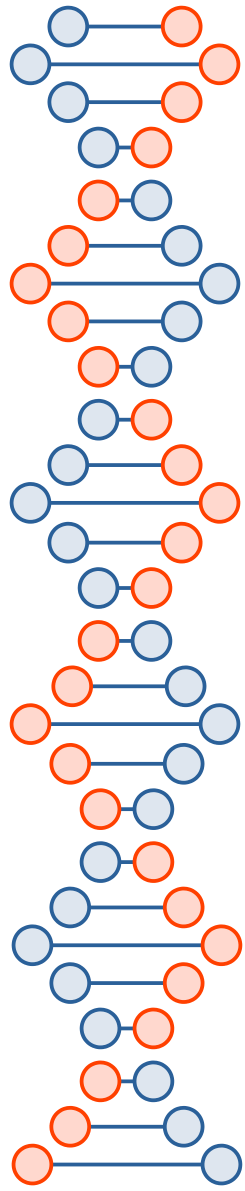
INFILTRAZIONI STEROIDEE

On label: intra-articolare-intra borsali per
sinoviti e borsiti

Off label: in cicatrici, alopecie, cisti,
placche e noduli

ATTENZIONE AI RISCHI E, QUINDI, AI
PROTOCOLLI (AD ES. CICATRICI e AA)

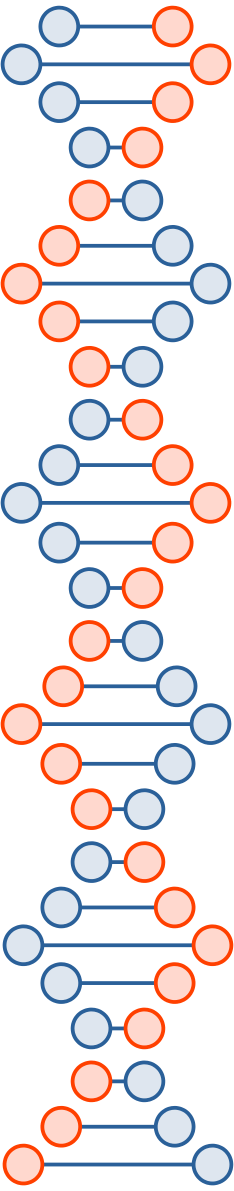




CICLOSPORINA NEGLI ADULTI

On label solo per casi gravi di malattie cutanee su base immunologica:

1. **Psoriasi**, in pazienti in cui la terapia convenzionale è inappropriata o inefficace.
2. **Dermatite Atopica**, quando è richiesta una terapia sistemica.
3. **Dermatiti Eczematose**
4. **Orticaria**, solo resistente a qualsiasi dose di antistaminico

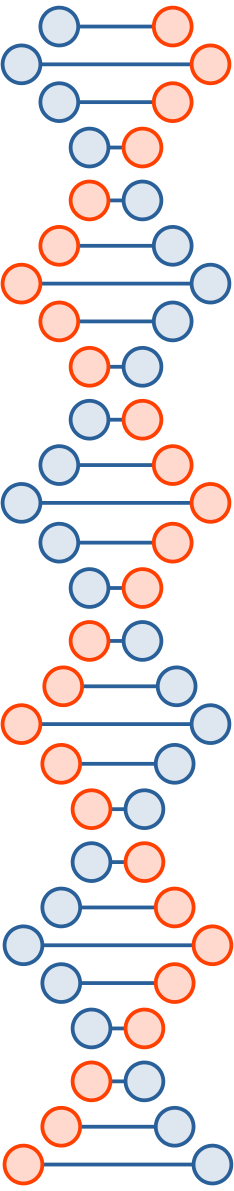


CICLOSPORINA

in Dermatologia Pediatrica è **off label**

Nei bambini in indicazioni **diverse dal trapianto** non è raccomandato ad eccezione della sindrome nefrosica, quindi, la prescrizione dovrà essere ben ponderata

NEL SUO BILANCIO RISCHIO/BENEFICIO

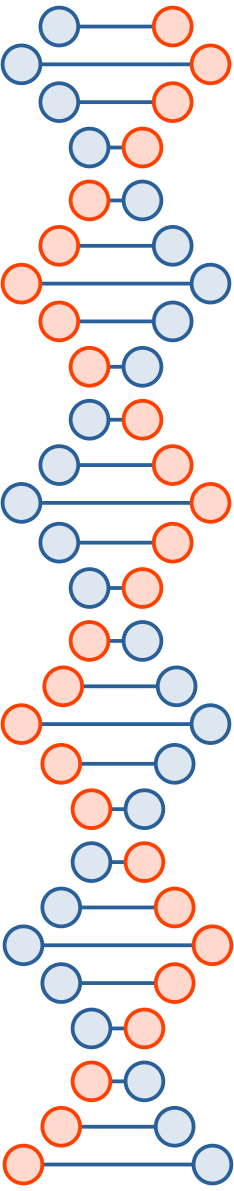


METOTREXATO

on label negli adulti

Psoriasi grave

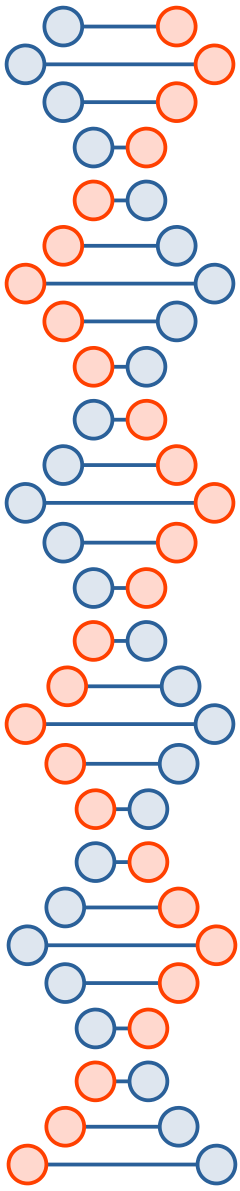
che non risponde adeguatamente ad altre
terapie convenzionali, quali retinoidi ,
fototerapia e PUVA.



MTX NEI BAMBINI

Pur Considerato utile in alcuni casi,

nei bambini è off label



TRATTAMENTI OFF LABEL PER LA **PSORIASI** PEDIATRICA (dal 30 al 90 e più %)

M.B. Haulrig et All in Psoriasi (Auckl) 2021

E. Mahe' et All. Ann Dermatol Venereol. 2020 giugno-luglio

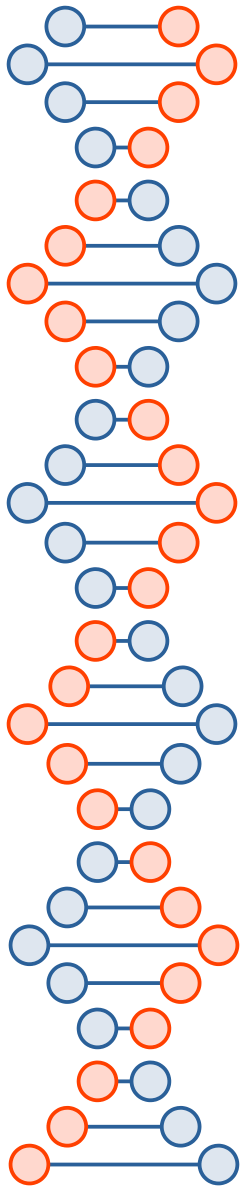
Analoghi Vit D

associazioni con steroidi topici

Tarazotene

MTX, Ciclosporina, Acitretina

Off Label in età pediatrica

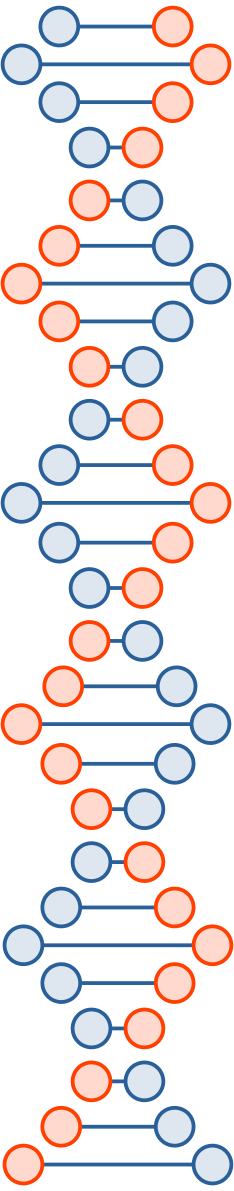


NOTA 89 AIFA* ANTISTAMINICI

On Label Dispensati SSN:

pazienti affetti da patologie su base allergica
di grado medio-grave

1. *Rinocongiuntivite allergica stagionale
2. * Orticaria persistente non vasculitica



I CASI DEGLI ANTISTAMINICI PER ETÀ'

Bilastina 10 mg cp:

dai 6 agli 11 anni di età con un peso corporeo di almeno 20 kg.

