

# Regolamentazione e uso clinico degli apteni per *patch test*



**AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**  
Direttore Generale: Nicola Magrini

**SEZIONE 1**  
*a cura di*

**AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**  
Beatrice Chelli, Tommaso Eliseo, Michela Maggioletti, Isabella Marta, Milica Mitrevski, Maria Nicotra

**SEZIONE 2**  
*a cura del*

**TAVOLO TECNICO AIFA SULL'USO CLINICO DEGLI APTENI PER *PATCH TEST***

**COORDINAMENTO**

Isabella Marta, Maria Nicotra (AIFA – AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO)  
Maria Nicotra (AIFA – AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO)

**COMPONENTI DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Beatrice Chelli, Tommaso Eliseo, Michela Maggioletti, Isabella Marta, Milica Mitrevski, Maria Nicotra

**COMPONENTI ESTERNI**

Maria Cristina Artesani, Paolo Mascagni, Carlo Pini, Enrico Scala

**RAPPRESENTANTI DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE DI SETTORE**

Riccardo Asero (AAIITO - ASSOCIAZIONE ALLERGOLOGI ED IMMUNOLOGI ITALIANI TERRITORIALI ED OSPEDALIERI)  
Anna Belloni Fortina (SIDERP - SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA PEDIATRICA)  
Monica Corazza (SIDAPA - SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA ALLERGologica, PROFESSIONALE E AMBIENTALE)  
Antonio Cristaudo (ADOI - ASSOCIAZIONE DERMATOLOGI VENEREOLOGI OSPEDALIERI ITALIANI E DELLA SANITÀ PUBBLICA)  
Gian Luigi Marseglia (SIAIP - SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA)  
Eustachio Nettis (SIAAIC - SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA, ASMA ED IMMUNOLOGIA CLINICA)  
Luca Stingeni (SIDEMAST - SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA MEDICA, CHIRURGICA, ESTETICA E DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE)

**PER LE ATTIVITÀ DI EDITING, IMPAGINAZIONE E GRAFICA**

Ivano Comessatti, Filippo Pomponi (AIFA – AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO)

Citare il presente documento come segue:

Regolamentazione e uso clinico degli apteni per *patch test*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2023.

Regulation and clinical use of haptens for patch testing. Rome: Italian Medicines Agency, 2023.

ISBN 979-12-80335-16-6

Il documento è disponibile consultando il sito web

[www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)

|   |    |
|---|----|
| <b>PREFAZIONE</b>   | 4  |
| <b>INTRODUZIONE</b>   | 6  |
| <b>SEZIONE 1 - IL PERCORSO DI REGOLAMENTAZIONE DEGLI APTENI PER <i>PATCH TEST</i>:<br/>L'APPROCCIO DELL'AIFA</b>                            | 9  |
| 1. 1 Autorizzazione in via eccezionale e temporanea di apteni necessari<br>in assenza di alternative autorizzate <i>ope legis</i> o con AIC | 10 |
| 1. 2 Istituzione del Tavolo tecnico per l'uso clinico di apteni per <i>patch test</i>   | 11 |
| 1. 3 Elaborazione di un documento di assicurazione della qualità delle<br>preparazioni estemporanee di <i>patch test</i>                    | 11 |
| 1. 4 Individuazione di un modello di classificazione degli apteni per <i>patch test</i>   | 11 |
| 1. 5 Elaborazione di una linea guida sui criteri di valutazione<br>dei dossier di apteni  | 11 |
| 1. 6 Partecipazione ai gruppi europei operanti<br>nell'ambito dei medicinali allergeni  | 12 |
| 1. 7 Individuazione di interventi legislativi <i>ad hoc</i>   | 12 |
| <b>SEZIONE 2 - LE SERIE AGGIORNATE DI APTENI PER <i>PATCH TEST</i> ELABORATE DAL<br/>TAVOLO TECNICO AIFA</b>                                | 13 |
| 2.1 La Serie Base Adulti  | 15 |
| 2.2 La Serie Base Pediatrica  | 16 |
| 2.3 Le serie integrative  | 19 |
| 2.3.1 La Serie Integrativa Cosmetici  | 19 |
| <b>APPENDICE 1 - LE SERIE BASE</b>  | 21 |
| Serie Base Adulti   | 22 |
| Serie Base Pediatrica   | 25 |
| <b>APPENDICE 2 - LE SERIE INTEGRATIVE</b>   | 28 |
| Serie Integrativa Cosmetici   | 29 |
| Apteni aggiuntivi alla serie integrativa Cosmetici da testare<br>su base clinico-anamnestica  | 30 |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b>   | 31 |

# Prefazione

Regolamentazione  
e uso clinico  
degli apteni per  
*patch test*

L'attuale classificazione normativa degli allergeni come medicinali risale a poco più di trent'anni fa, quando la Direttiva 89/343/CEE estese a tali prodotti gli stessi obblighi previsti per tutti i medicinali in materia di produzione, autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e uso clinico. Tuttavia, la maggior parte dei Paesi europei non ha pienamente implementato le disposizioni normative previste e alcuni Stati hanno eseguito adattamenti a livello di legislazione nazionale che hanno amplificato le difformità in ambito europeo e ritardato, di fatto, la piena attuazione della normativa comunitaria da applicare agli allergeni. Nel nostro Paese il processo di regolamentazione dei medicinali allergeni, avviato dal Ministero della Sanità mediante l'emanazione del D.M. del 13 dicembre 1991, ha subito una lunga fase di stallo ed è stato solo recentemente ripreso dall'Agenzia Italiana del Farmaco che, con la Determina AIFA DG n. 2130 del 2017, ha inteso completare il percorso registrativo di tali prodotti rimasti troppo a lungo al di fuori dell'*iter* regolatorio previsto per i medicinali, consentendo ai titolari di prodotti allergeni utilizzati per l'immunoterapia e/o per la diagnosi (*prick test* e apteni per *patch test*) legittimati alla commercializzazione *ope legis*, il deposito di un dossier aggiornato, affinché l'Agenzia, previa valutazione positiva dei dati presentati, possa rilasciare il provvedimento di AIC.

Disciplinare questo settore si è rivelato particolarmente complesso anche per la sua peculiarità che, in alcuni ambiti, rende difficile l'applicazione del *framework* regolatorio e normativo sviluppato per i farmaci. Le varie criticità emerse con il processo avviato dall'Agenzia hanno richiesto un grande impegno di approfondimento normativo e regolatorio, oltre che tecnico e scientifico, per poter individuare soluzioni in grado di assicurare ai pazienti il diritto alla diagnosi e ai medici la possibilità di esercitare la propria professione, ricorrendo ad apteni legittimati all'uso. Il percorso individuato dall'Agenzia ha privilegiato un approccio trasversale volto al superamento delle criticità emerse nei molteplici ambiti di intervento e di utilizzo degli apteni per *patch test*, basato su una strategia nuova e, nel suo insieme, sicuramente ambiziosa, che ha già permesso di raggiungere importanti risultati grazie al lavoro svolto con accuratezza e competenza dal personale dell'Agenzia e grazie al proficuo e costante confronto con esperti del settore altamente qualificati.

Nella prima sezione del documento viene fornita una breve panoramica delle varie attività intraprese dall'Agenzia nel processo di regolamentazione del settore con riferimento agli apteni per *patch test*. Nell'ambito di tali attività, è stato messo in atto un modello di lavoro già utilizzato con successo dall'Agenzia in altri campi altrettanto peculiari, basato sulla condivisione delle migliori competenze nazionali in ambito scientifico e regolatorio del settore, che costituiscono il Tavolo Tecnico AIFA sull'uso clinico degli apteni per *patch test*. Il Tavolo Tecnico ha elaborato l'aggiornamento della Serie Base nazionale, nonché la prima Serie Base Pediatrica, che supporterà gli specialisti nella diagnosi di dermatiti allergiche da contatto in una popolazione che merita tutta la nostra attenzione; è stata anche completata la revisione della prima serie integrativa, la Serie Cosmetici.

Le serie di apteni sono pubblicate in Appendice 1 e 2 e tengono conto, per la prima volta, non solo degli aggiornamenti della letteratura di riferimento, ma anche del processo di regolamentazione in corso da parte dell'Agenzia e sono condivise da tutte le Società scientifiche di riferimento.