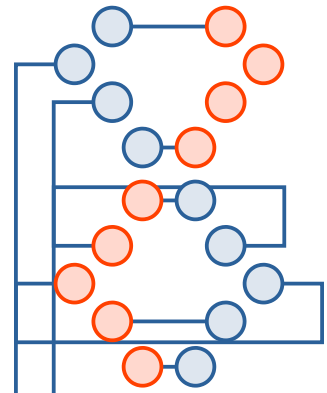
Bilastina 20 mg cp, dai 12 anni in su, come per altri antistaminici

Cetirizina: a partire dai 2 anni, in gocce

Oxatomide: sciroppo, da un anno in poi, dermatite atopica e allergia alimentare

Loratadina: sciroppo, dai 2 anni in su con un peso superiore a 30 kg.

Ebastina: dai 12 anni in su, per via sublinguale, per rinocongiuntivite, solo il 10 mg per orticaria in soggetti sopra i 18 anni



Published: 15 August 2019

Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline

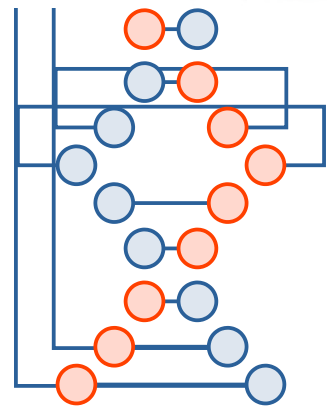
Carlo Caffarelli, Francesco Paravati, ... Fabio

Cardinale

+ Show authors

Italian Journal of Pediatrics 45,

Article number: 101 (2019) | [Cite this article](#)



ORTICARIA

First line

Second-generation H₁-antihistamines at standard dose

On Label



If inadequate control: after 2 weeks or earlier, if symptoms are intolerable

Second line

- <12 ys. Increase second-generation H₁-antihistamines dosing (up to 4 times the standard dose)*
- > 12 years. Add omalizumab to second-generation H₁-antihistamine

On Label

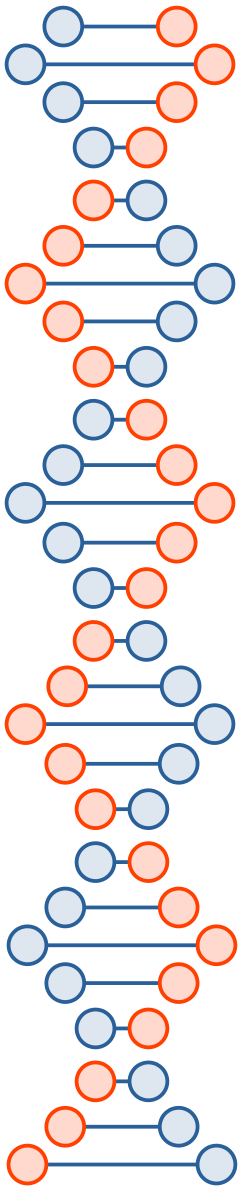


If inadequate control after 6 weeks or earlier, if symptoms are intolerable

Third line

- <12 years. Second-generation H₁-antihistamines plus antileukotrienes* or omalizumab (>6 ys)* or cyclosporin-A*
- ≥12 years. Increase second-generation H₁-antihistamines dose (up to 4 times) or second-generation H₁-Antihistamines plus antileukotrienes* or cyclosporin-A*

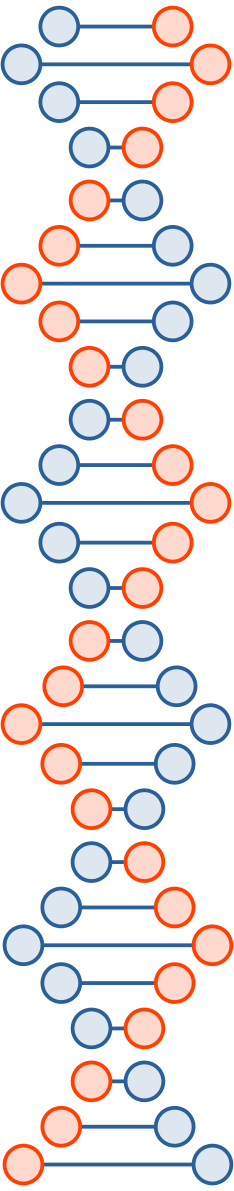
Trattamento di CU nei bambini. *fuori etichetta



OFF LABEL
(ROUTIN)

Sindromi allergiche varie e

sindromi pruriginose aspecifiche



TERAPIA OFF LABEL NELLA DERMATITE ATOPICA

Anche nella D.A. è rilevante (60% circa)

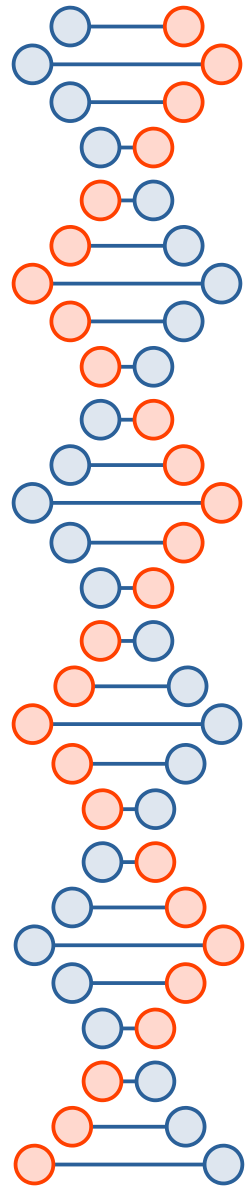
sia topica che sistemica,

in ordine sia all'indicazione che all'età, spt nel primo anno di vita.

Anche in questi casi gli studi sono limitati

(A. Lesiak et All)

Sistemici off label: Antistaminici, antibiotici, cortisonici



IMMUNOMODULATORI

Inibitor della calcineurina (TIMs)