Il lavoro di revisione e aggiornamento delle Serie Base e della Serie Integrativa Cosmetici, a cui seguirà quello delle altre serie integrative, rappresenta solo una tappa del percorso delineato dall'Agenzia e che vede l'Italia tra i primi Paesi europei a lavorare alla regolamentazione sistematica del settore degli allergeni e a proporre soluzioni normative e regolatorie specifiche, le quali potranno essere di valido supporto al conseguimento di un approccio armonizzato a livello europeo.

*Isabella Marta*

Dirigente Area Autorizzazione Medicinali AIFA

*Nicola Magrini*

Direttore Generale AIFA

# Introduzione

Regolamentazione  
e uso clinico  
degli apteni per  
*patch test*

Il *patch test* è un test *in vivo* che rappresenta il *gold standard* per la diagnosi della dermatite allergica da contatto (DAC), patologia in grado di compromettere anche significativamente la qualità di vita del paziente, con possibili gravi ripercussioni in ambito lavorativo nei casi di esposizione professionale. La diagnosi di DAC è basata sulla corretta individuazione degli allergeni responsabili e consente di mettere in atto strategie di prevenzione mediante l'evitamento degli allergeni individuati. Il *patch test* rappresenta uno strumento importante anche nella diagnosi differenziale rispetto ad altre patologie dermatologiche, quali, ad esempio, dermatite irritativa da contatto, psoriasi e altro. Il *patch test* assume grande rilevanza anche in ambiti specialistici diversi da quello allergologico e dermatologico; l'effettuazione del *patch test* consente l'individuazione, per esempio, della causalità degli allergeni nell'ambito di patologie cutanee causate da dispositivi e materiali d'impiego ortopedico (protesi), odontoiatrico (protesi, amalgame) e da dispositivi medicali utilizzati nell'ambito della chirurgia generale, al fine di mettere in atto programmi di prevenzione primaria e secondaria. Nell'ambito delle malattie professionali, il *patch test* è fondamentale per la definizione del nesso di causalità della patologia cutanea con l'attività lavorativa svolta dal paziente, ai fini sia della necessità di cambio di mansione sia di indennizzo ed è quindi indispensabile per l'inquadramento del paziente da parte del medico del lavoro. I *patch test* vengono effettuati mediante l'applicazione di apteni, opportunamente veicolati (es. in vaselina, acqua, etc.), posti nelle cellette dell'apparato testante (*patch*) solitamente sulla parte superiore del dorso del paziente. I *patch* vengono lasciati in sede per circa 48 ore e successivamente rimossi dal medico specialista che ne effettua la lettura a tempi prefissati. Gli apteni sono piccole molecole (PM < 1kD) che possono indurre una risposta immunitaria solo quando legati a proteine *carrier*; quando vengono a contatto con la cute e penetrano attraverso lo strato corneo, attivano la risposta immunitaria innata e vengono presentati dalle cellule dendritiche ai linfociti T (fase di sensibilizzazione). Durante un successivo contatto con l'aptene, vengono reclutate le cellule T effettrici specifiche che determinano l'attivazione della risposta immunitaria cellulo-mediata (tipo IV), responsabile delle lesioni tipiche della dermatite allergica da contatto. L'elenco degli apteni clinicamente rilevanti impiegati nella diagnosi della DAC, comunemente suddivisi in serie base e serie integrative, è in continua evoluzione, in base all'esposizione della popolazione, alla prevalenza dell'allergia da contatto, all'introduzione di nuove categorie merceologiche che sono in continuo divenire. Pertanto, esse richiedono un periodico aggiornamento, effettuato dalle Società scientifiche del settore, in Italia dalla Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA). Con l'entrata in vigore nel 1991 del Decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, attuazione della Direttiva europea 89/343/CEE, gli allergeni ad uso terapeutico e diagnostico, inclusi gli apteni per *patch test*, venivano classificati medicinali e, pertanto, sottoposti alla complessa normativa per il rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Successivamente all'entrata in vigore di tale decreto, al fine di evitare improvvise indisponibilità di medicinali giudicati necessari, veniva emanato il Decreto del Ministero della Sanità 13 dicembre 1991 (D.M. 1991) concernente "*Disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni*" che consentiva alle Società che avevano ottemperato agli adempimenti posti a loro carico da tale D.M. il mantenimento in commercio e l'impiego degli allergeni già utilizzati in Italia anteriormente al 1° ottobre 1991.

Il processo di regolamentazione dei medicinali allergeni, avviato dall'allora Ministero della Sanità attraverso l'emanazione del D.M. 1991, non è stato concluso, dando origine a una lunga fase transitoria ed è stato recentemente ripreso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con la Determina AIFA DG n.

2130 del 2017 e s.m.i., che ha stabilito i criteri per la conclusione del processo e il possibile rilascio dell'AIC degli allergeni in commercio *ope legis* attraverso un percorso articolato in due fasi. L'AIFA ha concluso la prima fase di tale *iter*, che ha previsto la verifica dell'ammissibilità dei prodotti al processo di registrazione; attualmente è in corso la seconda fase che prevede la valutazione tecnico-scientifica dei dossier depositati per i prodotti ammessi, ai fini del rilascio dell'AIC. Finché non sarà ultimata questa fase del processo, i medicinali ammessi alla valutazione, riportati nell'allegato 1 consultabile al link <https://www.aifa.gov.it/medicinali-allergeni>, resteranno in commercio *ope legis*.

La conclusione della prima fase e l'inizio della fase di valutazione regolatoria e tecnico-scientifica dei dossier presentati dalle aziende per i prodotti ammessi hanno fatto emergere le molteplici criticità del settore.

In particolare, per quanto riguarda i *patch test*, la Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SiDeMaST), ha segnalato la grave difficoltà dell'attività diagnostica della dermatologia allergologica a fronte dell'assenza di prodotti con AIC, ad eccezione di un solo *rapid patch test* pronto all'uso (T.R.U.E. Test SmartPractice), autorizzato con procedura decentrata, e in un contesto in cui diversi apteni ammessi al procedimento e legittimati al commercio *ope legis* sono considerati allo stato attuale delle conoscenze obsoleti o a bassa prevalenza. I prodotti *ope legis* attualmente autorizzati all'impiego rappresentano, in ogni caso, solo un piccolo numero rispetto a quelli realmente necessari ai fini diagnostici e utilizzati impropriamente nella pratica clinica prima dell'emanazione della determina AIFA DG n. 2130/2017 per lo più come NPP (*Named Patient Product*) o come dispositivi medici, pur non essendo legittimati ad essere commercializzati come tali.

In conseguenza di tale situazione, la SiDeMast ha rappresentato all'Agenzia le seguenti criticità:

- l'impossibilità di diagnosticare in maniera esaustiva le DAC in ambito professionale;
- l'impossibilità di attuare idonee misure di prevenzione secondaria nell'ambito delle DAC, con conseguente aumento dei costi diretti (terapia per i pazienti) e indiretti (astensione dal lavoro);
- l'impossibilità di effettuare una corretta diagnosi delle reazioni ritardate a farmaci;
- un limite al Programma Ministeriale della Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia.

L'Agenzia, a fronte delle criticità emerse, ha effettuato un accurato approfondimento normativo e regolatorio, al fine di individuare possibili soluzioni, considerato che gli apteni per *patch test* ad oggi legittimati al commercio *ope legis* o dotati di regolare AIC non sono sufficienti a soddisfare le esigenze diagnostiche degli specialisti nella loro pratica clinica quotidiana e che si è venuta a configurare una situazione di *unmet clinical need*, responsabile delle serie difficoltà nell'effettuare diagnosi necessarie ai pazienti allergici.



# Sezione 1

## Il percorso di regolamentazione degli apteni per *patch test*: l'approccio dell'AIFA

Regolamentazione  
e uso clinico  
degli apteni per  
*patch test*

L'AIFA ha delineato un percorso di regolamentazione articolato su più fronti e individuato grazie al costante confronto con tutti gli *stakeholders* (Società scientifiche, Associazioni dei pazienti, Aziende produttrici, Autorità regolatorie europee, Ministero della Salute), per identificare soluzioni in grado di rispondere alle esigenze cliniche degli operatori del settore, alla tutela dei pazienti e alle richieste regolatorie e normative, non sempre di facile applicazione.

L'approccio individuato è basato su una strategia trasversale, in risposta a differenti criticità e necessità nell'utilizzo del *patch test*, ed è stato articolato negli ambiti di intervento di seguito descritti.

### **1.1 AUTORIZZAZIONE IN VIA ECCEZIONALE E TEMPORANEA DI APTENI NECESSARI IN ASSENZA DI ALTERNATIVE AUTORIZZATE OPE LEGIS O CON AIC**

Al fine di superare la grave difficoltà dell'attività diagnostica della dermatologia allergologica dovuta all'indisponibilità di numerosi apteni a seguito dell'emanazione della determina AIFA DG n. 2130/2017, è stata pubblicata la determina AIFA DG n. 1334/2021 con la quale è stato autorizzato, in via eccezionale per 24 mesi dalla data di efficacia della determinazione, l'uso degli apteni elencati nell'allegato al provvedimento, nella composizione riportata nei riferimenti di letteratura indicati, esclusivamente come singoli apteni, solo ove non disponibile il prodotto con AIC o autorizzato *ope legis*. La base legale che consente tale utilizzo è l'art. 5 del D.Lgs. 219/2006 in deroga al confezionamento per singolo paziente e al combinato disposto in merito alla prescrizione secondo l'art. 5 della Legge 8 aprile 1998, n. 94 (Legge Di Bella). La produzione di apteni deve avvenire in officine di produzione site nel territorio dell'Unione che abbiano regolare possesso della certificazione GMP (*Good Manufacturing Practices*). Le aziende che intendono commercializzare ai sensi della determina sono tenute ad inviare, prima dell'inizio della commercializzazione, formale comunicazione all'AIFA, fornendo indicazioni in merito agli apteni che intendono commercializzare, al sito di produzione e alla relativa autorizzazione (MIA).

L'allegato alla determina rappresenta uno strumento flessibile che tiene conto dei cambiamenti nei settori merceologici responsabili dell'introduzione di nuove sostanze sensibilizzanti e, di conseguenza, delle modificate esigenze cliniche. È stato elaborato tenendo in considerazione l'elenco di tutti gli apteni utilizzati su territorio nazionale, ottenuto sia sulla base dei dati di utilizzo forniti dalle Società Scientifiche sia sui dati di fatturato per aptene forniti dai produttori; è stata utilizzata la classificazione in serie standard e integrative pubblicate da SIDAPA, tenendo conto delle concentrazioni e dei veicoli riportati dalla linea guida nazionale SIDAPA, dalla *European baseline* (2019), dalla *DKG series* (2021) e dai testi *Patch Testing and Prick Testing - A Practical Guide Official Publication of the ICDRG 4th Edition* (JM Lachapelle & HI Maibach, Ed. 2020) e *Fisher's Contact Dermatitis* (JF Fowler & MJ Zirwas 2019, 7th edition). L'elenco elaborato che riporta tutti gli apteni di uso clinico ammessi su territorio nazionale identificati, oltre che dalla denominazione in lingua italiana e inglese, anche dal *CAS number*, è stato preventivamente sottoposto a consultazione pubblica per coinvolgere in modo trasparente tutte le Società Scientifiche del settore e le Aziende produttrici. L'elenco revisionato sulla base dei risultati della consultazione pubblica è stato allegato alla Determina AIFA DG n. 1334/2021, aggiornata dalla successiva Determina AIFA DG n. 98/2022 e disponibile al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-dell-allegato-alla-determina-dg-98/2022>.

L'allegato, che viene aggiornato ogniqualvolta si presentano modifiche produttive che determinano una differente disponibilità degli apteni o aggiornamenti importanti della letteratura di riferimento, ha

reso possibile l'uso clinico in via eccezionale di un gran numero di apteni la cui indisponibilità aveva determinato gravi difficoltà nelle attività diagnostiche.

## 1.2 ISTITUZIONE DEL TAVOLO TECNICO AIFA PER L'USO CLINICO DI APTENI PER *PATCH TEST*

Al fine di individuare le migliori soluzioni in grado di rispondere alle esigenze degli operatori del settore e dei pazienti, nonché di redigere linee guida conformi ai criteri scientifici più aggiornati e alle richieste regolatorie e normative, è stato istituito il Tavolo Tecnico AIFA per l'uso clinico di apteni per *patch test* con Determina AIFA DG n. 134/2022 del 30 marzo 2022, dopo interpello delle società scientifiche per la proposta di candidature valutate da AIFA; la determina è stata aggiornata il 18 ottobre 2022 dalla Determina AIFA DG n. 447/2022. Il Tavolo Tecnico è costituito da esperti in ambito dermatologico, allergologico e della medicina del lavoro, individuati anche con la collaborazione delle Società scientifiche del settore (SIDAPA, SIDEMAST, AAIITO, SIAAIC, ADOI, SIAIP, SIDERP), da componenti con esperienza istituzionale ed esperti AIFA con competenze regolatorie, cliniche e di qualità dei medicinali allergeni.

Il Tavolo tecnico ha i seguenti obiettivi: i) la stesura di un documento guida nazionale condiviso sull'uso clinico degli apteni per *patch test*; ii) produrre evidenze utili all'individuazione di uno strumento normativo *ad hoc* per l'uso clinico degli apteni rari; iii) fornire supporto scientifico alle attività regolatorie dell'Agenzia.

## 1.3 ELABORAZIONE DI UN DOCUMENTO DI ASSICURAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE PREPARAZIONI ESTEMPORANEE DI *PATCH TEST*

Al fine di garantire procedure di preparazione standardizzate in tutti quei casi in cui non sia disponibile l'aptene con AIC o prodotto in GMP o nei casi in cui sia indispensabile utilizzare la fonte commerciale o naturale dell'aptene tal quale e, pertanto, sia necessario ricorrere alla preparazione estemporanea del *patch test*, occorre disporre di un documento di assicurazione della qualità di tali preparazioni, in conformità a quanto già previsto nella Farmacopea Ufficiale Italiana per la preparazione di medicinali estemporanei in farmacia e di radiofarmaci nelle medicine nucleari.

Tale documento è in fase di elaborazione da parte dei componenti del Tavolo Tecnico AIFA con competenze specifiche in tale ambito.

## 1.4 INDIVIDUAZIONE DI UN MODELLO DI CLASSIFICAZIONE DEGLI APTENI PER *PATCH TEST*

Al fine di definire una necessaria classificazione degli apteni, da condividere anche nell'ambito dei gruppi di lavoro europei, l'Agenzia sta elaborando un modello basato sull'individuazione di gruppi di apteni che tiene conto del principio della prevalenza/frequenza di utilizzo. In base alla differente classificazione, il set di dati richiesto per il rilascio dell'AIC potrebbe variare da pressoché completo, per i dossier di apteni ad alta e medio-alta prevalenza/frequenza di utilizzo, a un set di dati più ridotto per gli apteni a prevalenza/frequenza di utilizzo inferiore. Per gli apteni rari, in assenza di AIC, sarà necessario individuare uno strumento normativo *ad hoc* che ne consenta l'uso clinico.

## 1.5 ELABORAZIONE DI UNA LINEA GUIDA SUI CRITERI DI VALUTAZIONE DEI DOSSIER DI APTENI

All'interno dell'Agenzia è stato costituito un team di *assessor* per le valutazioni dei dossier degli allergeni e, quindi, anche degli apteni per *patch test*. Il team, sulla base dell'esperienza acquisita nella valutazione di un buon numero di dossier, ha elaborato una linea guida, al momento ad uso interno,

che individua i criteri di valutazione e definisce il set di dati di qualità, sicurezza ed efficacia richiesto per i dossier degli apteni per *patch test*, alla luce delle linee guida di riferimento e delle monografie di Farmacopea Europea applicabili. I criteri di valutazione individuati tengono conto della necessità di adottare un approccio flessibile, in linea con quello adottato da altre Autorità regolatorie europee e condiviso con l'*Applicant*. A breve saranno rilasciate le prime AIC di apteni finora commercializzati *ope legis*.

#### **1.6 PARTECIPAZIONE AI GRUPPI EUROPEI OPERANTI NELL'AMBITO DEI MEDICINALI ALLERGENI**

Al fine di contribuire al raggiungimento di una posizione europea condivisa per la regolamentazione del settore, l'Agenzia partecipa attivamente tramite i suoi membri ai lavori del gruppo *ad hoc* sugli allergeni del CMDh che ha l'obiettivo di favorire la condivisione delle criticità e un approccio europeo armonizzato nel settore degli allergeni. Il gruppo *ad hoc* ha elaborato la linea guida *Recommendations on common regulatory approaches for allergen products* (CMDh/399/2019, Rev.0) pubblicata a luglio del 2020. Inoltre, l'Agenzia partecipa ai lavori del *Rheumatology/Immunology Working Party* che dovrebbe, tra l'altro, redigere una linea guida a partire dal *Concept paper on a guideline for allergen products development in moderate to low-sized study populations* (EMA/CHMP/251023/2018).