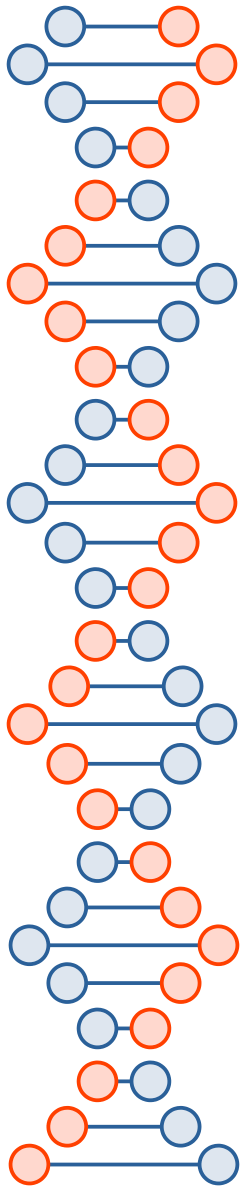
Tacrolimus

on label nella **Dermatite Atopica** moderata-grave

degli adulti e dei bambini maggiori dei 2 anni per non più di 6 settimane

off label

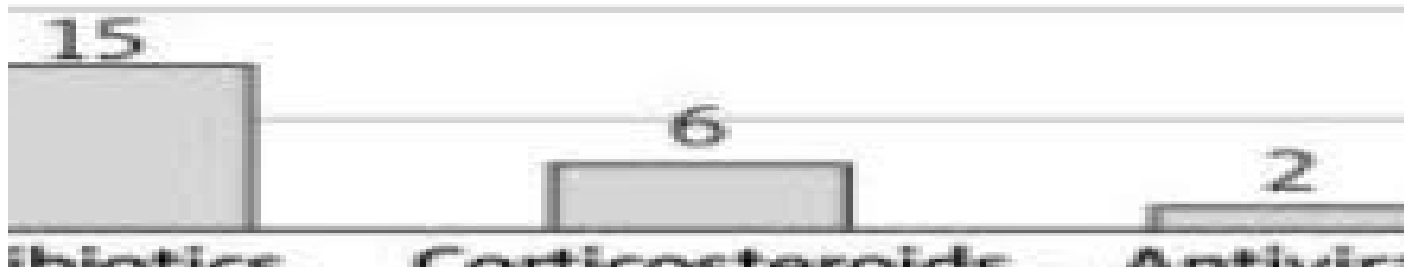
al di sotto dei due anni

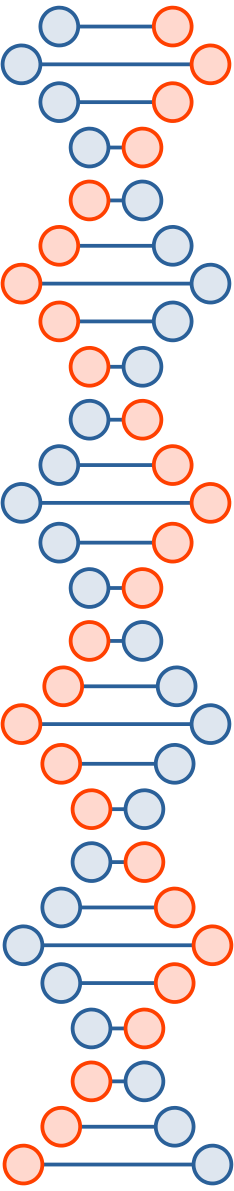


GLI ANTISTAMINICI RISULTANO I FARMACI SISTEMICI PIU' PRESCRITTI, in OFF LABEL, NELLA DERMATITE ATOPICA

Postepy Dermatol Alergol 2023

Feb; 40(1):72-77.

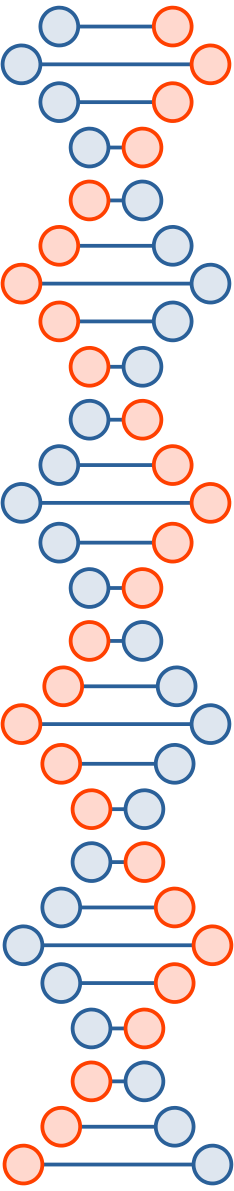




DERMATITE ATOPICA

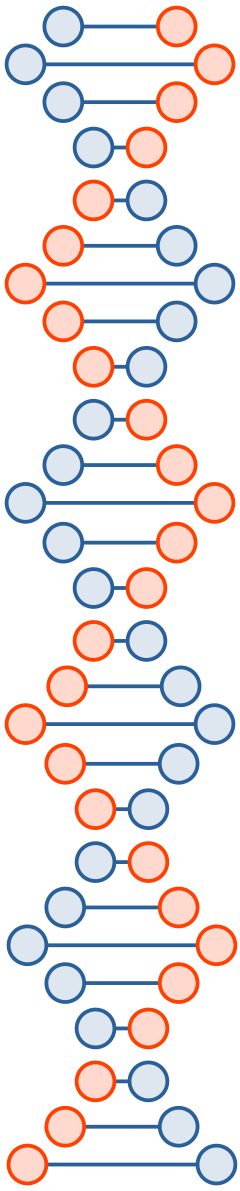
La **CsA** è l'unico agente immunosoppressore sistemico approvato per la D.A. in pazienti **maggiori di 16 anni**

il **MTX** rimane una opzione importante per il controllo dei sintomi a lungo termine con un alto profilo di tollerabilità , ma non è registrato per D.A.



NOTA AIFA 84 ANTIVIRALI ON LABEL SSN

Rende facilmente accessibili i trattamenti sia per le infezioni da **HVS 1** che **2** e quelle da **VZ**, per cui in questi casi l'**aciclovir**, che è autorizzato per quasi tutte le terapie, rende inapplicabile il ricorso, per le stesse indicazioni, ad altri antivirali di classe



ACICLOVIR

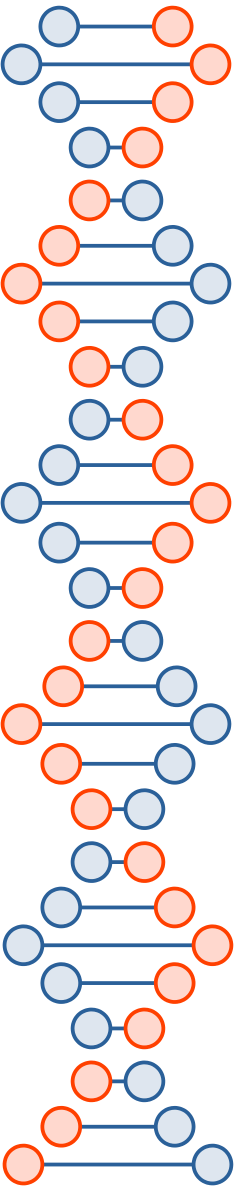
Off label:

HSV neonatale e gravi infezioni da HSV nei bambini

immunocompromessi

Non indicato nei bambini minori di 2 anni in caso di

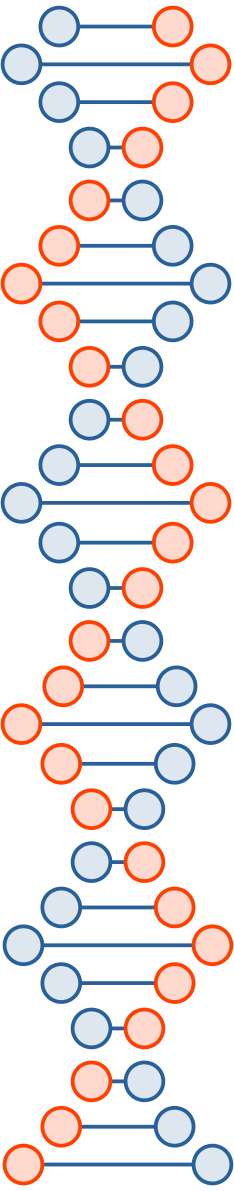
varicella



VALACICLOVIR

Off label:

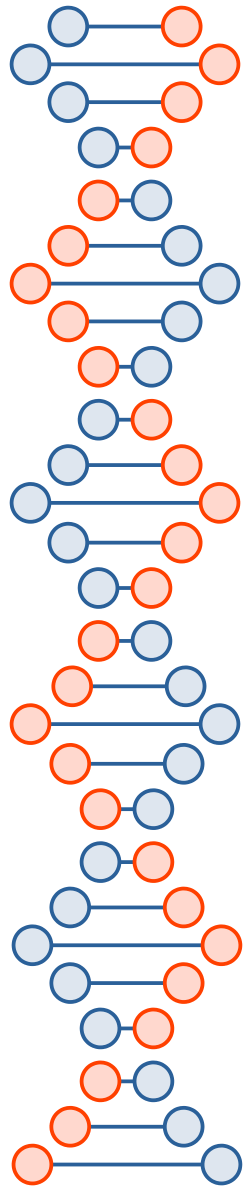
età inferiore ai 12 anni



FAMCICLOVIR

Non consigliato

nei bambini e adolescenti



BRIVUDINA

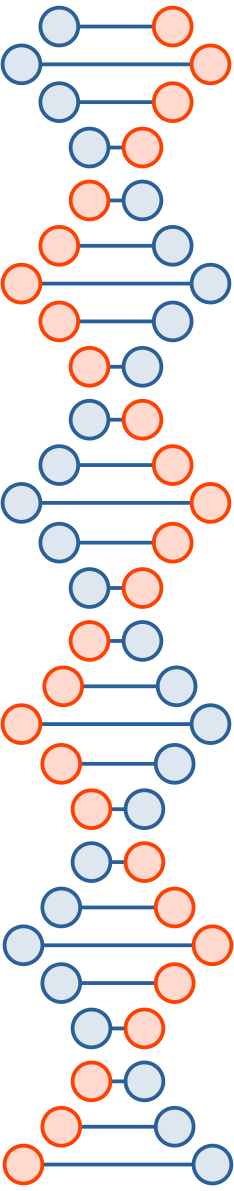
indicata solo nell'Herpes Zoster

0-18 anni:

farmaco **non consigliato**, in quanto

non è nota la sicurezza e l'efficacia

ACNE GIOVANILE

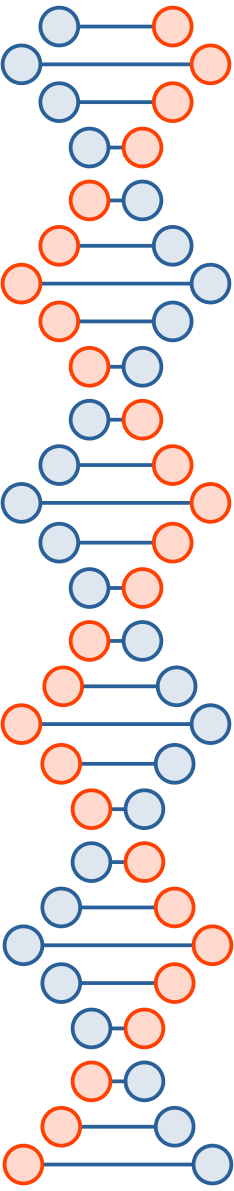


Isotretinoina e retinoidi topici

Flutamide

Ciproterone acetato

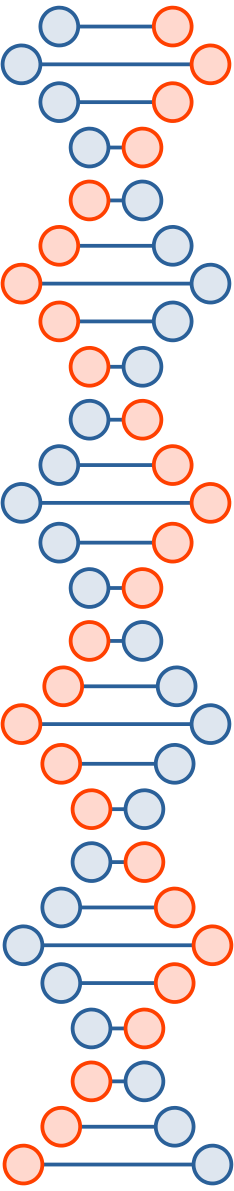
Spironolattone



ISOTRETINOINA

Autorizzata per Forme gravi di acne (come acne nodulare o acne conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) resistenti a cicli adeguati di terapia standard con antibiotici sistemici e terapia topica

Off label in acne lieve moderata e nella cute iper-seborroica

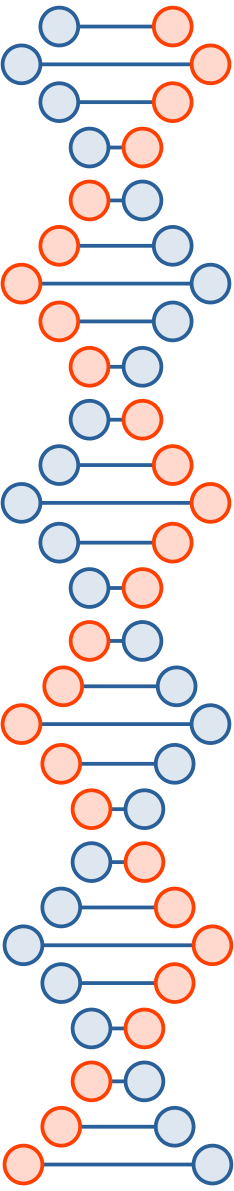


RETINOIDI TOPICI

Tretinoina, Adapalene e Trifarotene:

off label nei bambini minori di 12 anni e
nell'acne nodulo-cistica

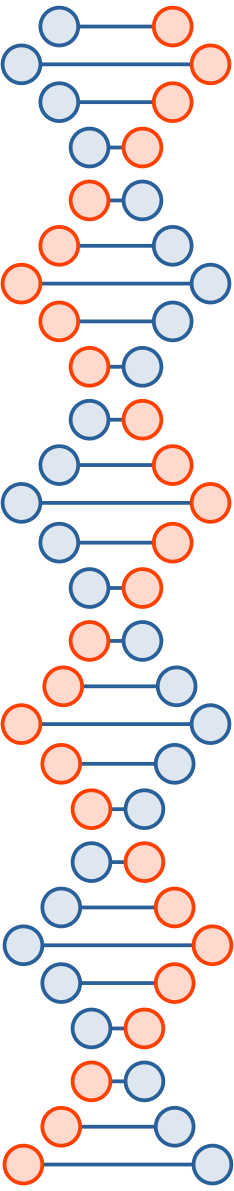
Obbligo di monitoraggio aggiuntionale
per Trifarotene



CIPROTERONE ACETATO+ETINILESTRADIOLO

On Label: Trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o irsutismo nelle donne in età fertile, dopo che la terapia topica od il trattamento antibiotico sistemico siano falliti.

Non indicato prima del menarca



SETTORI PARTICOLARI

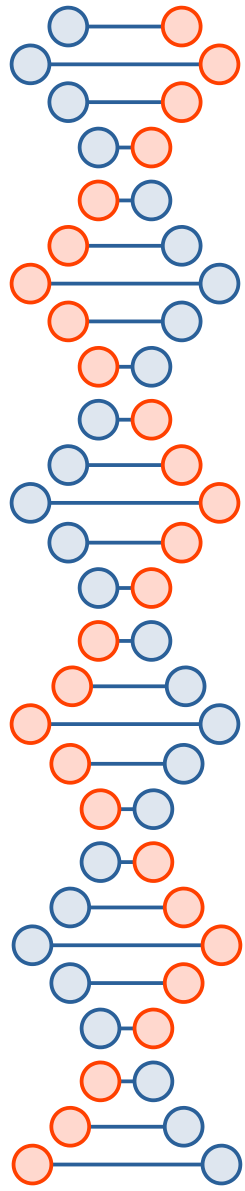
1. Estetica

2. Tricologia

in cui la **terapia** è **pluri-finalistica** (tra patologia, dismorfismo e vanità) e, spesso, **incerta, non ben codificata in o da**