#### **1.7 INDIVIDUAZIONE DI INTERVENTI LEGISLATIVI AD HOC**

L'Agenzia ha evidenziato la necessità di interventi legislativi *ad hoc* per superare alcune criticità emerse, favorire il processo di registrazione degli apteni per *patch test* e consentire l'uso clinico di apteni per i quali è difficilmente sostenibile l'*iter* regolatorio per il rilascio dell'AIC.

## Sezione 2

Le serie aggiornate  
di apteni per  
*patch test* elaborate  
dal Tavolo Tecnico AIFA

Regolamentazione  
e uso clinico  
degli apteni per  
*patch test*

Al fine di predisporre un documento guida a carattere tecnico e regolatorio per l'uso clinico degli apteni per *patch test* sono state riviste le attuali linee guida nazionali SIDAPA di riferimento, sia alla luce della letteratura scientifica più aggiornata, sia tenendo conto del processo di regolamentazione del settore avviato dall'Agenzia e delle disponibilità in commercio degli apteni effettivamente prodotti. La stesura di un documento condiviso tra esperti del settore e Autorità regolatoria si prefigge l'obiettivo di fornire a tutti gli *stakeholders* uno strumento che consenta l'identificazione degli apteni individuati come più efficaci dalla letteratura di riferimento, tenendo conto delle conoscenze tecnico-scientifiche più aggiornate, delle necessità diagnostiche, della tutela dei pazienti e dei requisiti normativo-regolatori necessari per l'eventuale autorizzazione all'immissione in commercio.

La classificazione degli apteni come farmaci li assoggetta al complesso *framework* regolatorio-normativo dei medicinali ad uso umano. Ogni singolo aptene o miscela di apteni devono essere autorizzati in una specifica composizione quali-quantitativa nel dato veicolo e la concentrazione dell'aptene autorizzato corrisponde al dosaggio del medicinale, la cui domanda di AIC da parte di una Azienda richiede la predisposizione di un dossier con dati di qualità, sicurezza ed efficacia a corredo della domanda. È necessario, pertanto, che per ciascun medicinale venga stabilita, in termini di beneficio/rischio, la migliore composizione quali-quantitativa in principio attivo ed eccipienti ai fini del rilascio dell'AIC. Ulteriori dosaggi di un medicinale autorizzato richiedono, secondo la normativa vigente, la presentazione di una domanda di estensione di linea da parte dell'Azienda titolare di AIC, corredata da un dossier aggiornato e nuovi dati a supporto da presentare all'Autorità regolatoria per la valutazione e l'autorizzazione. Inoltre, la modifica della composizione in apteni di una miscela costituisce un nuovo prodotto e, pertanto, è necessario che venga presentata una nuova domanda di AIC.

Affinché si possa conseguire un'efficace regolamentazione del settore e si favorisca la presenza sul mercato di prodotti con AIC valutati dall'Autorità competente, è necessario che i dosaggi degli apteni usati nella pratica clinica e riportati nelle linee guida di riferimento siano stabiliti in modo rigoroso e attraverso studi metodologicamente corretti, sia perché i tempi regolatori non sono compatibili con tali rapidi cambiamenti, sia per l'oneroso impatto sulle Aziende titolari di AIC. Uno degli scopi del Tavolo Tecnico è quindi quello di individuare gli apteni necessari e il loro miglior dosaggio, sulla base della letteratura consolidata di riferimento, in modo da favorire l'*iter* autorizzativo degli apteni rispondenti alle necessità diagnostiche più aggiornate.

Nell'Appendice 1 sono pubblicate la Serie Base Adulti e la prima Serie Base Pediatrica. Nell'Appendice 2 saranno pubblicate le serie integrative aggiornate che possono prevedere, oltre agli apteni indispensabili da testare per una data serie integrativa, anche apteni addizionali da testare sulla base dei dati clinico-anamnestici. Nella presente edizione è pubblicata la Serie Integrativa Cosmetici. Questa sezione sarà costantemente rivista sia sulla base di modifiche dettate dagli aggiornamenti della letteratura sia a seguito della pubblicazione delle serie integrative attualmente in approfondimento e revisione. Ciascuna serie aggiornata sarà pubblicata anche sul Portale dell'Agenzia.

## 2.1 LA SERIE BASE ADULTI

L'attuale versione della Serie Base Adulti consta di 33 apteni, incluso il controllo negativo (vaselina); sono di seguito riportati gli apteni confermati (A), quelli inseriti (B) e quelli eliminati (C) rispetto alla Serie Standard SIDAPA in uso a partire dal 2016.

### A. APTENI CONFERMATI:

---

1. Balsamo del Perù (25%, vas)
2. Budesonide (0.01%, vas)
3. Cobalto (II) cloruro esaidrato (1%, vas)
4. Colofonia (20%, vas)
5. Dimetilaminopropilamina (DMAPA) (1%, acq)
6. Dispersi Mix (6.6%, vas)
7. Fenilisopropil p-fenilendiamina (IPPD) (0.1%, vas)
8. Formaldeide (2%, acq)
9. Idrossietil metacrilato (HEMA) (2%, vas)
10. Lanolina alcoli (30%, vas)
11. Lyril (5%, vas)
12. Mercaptobenzotiazolo (2%, vas)
13. Mercapto Mix (2%, vas)
14. Metilcloroisotiazolinone/metilisotiazolinone (Kathon CG) (0.02%, acq)
15. Metilisotiazolinone (MIT) (0.2%, acq)
16. Neomicina solfato (20%, vas)
17. Nichel solfato esaidrato (5%, vas)
18. Parabeni Mix (16%, vas)
19. p-Fenilendiamina (PDD) (1%, vas)
20. Potassio bicromato (0.5%, vas)
21. Profumi Mix I + sorbitan sesquioleato (8% + 5%, vas)
22. Profumi Mix II (14%, vas)
23. Resina epossidica (1%, vas)
24. Resina p-ter-butilfenolformaldeidica (1%, vas)
25. Sorbitan sesquioleato (20%, vas)
26. Tiuram Mix (1%, vas)
27. Vaselina (100%)

### B. APTENI INSERITI:

---

1. Benzisotiazolinone, sale sodico (0.1%, vas)
2. Caina Mix (10%, vas) (benzocaina 5%, cincocaina cloridrato 2.5%, tetracaina cloridrato 2.5%)
3. Cocamidopropilbetaina (1%, acq)
4. Compositae Mix II (5% vas) (*Anthemis nobilis flower extract* 1.2%, *Chamomilla recutita flower extract* 1.2%, *Achillea millefolium flower extract* 1%, *Tanacetum vulgare* 1%, *Arnica montana flower extract* 0.5%, *Partenolide* 0.1%)
5. Sodio metabisolfito (1%, vas)
6. Tixocortolo 21-pivalato (1%, vas)

### C. APTENI ELIMINATI:

---

1. Idrocortisone 21-acetato (1%, vas)
2. Benzocaina (5%, vas)

I principali lavori scientifici che sono stati presi in considerazione per la revisione dell'attuale Serie Base Adulti sono riportati nella Bibliografia (1-12).

## 2. 2 LA SERIE BASE PEDIATRICA

Il *patch test* è il *gold standard* per la diagnosi di Dermatite Allergica da Contatto (DAC) anche nella popolazione pediatrica ed è indicato nei casi di sospetta dermatite da contatto (13). Nonostante la prevalenza di DAC nei pazienti pediatrici sia sovrapponibile a quella degli adulti e la sensibilizzazione da contatto si possa manifestare già dall'infanzia (14), la DAC in ambito pediatrico è sottostimata in quanto l'impiego del *patch test* nei bambini è ancora poco utilizzato (15-18). La pubblicazione di questa prima Serie Base Pediatrica ha lo scopo di incoraggiare l'impiego su tutto il territorio nazionale di una serie univoca e standardizzata di apteni, adeguatamente identificata sulla base della prevalenza documentata in numerosi lavori scientifici nazionali e internazionali, rispondente alle possibili cause di sensibilizzazione nel nostro territorio e nella fascia d'età pediatrica, in modo da poter ottenere dati epidemiologici di prevalenza e incidenza utili per la gestione clinica di questa fascia di popolazione. Inoltre, i dati raccolti dall'esecuzione del *patch test* in età pediatrica sono utili al servizio di salute pubblica, perché permettono di monitorare l'andamento della frequenza di sensibilizzazione ai vari apteni testati e le possibili misure che eventualmente potranno essere messe in atto, nonché il riconoscimento e quindi la possibile introduzione nella Serie Base Pediatrica di nuovi apteni emergenti nel territorio nazionale e/o europeo, in modo da poterne monitorare l'andamento nel tempo e la possibile prevenzione primaria e/o secondaria.

La DAC acquisita nell'infanzia e nell'adolescenza ha ripercussioni sulla qualità della vita, interferisce con le attività ludiche e sportive, può influenzare negativamente le relazioni interpersonali, la *performance* scolastica, la qualità del sonno e può condizionare le future scelte occupazionali del soggetto in età adulta (17, 19).

La prevalenza e la rilevanza clinica delle reazioni positive al *patch test* è in continua evoluzione, in quanto fortemente influenzata dai *trend* commerciali dei prodotti utilizzati, dalle mode, dalla formulazione dei prodotti e anche dalle richieste normative (19). È stato dimostrato che la prevalenza della DAC nei bambini è simile a quella degli adulti e la rilevanza clinica è stata documentata in oltre la metà delle reazioni positive, con diversa distribuzione nelle differenti fasce di età in rapporto alle esposizioni dei soggetti (15, 16, 18, 29). Uno studio europeo ha esaminato 6708 pazienti pediatrici suddivisi in tre gruppi di età, mostrando che la prevalenza è maggiore nei bambini di 0-5 anni rispetto ai bambini dei due gruppi di età maggiore (20). I risultati ottenuti confermano l'importanza dell'uso del *patch test* nei bambini anche allo scopo di aumentare la sorveglianza sanitaria nei confronti degli apteni che più frequentemente inducono DAC.

Al pari degli adulti, la prevalenza di sensibilizzazione da contatto in età pediatrica è influenzata dal grado di selezione dei pazienti sottoposti a *patch test* per sospetta DAC (14, 21-24), nonché dalla diversa distribuzione geografica in relazione a differenze socio-culturali, etniche e di stili di vita.

La disponibilità di una Serie Base Pediatrica nazionale standardizzata consentirà di ottenere informazioni utili dal nostro territorio e di confrontarle con i dati di altri Paesi. In generale, è molto importante monitorare costantemente i *trend* e le sensibilizzazioni da contatto nella popolazione, ed in particolare nella popolazione pediatrica dove sono spesso sottostimate, per disporre di apteni da testare che rispondano alle effettive esigenze diagnostiche del territorio e permettano di diagnosticare le DAC consentendo l'individuazione di percorsi di prevenzione secondaria e ancora meglio primaria.

È ormai assodato, dai dati presenti nella letteratura scientifica, che la sensibilizzazione da contatto può instaurarsi già nelle primissime fasi della vita (14, 17, 25-31); tuttavia, i risultati degli studi pubblicati



sono difficili da confrontare tra loro, poiché le popolazioni studiate sono spesso poco omogenee per età e per numero di pazienti e di apteni testati. Da qui nasce la necessità di implementare e standardizzare la procedura del *patch test* per i pazienti in età pediatrica, per evitare di sottostimare la DAC in questa fascia di popolazione.

In un articolo di revisione che riporta i dati di una metanalisi di 23 studi epidemiologici (30) si osserva che la prevalenza della sensibilizzazione da contatto risulta alta anche nei bambini asintomatici e che è riscontrata già nei primi mesi di vita con frequenze spesso elevate sotto i 3 anni (30, 34). I dati presentati inducono a ritenere che il *patch test* dovrebbe essere inserito tra i test diagnostici di *routine* nei bambini con sospetta dermatite da contatto. Tuttavia, è importante sottolineare che la valutazione della DAC nei pazienti pediatrici, soprattutto nei bambini più piccoli, è difficile e richiede la conoscenza delle esposizioni pregresse del bambino, non sempre di facile ricostruzione, l'accurata selezione degli apteni da testare ed esperienza e cautela nella lettura e interpretazione dei risultati, nonché nelle procedure atte a minimizzare i fenomeni irritativi confondenti (13).

I criteri adottati per l'inclusione dei 22 apteni riportati nella Serie Base Pediatrica sono stati, pertanto, basati sui dati di prevalenza e, laddove disponibili, di rilevanza riportati in letteratura, con particolare attenzione ai dati su territorio nazionale ed europeo, e i dati sui possibili apteni emergenti segnalati dalla letteratura scientifica negli ultimi 5 anni.

La Serie Base Pediatrica nazionale è consigliata per i pazienti da 3 a 14 anni di età; da 15 a 18 anni è possibile applicare la Serie Base Pediatrica o Adulti sulla base di criteri clinico-anamnestici.

Il limite inferiore di età consigliato per l'utilizzo della Serie Base Pediatrica è 3 anni, in quanto il *patch test* nei bambini di età inferiore può indurre reazioni irritative (31) e nei bambini al di sotto dei 18 mesi sono descritte reazioni falsamente positive, non specifiche, poco riproducibili e non rilevanti, soprattutto a nichel solfato (23, 32, 33) e ad essenze profumate (32). Il dato della maggiore frequenza di DAC in bambini di età inferiore a 2-3 anni rispetto ai bambini di età superiore potrebbe essere condizionato dalla maggiore irritabilità della cute dei bambini più piccoli (34).

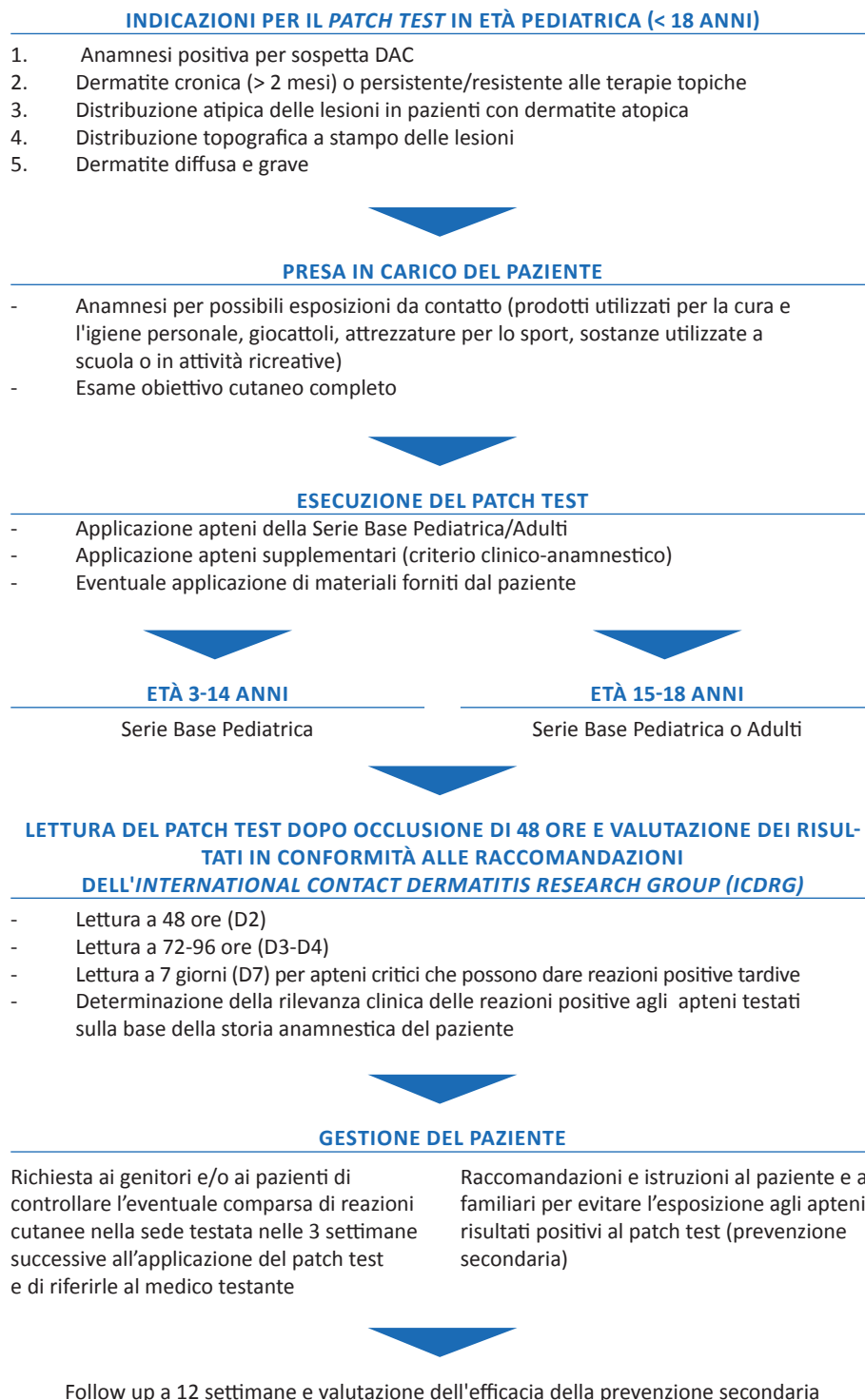
Tuttavia, in caso di forte sospetto clinico di DAC (19) o di non responsività alle specifiche terapie, la Serie Base Pediatrica può essere applicata anche a pazienti di età inferiore a 3 anni, tenendo presente che la lettura del *patch test* e l'interpretazione dei risultati richiede molta esperienza e cautela, anche se la procedura è considerata sicura e ben tollerata (15, 28), in quanto non sono note reazioni di sensibilizzazione attiva alle stesse concentrazioni utilizzate negli adulti (29). Discriminare reazioni falsamente positive e/o irritative da quelle positive non è sempre agevole e richiede consolidata esperienza, tenendo presente che, generalmente, reazioni con *pattern* stabile o in "crescendo" in letture successive alla prima sono indicative di reazioni positive, mentre le reazioni con *pattern* in "decrecendo" in letture successive alla prima possono essere indicative di reazioni irritative e/o falsamente positive e richiedono cautela nella interpretazione (35). Per evidenziare eventuali reazioni positive tardive è fortemente consigliato effettuare una seconda lettura a D7 (13, 36, 37) e che tutte le letture relative a un paziente siano effettuate possibilmente dallo stesso operatore.