linee guida, specie nel suo **bilancio rischi/benefici**, motivo

per cui è **«off label»**

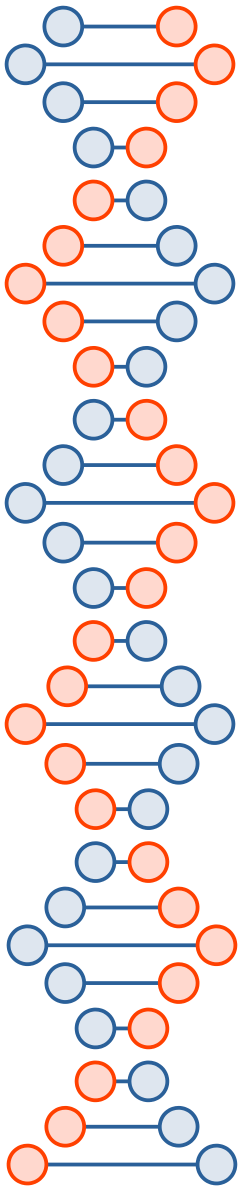


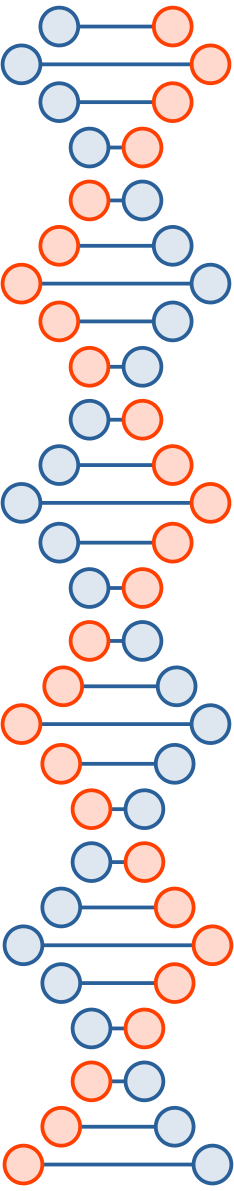
TOSSINA BOLTULINICA in PEDIATRIA OFF LABEL IN ITALIA ILLECITO per ETA' in ENGLAND

Il 1° ottobre 2021 è entrato in vigore in Inghilterra
il «*Botulinum Toxin and Cosmetic Filler Children
Act. 2021*», che reprime come reato la
somministrazione di botulino e filler sui minori di
18 anni.

TRICOLOGIA

IN PEDIATRIA è INTERESSANTE
IL CASO DELLA ALOPECIA AREATA





STEROIDI in ALOPECIA AREATA

prima scelta, ma off label in età pediatrica

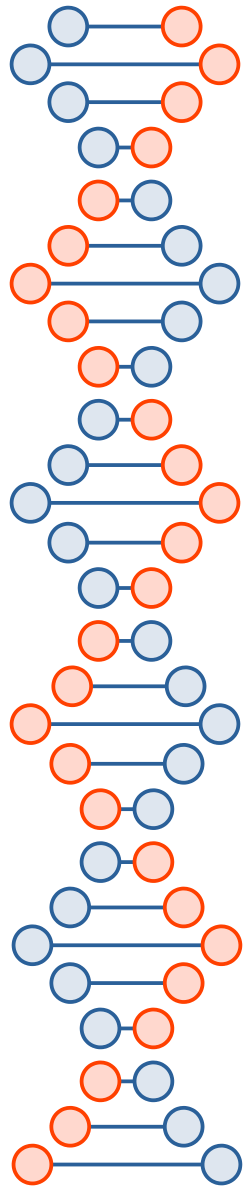
con rapporto rischio/beneficio da ben valutare

per via topica nei casi lievi-moderati

per via intradermica nelle singole aree e per via sistemica

nelle alopecie più estese si hanno benefici maggiori, ma transitori

Valutare la sicurezza nel medio-lungo periodo



ALTRI TRATTAMENTI in ALOPECIA AREATA in ETA' PEDIATRICA

Trattamenti **revulsivanti**

Inibitori della **calcineurina**

Stimolazione da contatto con **immunostimolanti** (SADBE e DPCP)

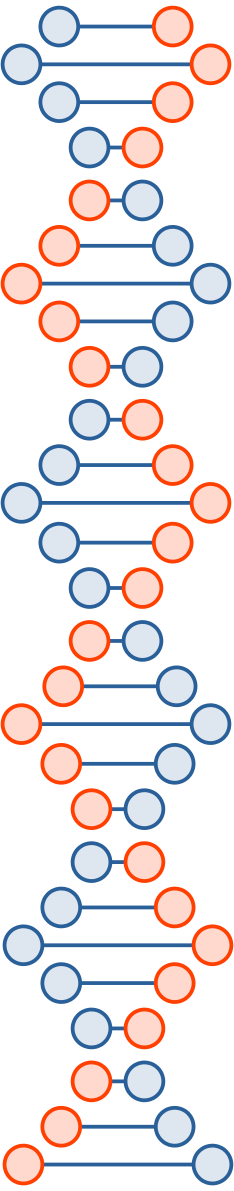
Immunosoppressori (CsA- Azatioprina - MTX)

Ditranolo, Minoxidil, PRP (Plasma Ricco di Piastrine)

Tutti of label

Farmaci Innovativi anti Janus Kinasi (JAK) : Baricitinib

Autorizzato per le forme gravi di AA nell'adulto, ma rimane **off label in età pediatrica** anche se una opportunità di cura nelle alopecie totali e universali

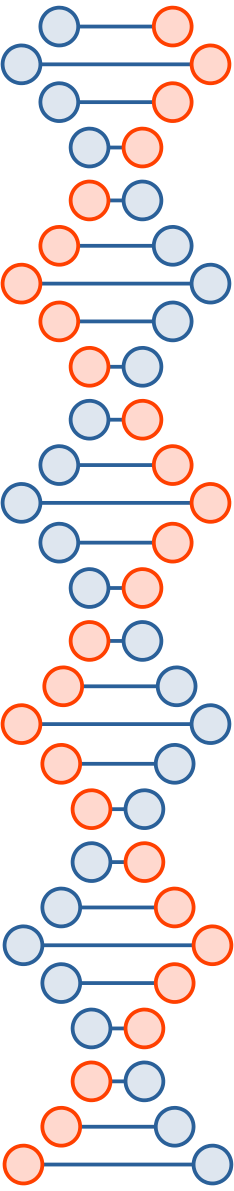


FINASTERIDE in PEDIATRIA

off label

Non indicata

illecita



INFEZIONI MICOTICHE CUTANEE

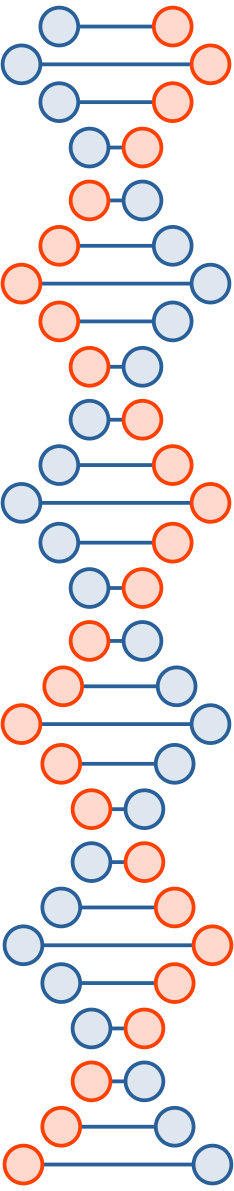
Tinee capitis: **griseofulvina** **on label** in pediatria

Dermatomicosi, micosi delle mucose e delle pseudomucose e onicomicosi: **terbinafina**, non indicata al di sotto dei 2 anni

fluconazolo: **on label** in pediatria (0-17)

Pitiriasi Versicolor: **itraconazolo**, non indicato nei bambini e adolescenti, tranne casi selezionati in **off label**

Dermatiti seborroiche gravi: **Ketoconazolo**, come shampo e crema in adolescenti maggiori dei 12 anni, **off label** prima



PARASSITOSI CUTANEE PEDIATRICHE

Permetrina 5% (scabbia): non deve essere usato nei neonati e nei lattanti sotto i 2 mesi, a meno che il medico non lo ritenga indispensabile e al di sotto dei 23 mesi, deve essere somministrato sotto stretto controllo medico per studi insufficienti sulla sicurezza

Nella pediculosi è off label (1%), controindicata prima dei 6 mesi

Ivermectina: il suo uso non è sicuro nei bambini con un peso minore a 15 kg

Benzoato di Benzile 10-25%:

è un galenico, si può usare con sicurezza dai due mesi in poi

Malathion è controindicato nei neonati

TERAPIA MEDICA DEGLI ANGIOMI IN Età PEDIATRICA

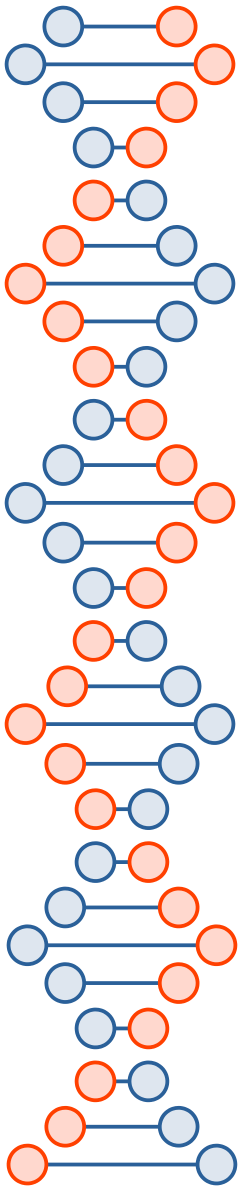


G. Bartolozzi. Il
propranololo nel
trattamento dei gravi
emangiomi.

Medico e Bambino
pagine elettroniche
2009;12(9)

PROPANOLOLO

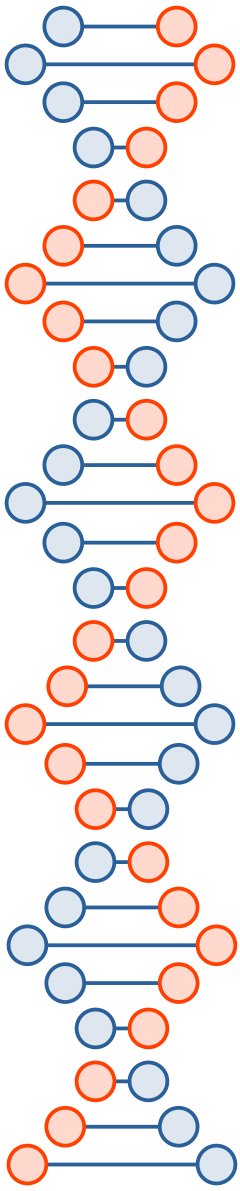
è un farmaco beta-bloccante che **nell'emangioma infantile** agisce arrestando la fase proliferativa, con rapida involuzione della lesione, con una percentuale di successo superiore al 80-90%.

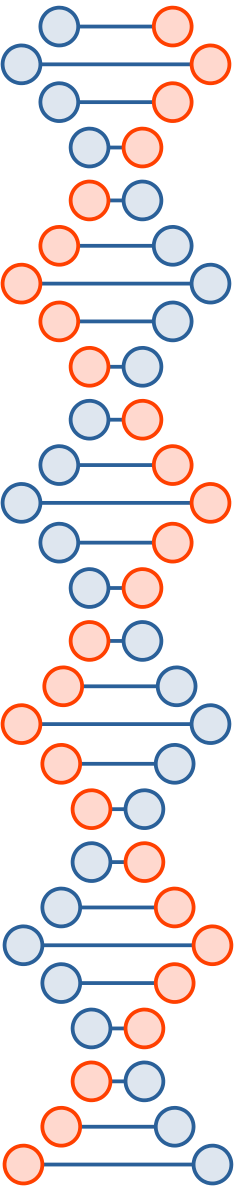


PROPANOLOLOL ON / OFF LABEL

on label:

in soluzione orale, per il trattamento degli **emangiomi infantili** in fase proliferativa che richiedono terapia sistemica in bambini di età compresa tra le **5 settimane e i 5 mesi (periodo di inizio)** **2-3 mg/kg** die, in 2-3 dosi per 6 mesi, ripetibile in caso di recidive





ASPETTI SALIENTI DELLA «*VEXATA QUAESTIO*»

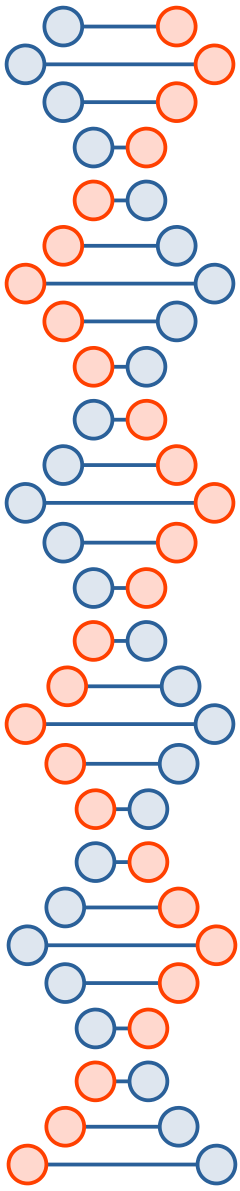
Terapia off Label: di cosa parliamo?

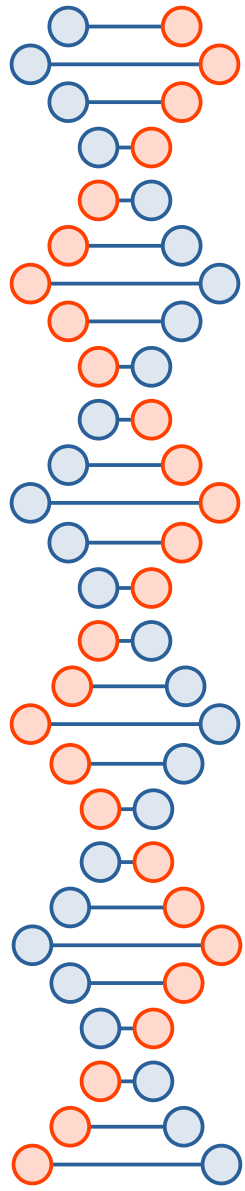
Quali le principali applicazioni in Dermatologia
Pediatria?

Come Prescrivere in Sicurezza e Tutela Medico-
Paziente?

PRESCRIZIONE OFF LABEL E RESPONSABILITA' MEDICA

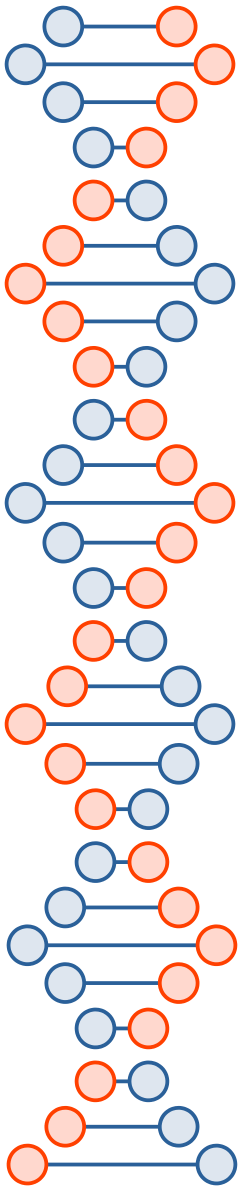
Quali sono i rischi legati all'utilizzo "Off-label" dei farmaci e quale la prevenzione?