Oltre ai 22 apteni della Serie Base Pediatrica incluso il controllo negativo (vaselina), possono essere testati apteni aggiuntivi selezionati sulla base di criteri clinico-anamnestici; in alcuni casi può essere utile testare "come tali" frammenti dei prodotti a cui è stato esposto il paziente come giocattoli, attrezzature per lo sport, sostanze utilizzate a scuola o in attività ricreative, prodotti utilizzati nella cura e igiene personale del bambino/adolescente, tenendo presente che i prodotti "leave-on" possono

essere testati come tali, mentre per ridurre il potenziale irritativo i prodotti “*rinse-off*” devono essere diluiti in acqua, generalmente 1/10 (31, 37), ma anche fino a 1/100-1/1000 (38).

La *flow chart* riportata in Figura 1 fornisce elementi utili per favorire un corretto utilizzo della Serie Base Pediatrica e una valutazione il più possibile standardizzata dei risultati ottenuti dal *patch test* eseguito su questa popolazione.

**Figura 1 - Flow chart per l'esecuzione del *patch test* in pazienti pediatrici**



## 2.3 LE SERIE INTEGRATIVE

Le serie integrative prevedono, oltre agli apteni indispensabili da testare in risposta a un quesito diagnostico specifico, anche apteni aggiuntivi da testare sulla base dei dati clinico-anamnestici.

### 2.3.1 La Serie Integrativa Cosmetici

Sono di seguito riportati gli apteni confermati (A), quelli inseriti o modificati nella concentrazione (B) e quelli eliminati (C) dell'attuale versione aggiornata della Serie Integrativa Cosmetici, che consta di 18 apteni, rispetto alla Serie Integrativa Cosmetici SIDAPA utilizzata a partire dal 2016.

#### A. APTENI CONFERMATI

---

1. Butil idrossianisolo (BHA) (2%, vas)
2. Decil glucoside (5%, vas)
3. Diazolidinilurea (2%, vas)
4. DMDM idantoina (2%, acq)
5. Glicole propilenico (5%, vas)
6. Imidazolidinilurea (2%, vas)
7. Olio dell'albero del tè (5%, vas)
8. Olio di Ylang Ylang (Cananga odorata) (2%, vas)
9. Quaternium 15 (1%, vas)
10. Resina toluensulfonamido formaldeidica (10%, vas)

#### B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

---

1. Alcol cetilstearylco (20%, vas)
2. 2-Bromo-2-nitro-1,3-propan diolo (Bronopol) (0.5%, vas)
3. DL-alfa tocoferolo acetato (10%, vas)
4. Gallati Mix (1% vas) (propyl gallate 0.5%; octyl gallate 0.25%; dodecyl gallate 0.25%)
5. Isopropil miristato (10%, vas)
6. Olio di sandalo (10%, vas)
7. Poe sorbitan monoleato (polisorbato 80, tween 80) (10%, vas)
8. Propolis (10%, vas)

#### C. APTENI ELIMINATI

---

1. Acido evernico (0.1%, vas)
2. Alcol cetilstearylco (30%, vas)
3. Gomma lacca (Shellac) (20%, vas)
4. Isopropil miristato (5%, vas)
5. Olio di sandalo (2%, vas)
6. Poe sorbitan monoleato (polisorbato 80, tween 80) (5%, vas)
7. Propolis (20%, vas)

Sono di seguito riportati gli apteni aggiuntivi della Serie Integrativa Cosmetici, da testare a discrezione del medico sulla base di criteri clinico-anamnestici:

- 
1. Gomma lacca (Shellac) (20%, vas)
  2. Propil gallato (0.5%, vas)

3. Octil gallato (0.3%, vas)
4. Dodecil gallato (0.3%, vas)
5. Olio essenziale di citronella (2%, vas)
6. Cocamido dietanolamina (DEA) (0.5%, vas)

I principali lavori scientifici che sono stati presi in considerazione sono riportati nella Bibliografia (39-45).

Ci auguriamo che il lavoro pubblicato possa essere uno strumento utile a tutti gli addetti ai lavori.

# Appendice 1

## Le Serie Base

Regolamentazione  
e uso clinico  
degli apteni per  
*patch test*

## SERIE BASE ADULTI

| APTENE PER <i>PATCH TEST</i> |  | % veicolo  | Autorizzazione<br><i>ope legis</i> o AIC |
|------------------------------|--|------------|--|
| 1                            | BALSAMO DEL PERÙ<br><i>Myroxylon pereirae resin</i><br>CAS 8007-00-9   | 25%, vas   | SI                                       |
| 2                            | BENZISOTIAZOLINONE, SALE SODICO<br><i>1,2-Benzisothiazolin-3-one, sodium salt</i><br>CAS 58249-25-5  | 0.1%, vas  | NO                                       |
| 3                            | BUDESONIDE<br><i>Budesonide</i><br>CAS 51333-22-3  | 0.01%, vas | NO                                       |
| 4                            | CAINA MIX<br>[Benzocaine 5%<br>CAS 94-09-7;<br><i>Cinchocaine hydrochloride</i> 2.5%<br>CAS 61-12-1;<br><i>Tetracaine hydrochloride</i> 2.5%<br>CAS 136-47-0]  | 10%, vas   | NO                                       |
| 5                            | COBALTO (II) CLORURO ESAIDRATO<br><i>Cobalt(II) chloride hexahydrate</i><br>CAS 7791-13-1  | 1%, vas    | SI                                       |
| 6                            | COCAMIDOPROPILBETAINA<br><i>Cocamidopropyl betaine</i><br>CAS 86438-79-1   | 1%, acq    | NO                                       |
| 7                            | COLOFONIA<br><i>Colophony;Rosin</i><br>CAS 8050-09-7   | 20%, vas   | SI                                       |
| 8                            | COMPOSITAE MIX II<br>[ <i>Anthemis nobilis flower extract</i> 1.2%<br>CAS 84649-86-5;<br><i>Chamomilla recutita flower extract</i> 1.2%<br>CAS 84082-60-0;<br><i>Achillea millefolium flower extract</i> 1%<br>CAS 84082-83-7;<br><i>Tanacetum vulgare</i> 1%<br>CAS 84961-64-8;<br><i>Arnica montana flower extract</i> 0.5%<br>CAS 68990-11-4;<br><i>Partenolide</i> 0.1%<br>CAS 20554-84-1] | 5%, vas    | NO                                       |
| 9                            | DIMETILAMINOPROPILAMINA (DMAPA)<br><i>3-(dimethylamino)-1-propylamine</i><br>CAS 109-55-7  | 1%, acq    | NO                                       |
| 10                           | DISPERSI MIX<br>[ <i>disperse blue 35</i> 1% CAS 12222-75-2;<br><i>disperse blue 106</i> 0.3% CAS 12223-01-7;<br><i>disperse blue 124</i> 0.3% CAS 61951-51-7<br><i>disperse yellow 3</i> 1% CAS 2832-40-8;<br><i>disperse orange 1</i> 1% CAS 2581-69-3;<br><i>disperse orange 3</i> 1% CAS 730-40-5;<br><i>disperse red 1</i> 1% CAS 2872-52-8;  | 6.6%, vas  | NO                                       |