PRIMA DI PRESCRIVERLA

si deve valutare quel **rischio intrinseco correlato** alla
mancanza di regolamentazione da cui parte
la responsabilità



IL RISCHIO MEDICO-LEGALE è CONDIZIONATO

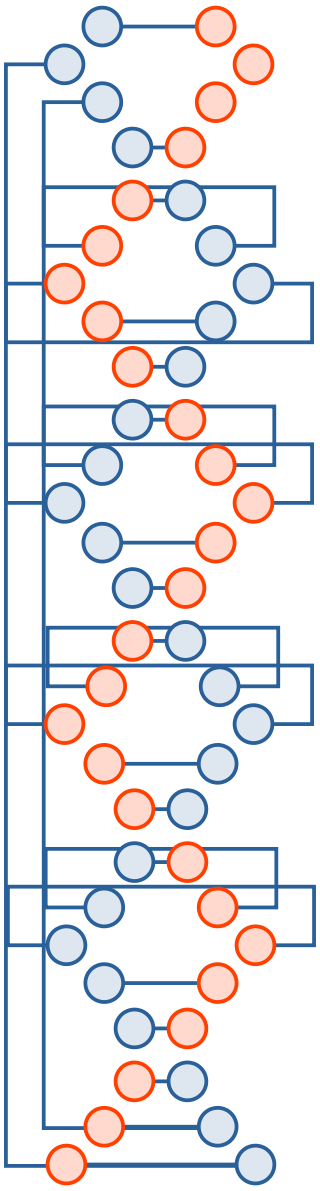
Dall'inosservanza dei criteri permissivi o

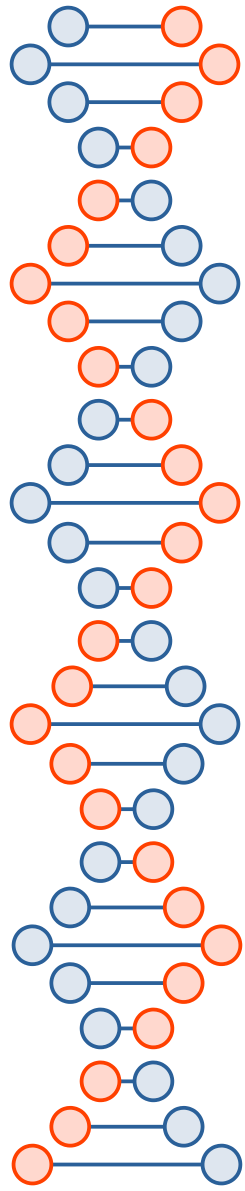
giustificatori o

di legittimazione

CRITERI PERMISSIVI CHE RENDONO LECITA LA TERAPIA OFF LABEL

CRITERI PERMISSIVI DI PRESCRIZIONE IN MODALITÀ "OFF LABEL"

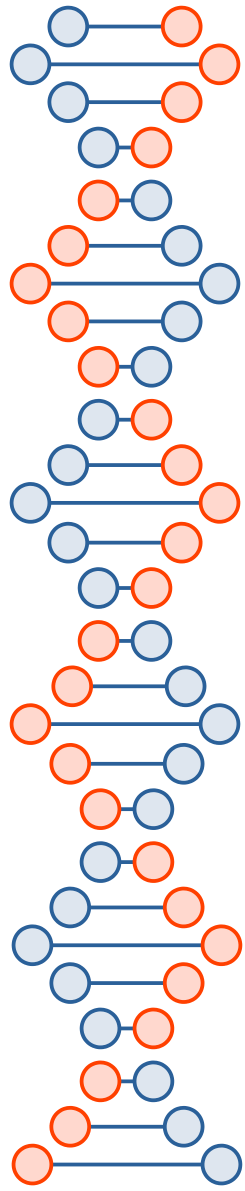




CRITERI DI LEGITTIMAZIONE DELLA TERAPIA OFF LABEL

- 1 -

1. **Farmaco** prodotto industrialmente e registrato nella Farmacopea Ufficiale (**F.U.**)
2. **Patologia** non altrimenti curabile
3. **Casi** selezionati
4. **Consenso** Informato



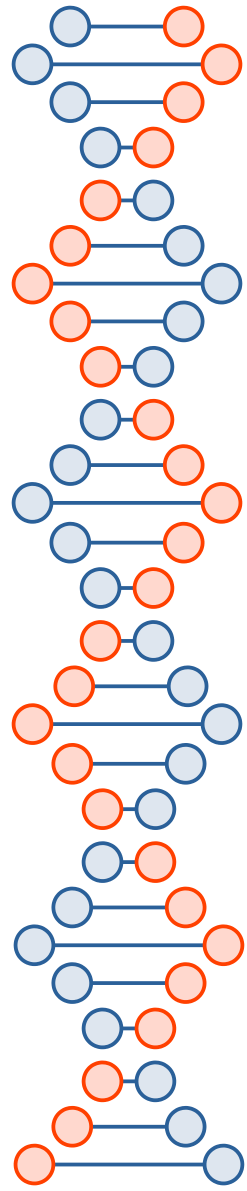
CRITERI DI LEGITTIMAZIONE DELLA TERAPIA OFF LABEL

- 2 -

6. Documentazione scientifica qualificata (fonti), pubblicata su riviste scientifiche accreditate a livello internazionale
7. Sicurezza ed Efficacia del trattamento, ovvero del rapporto rischio-beneficio

Assunzione diretta di **responsabilità** del sanitario

per eventuali inconvenienti della terapia



LA TERAPIA OFF LABEL

Può essere contestata come illecita

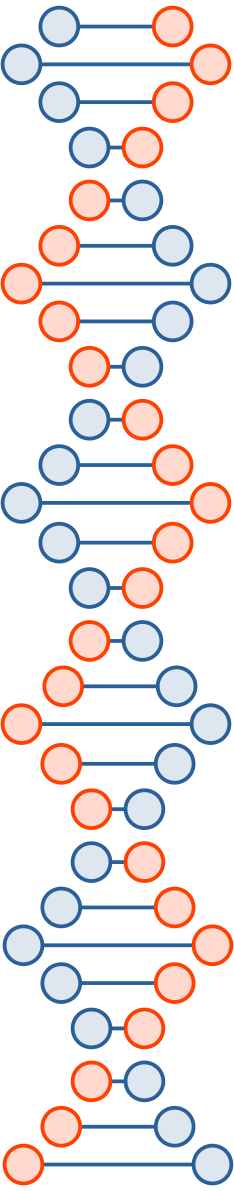
in difetto di tali criteri

CONSENSO INFORMATO SCRITTO

per la legittimazione della terapia off label è

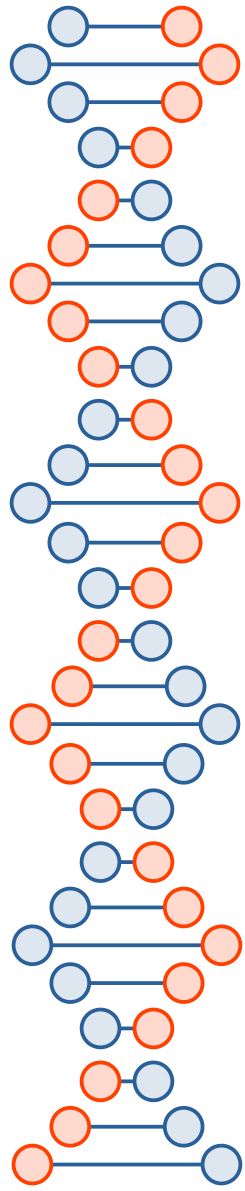
necessario che si proceda ad un'appropriata, adeguata e **reale** informazione del paziente ed all'ottenimento del suo consapevole e partecipato **consenso scritto** e firmato da parte dei genitori o dei tutori, a valore probatorio **(Corte di Appello di Roma, 27-03-2007)**





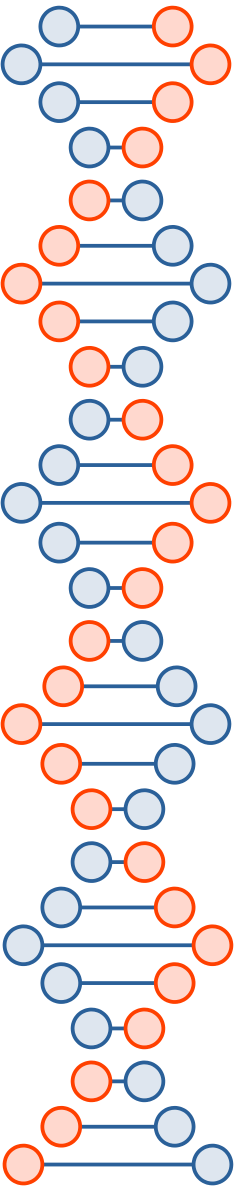
CONSENSO REALMENTE INFORMATO

è necessario che il medico spieghi al paziente il
razionale della terapia, il **rischio** di possibili eventi
avversi e quali dati di efficacia sono effettivamente
disponibili nell'uso off label del farmaco che si
intende somministrare.