|    |   |            |    |
|----|---|------------|----|
|    | <i>disperse red 17 1% CAS 3179-89-3]</i>  |            |    |
| 11 | FENILISOPROPIL p-FENILENDIAMINA (IPPD)<br><i>N-isopropyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine</i><br>CAS 101-72-4   | 0.1%, vas  | SI |
| 12 | FORMALDEIDE<br><i>Formaldehyde</i><br>CAS 50-00-0   | 2%, acq    | SI |
| 13 | IDROSSIETIL METACRILATO (HEMA)<br><i>2-hydroxyethyl methacrylate</i><br>CAS 868-77-9  | 2%, vas    | NO |
| 14 | LANOLINA ALCOLI<br><i>Wool alcohols</i><br>CAS 8027-33-6  | 30%, vas   | SI |
| 15 | LYRAL<br><i>Lyril,</i><br><i>Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde</i><br>CAS 31906-04-4   | 5%, vas    | NO |
| 16 | MERCAPTOBENZOTIAZOLO<br><i>2-Mercaptobenzothiazole</i><br>CAS 149-30-4  | 2%, vas    | SI |
| 17 | MERCAPTO MIX<br>[ <i>2-mercaptobenzothiazole 0.5%</i><br>CAS 149-30-4;<br><i>N-cyclohexyl-2-benzothiazyl-sulfenamide 0.5%</i><br>CAS 95-33-0;<br><i>dibenzothiazyl disulfide 0.5%</i><br>CAS 120-78-5;<br><i>morpholinyl mercaptobenzothiazole 0.5%</i><br>CAS102-77-2] | 2%, vas    | NO |
| 18 | METILCLOROISOTIAZOLINONE/METILISOTIAZOLINONE;<br>KATHON CG;<br><i>Methylchloroisothiazolinone/</i><br><i>Methylisothiazolinone</i><br>CAS 55965-84-9  | 0.02%, acq | SI |
| 19 | METILISOTIAZOLINONE (MIT)<br><i>2-Methyl-4-isothiazolin-3-one</i><br>CAS 2682-20-4  | 0.2%, acq  | NO |
| 20 | NEOMICINA SOLFATO<br><i>Neomycin sulfate</i><br>CAS 1405-10-3   | 20%, vas   | SI |
| 21 | NICHEL SOLFATO ESAIDRATO<br><i>Nickel sulfate hexahydrate</i><br>CAS 10101-97-0   | 5%, vas    | SI |
| 22 | PARABENI MIX<br>[ <i>methyl-p-hydroxybenzoate 4% CAS 99-76-3;</i><br><i>propyl-p-hydroxybenzoate 4% CAS 94-13-3;</i><br><i>butyl-p-hydroxybenzoate 4% CAS 94-26-8;</i><br><i>ethyl-p-hydroxybenzoate 4% CAS 120-47-8]</i>   | 16%, vas   | SI |
| 23 | p-FENILENDIAMINA (PPD)<br><i>p-Phenylenediamine</i><br>CAS 106-50-3   | 1%, vas    | SI |

|    |   |            |    |
|----|---|------------|----|
| 24 | POTASSIO BICROMATO<br><i>Potassium dichromate</i><br>CAS 7778-50-9  | 0.5%, vas  | SI |
| 25 | PROFUMI MIX I + SORBITAN SESQUIOLEATO<br>[ <i>α-amylcinnamic aldehyde</i> 1% CAS 122-40-7;<br><i>cinnamic aldehyde</i> 1% CAS 104-55-2;<br><i>cinnamic alcohol</i> 1% CAS 104-54-1;<br><i>oakmoss absolute</i> 1% CAS 90028-68-5;<br><i>hydroxycitronellal</i> 1% CAS 107-75-5;<br><i>eugenol</i> 1% CAS 97-53-0;<br><i>isoeugenol</i> 1% CAS 97-54-1;<br><i>geraniol</i> 1% CAS 106-24-1]<br>+ <i>sorbitan sesquioleato</i> 5% CAS 8007-43-0 | 8%+5%, vas | SI |
| 26 | PROFUMI MIX II<br>[ <i>Lyral</i> 2.5% CAS 31906-04-4;<br><i>Citral</i> 1% CAS 5392-40-5;<br><i>Farnesol</i> 2.5% CAS 4602-84-0; O<br><i>Citronellol</i> 0.5% CAS 106-22-9;<br><i>α-hexylcinnamaldehyde</i> 5% CAS 101-86-0;<br><i>Coumarin</i> 2.5% CAS 91-64-5]  | 14%, vas   | NO |
| 27 | RESINA EPOSSIDICA<br><i>Bisphenol A epoxy resin</i><br>CAS 25068-38-6; 1675-54-3  | 1%, vas    | SI |
| 28 | RESINA p-TER-BUTILFENOLFORMALDEIDICA<br><i>p-tert-Butylphenol formaldehyde resin</i><br>CAS 25085-50-1  | 1%, vas    | SI |
| 29 | SODIO METABISOLFITO<br><i>Sodium disulfite</i><br>CAS 7681-57-4   | 1%, vas    | NO |
| 30 | SORBITAN SESQUIOLEATO<br><i>Sorbitan sesquioleate</i><br>CAS 8007-43-0  | 20%, vas   | SI |
| 31 | TIURAM MIX<br>[ <i>Tetramethylthiuram disulfide</i> 0.25%<br>CAS 137-26-8;<br><i>Tetramethylthiuram monosulfide</i> 0.25%<br>CAS 97-74-5;<br><i>Tetraethylthiuram disulfide</i> 0.25%<br>CAS 97-77-8;<br><i>Dipentamethylenethiuram disulfide</i> 0.25%<br>CAS 94-37-1]   | 1%, vas    | SI |
| 32 | TIXOCORTOLO 21-PIVALATO<br><i>tixocortol 21-pivalate</i><br>CAS 55560-96-8  | 1%, vas    | NO |
| 33 | VASELINA<br><i>Petrolatum</i><br>CAS 8009-03-8  | 100%       | SI |

vas =vasellina, *petrolatum*; acq=soluzione acquosa



## SERIE BASE PEDIATRICA

Consigliata da 3 a 14 anni di età; da 15 a 18 è consigliato utilizzare la Serie Base Pediatrica o Adulti sulla base di criteri clinico-anamnestici.

| APTENE PER <i>PATCH TEST</i> |   | %, veicolo | Autorizzazione<br><i>ope legis</i> o AIC |
|------------------------------|---|------------|--|
| 1                            | BALSAMO DEL PERÙ<br><i>Myroxylon pereirae resin</i><br>CAS 8007-00-9  | 25%, vas   | SI                                       |
| 2                            | COBALTO (II) CLORURO ESAIDRATO<br><i>Cobalt(II) chloride hexahydrate</i><br>CAS 7791-13-1   | 1%, vas    | SI                                       |
| 3                            | COCAMIDOPROPILBETAINA<br><i>Cocamidopropyl betaine</i><br>CAS 86438-79-1  | 1%, acq    | NO                                       |
| 4                            | COLOFONIA<br><i>Colophony;Rosin</i><br>CAS 8050-09-7  | 20%, vas   | SI                                       |
| 5                            | COMPOSITAE MIX II<br>[ <i>Anthemis nobilis flower extract</i> 1.2%<br>CAS 84649-86-5;<br><i>Chamomilla recutita flower extract</i> 1.2%<br>CAS84082-60-0;<br><i>Achillea millefolium flower extract</i> 1%<br>CAS84082-83-7;<br><i>Tanacetum vulgare</i> 1%<br>CAS 84961-64-8;<br><i>Arnica montana flower extract</i> 0.5%<br>CAS 68990-11-4;<br><i>Partenolide</i> 0.1% CAS 20554-84-1]     | 5%, vas    | NO                                       |
| 6                            | DIMETILAMINOPROPILAMINA (DMAPA)<br><i>3-(dimethylamino)-1-propylamine</i><br>CAS 109-55-7   | 1%, acq    | NO                                       |
| 7                            | DISPERSI MIX<br>[ <i>disperse blue 35</i> 1% CAS 12222-75-2;<br><i>disperse blue 106</i> 0.3% CAS 12223-01-7;<br><i>disperse blue 124</i> 0.3% CAS 61951-51-7<br><i>disperse yellow 3</i> 1% CAS 2832-40-8;<br><i>disperse orange 1</i> 1% CAS 2581-69-3;<br><i>disperse orange 3</i> 1% CAS 730-40-5;<br><i>disperse red 1</i> 1% CAS 2872-52-8;<br><i>disperse red 17</i> 1% CAS 3179-89-3] | 6.6%, vas  | NO                                       |
| 8                            | FORMALDEIDE<br><i>Formaldehyde</i><br>CAS 50-00-0   | 2%, acq    | SI                                       |
| 9                            | LANOLINA ALCOLI<br><i>Wool alcohols</i><br>CAS 8027-33-6  | 30%, vas   | SI                                       |