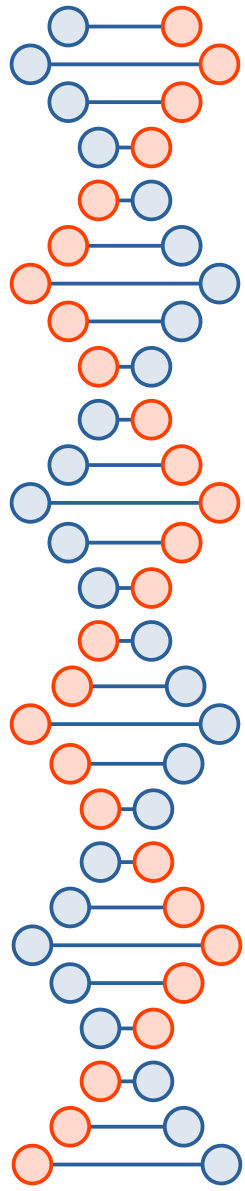
COME PRESCRIVERE IN SICUREZZA IN TERAPIA OFF LABEL

- 1. Accertarsi** di aver posto una diagnosi corretta
- 2. Leggere il foglietto illustrativo** e chiedersi Auto-Quesito il perché il farmaco non è stato autorizzato
- 3. Ponderare** l'indicazione all'uso off label, onde essere certi che non esista una cura autorizzata ed essere in grado di dimostrarlo o, al contrario, non si sconfini nell'atto non indicato o illecito
4. Valutare bene il rapporto **vantaggi/svantaggi**, in quanto il sanitario è sempre responsabile della sicurezza del suo paziente
- 5. Accertarsi** che il paziente (se minore capace) e/o il suo tutore) **abbia compreso** le informazioni preventive rese
- 6. Monitorare la cura**



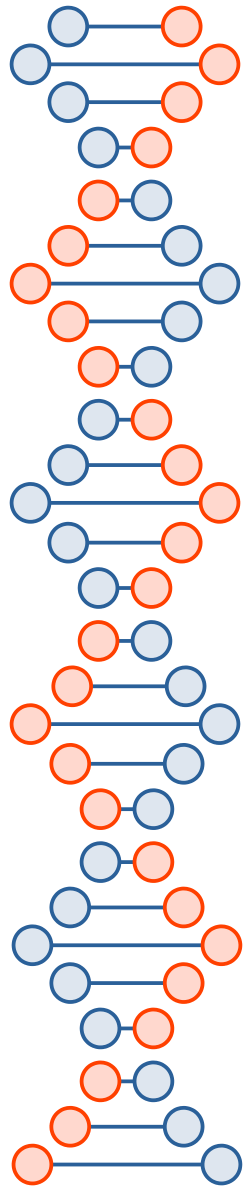
REGOLE PER TUTELARSI

1. acquisire il **valido consenso** dei genitori o del tutore
2. **Conservarlo** per almeno 5 anni in ospedale e 10 in libera professione
3. agire in modo **esente da rimprovero** di colpa specifica e aspecifica, dopo aver verificato che:
 - a. non vi siano terapie autorizzate
 - b. Il farmaco non comporta rilevanti effetti collaterali
 - c. vi sia la necessità terapeutica dettata dalle condizioni cliniche (cura indispensabile)
 - d. esistano riferimenti di letteratura qualificata per sicurezza ed efficacia
4. Far inserire nella polizza RC Professionale la **clausola** della terapia off label



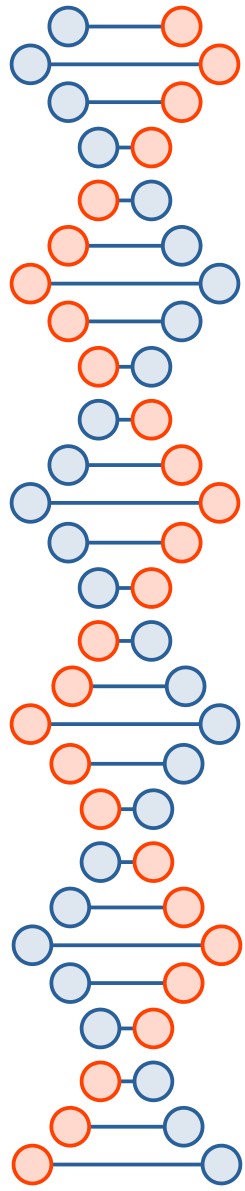
CONCLUSIONI

La terapia off label **non è illegale**, in molti casi **necessaria** in assenza di altre strade percorribili, a patto che la sua **sicurezza ed efficacia** sia quanto meno sufficiente, in modo che si venga a contenere la responsabilità che grava sul prescrittore, dopo che lo stesso ne **abbia parlato in modo semplice e chiaro con i genitori** o il tutore del piccolo e ne abbia ricevuta garanzia di loro comprensione.



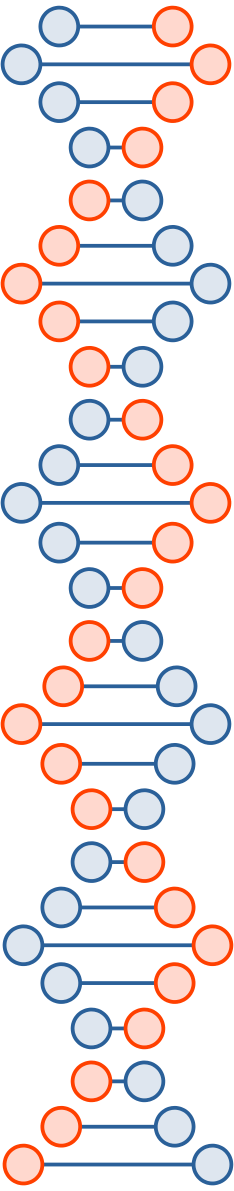
CONCLUSIONI

La prescrizione di farmaci off label è dunque consentita e disciplinata da un punto di vista normativo e rappresenta un' importante opportunità, che può portare a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di alcune patologie, però deve obbedire a dei criteri permissivi, che devono essere ben conosciuti dal medico, per andare esente da colpa professionale in caso di contestazioni



GRAZIE

PER L'ATTENZIONE



FARMACI BIOLOGICI

in DERMATOLOGIA PEDIATRICA di PRECISIONE

Dupilumab: anticorpo monoclonale che inibisce la via flogogena mediata dalla IL- 4 e 13, autorizzato per Dermatite Atopica medio-grave di adulti e adolescenti maggiori dei 12 anni e nelle forme gravi di DA. di bambini maggiori di 6 mesi fino a 11 anni.

Secukinumab: anticorpo monoclonale anti IL-17, per Psoriasi a Placche moderata-severa in bambini maggiori di 6 anni di età

Omalizumab: anticorpo monoclonale anti IgE approvato per Orticaria Cronica Spontanea in adolescenti maggiori di 12 anni che non rispondono agli antistaminici

Etanercept: approvato x psoriasi a placche grave, adulti e maggiori di anni 8

BIOSIMILARI in ETA' PEDIATRICA OFF LABEL

- Gli anti TNF alfa hanno mostrato un **profilo di sicurezza migliore** rispetto agli altri farmaci per uso sistemico tradizionali, come di **prima linea per la psoriasi a placche cronica grave nei bambini dai 4 anni in su**, con registrazione del minor numero di effetti collaterali, tanto da **non far sospendere la terapia in nessun caso trattato**

1. **Studio internazionale** e multicentrico condotto in 20 centri tra USA, Canada ed Europa su 390 bambini e adolescenti tra i 6 e i 17 anni IAMA Dermatology Sicurezza dei farmaci sistemici per la psoriasi pediatrica Inge MGJ Bronchers et al, 2017; 153(11): 1147-1157

2. **Trattamento della psoriasi grave nei bambini** : raccomandazioni di un gruppo di esperti italiano A. Belloni Fortina et al. Giornale europeo di dermatologia 176, 1339-1354