|    |   |            |    |
|----|---|------------|----|
| 10 | MERCAPTO MIX<br>[2-mercaptobenzothiazole 0.5% CAS 149-30-4;<br>N-cyclohexyl-2-benzothiazyl-sulfenamide 0.5% CAS 95-33-0;<br>dibenzothiazyl disulfide 0.5% CAS 120-78-5;<br>morpholinyl mercaptobenzothiazole 0.5% CAS 102-77-2]   | 2%, vas    | NO |
| 11 | METILCLOROISOTIAZOLINONE/METILISOTIAZOLINONE;<br>KATHON CG<br>Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone<br>CAS 55965-84-9   | 0.02%, acq | SI |
| 12 | METILISOTIAZOLINONE (MIT)<br>2-Methyl-4-isothiazolin-3-one<br>CAS 2682-20-4   | 0.2%, acq  | NO |
| 13 | NEOMICINA SOLFATO<br>Neomycin sulfate<br>CAS 1405-10-3  | 20%, vas   | SI |
| 14 | NICHEL SOLFATO ESAIDRATO<br>Nickel sulfate hexahydrate<br>CAS 10101-97-0  | 5%, vas    | SI |
| 15 | p-FENILENDIAMINA (PPD)<br>p-Phenylenediamine<br>CAS 106-50-3  | 1%, vas    | SI |
| 16 | POTASSIO BICROMATO<br>Potassium dichromate<br>CAS 7778-50-9   | 0.5%, vas  | SI |
| 17 | PROFUMI MIX I + SORBITAN SESQUIOLEATO<br>[α-amylcinnamic aldehyde 1% CAS 122-40-7;<br>cinnamic aldehyde 1% CAS 104-55-2;<br>cinnamic alcohol 1% CAS 104-54-1;<br>oakmoss absolute 1% CAS 90028-68-5;<br>hydroxycitronellal 1% CAS 107-75-5;<br>eugenol 1% CAS 97-53-0;<br>isoeugenol 1% CAS 97-54-1;<br>geraniol 1% CAS 106-24-1]<br>+ sorbitan sesquioleato 5% CAS 8007-43-0 | 8%+5%, vas | SI |
| 18 | PROFUMI MIX II<br>[Lyral 2.5% CAS 31906-04-4;<br>Citral 1% CAS 5392-40-5;<br>Farnesol 2.5% CAS 4602-84-0; O<br>Citronellol 0.5% CAS 106-22-9;<br>α-hexylcinnamaldehyde 5% CAS 101-86-0;<br>Coumarin 2.5% CAS 91-64-5]   | 14%, vas   | NO |
| 19 | RESINA p-TER-BUTILFENOLFORMALDEIDICA<br>p-tert-Butylphenol formaldehyde resin<br>CAS 25085-50-1   | 1%, vas    | SI |
| 20 | SORBITAN SESQUIOLEATO<br>Sorbitan sesquioleate<br>CAS 8007-43-0   | 20%, vas   | SI |
| 21 | TIURAM MIX<br>[Tetramethylthiuram disulfide 0.25% CAS 137-26-8;<br>Tetramethylthiuram monosulfide 0.25% CAS 97-74-5;<br>Tetraethylthiuram disulfide 0.25% CAS 97-77-8;<br>Dipentamethylenethiuram disulfide 0.25% CAS 94-37-1]  | 1%, vas    | SI |

---

|    |  |      |    |
|----|--|------|----|
| 22 | VASELINA<br><i>Petrolatum</i><br>CAS 8009-03-8 | 100% | SI |
|----|--|------|----|

---

vas =vasellina, *petrolatum*; acq=soluzione acquosa

# Appendice 2

## Le Serie Integrative

Regolamentazione  
e uso clinico  
degli apteni per  
*patch test*

## SERIE INTEGRATIVA COSMETICI

| APTENE PER PATCH TEST  | % , veicolo | Autorizzazione<br>ope legis/AIC |
|--|-------------|---------------------------------|
| 1<br>ALCOL CETILSTEARILICO<br><i>Cetyl stearyl alcohol</i><br>CAS 67762-27-0   | 20%, vas    | SI                              |
| 2<br>2-BROMO-2-NITRO-1,3-PROPAN DIOLO(BRONOPOL)<br><i>2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol</i><br>CAS 52-51-7   | 0.5%, vas   | SI                              |
| 3<br>BUTIL IDROSSIANISOLO (BHA);<br>2-tert-BUTIL-4-METOSSIFENOLO<br><i>Butylhydroxyanisole;</i><br><i>tert-butyl-4-methoxyphenol</i><br>CAS 121-00-6; 25013-16-5           | 2%, vas     | SI                              |
| 4<br>DECIL GLUCOSIDE<br><i>Decyl glucoside</i><br>CAS 68515-73-1   | 5%, vas     | NO                              |
| 5<br>DIAZOLIDINILUREA<br><i>Diazolidinyl urea</i><br>CAS 78491-02-8  | 2%, vas     | NO                              |
| 6<br>DL-ALFA TOCOFEROLO ACETATO<br><i>DL-<math>\alpha</math>-Tocopherol acetate</i><br>CAS 7695-91-2   | 10%, vas    | NO                              |
| 7<br>DMDM IDANTOINA<br><i>Dimethyloldimethyl hydantoin</i><br>CAS 6440-58-0  | 2%, acq     | NO                              |
| 8<br>GALLATI MIX<br>[ <i>propyl gallate</i> 0.5% CAS 121-79-9;<br><i>octyl gallate</i> 0.25% CAS 1034-01-1;<br><i>dodecyl gallate o lauryl gallate</i> 0.25% CAS1166-52-5] | 1.0%, vas   | NO                              |
| 9<br>GLICOLE PROPILENICO<br><i>Propylene glycol</i><br>CAS 57-55-6   | 5%, vas     | SI                              |
| 10<br>IMIDAZOLIDINILUREA<br><i>Imidazolidinyl urea</i><br>CAS 39236-46-9   | 2%, vas     | SI                              |
| 11<br>ISOPROPIL MIRISTATO<br><i>Isopropyl myristate</i><br>CAS 110-27-0  | 10%, vas    | NO                              |
| 12<br>OLIO DELL'ALBERO DEL TÈ<br><i>Olio di melaleuca</i><br><i>Tea tree oil,</i><br>CAS 68647-73-4  | 5%, vas     | NO                              |
| 13<br>OLIO DI YLANG YLANG (CANANGA ODORATA)<br><i>Ylang Ylang Oil</i><br>CAS 8006-81-3   | 2%, vas     | NO                              |
| 14<br>OLIO DI SANDALO<br><i>Sandalwood oil</i><br>CAS 8006-87-9  | 10%, vas    | NO                              |

|    |   |          |    |
|----|---|----------|----|
| 15 | POE SORBITAN MONOLEATO<br><i>polysorbate 80; tween 80</i><br>CAS 9005-65-6                      | 10%, vas | SI |
| 16 | PROPOLIS<br><i>Propolis</i><br>CAS 9009-62-5  | 10%, vas | SI |
| 17 | QUATERNIUM 15<br><i>Quaternium 15</i><br>CAS 51229-78-8   | 1%, vas  | SI |
| 18 | RESINA TOLUENSULFONAMIDOFORMALDEIDICA<br><i>Tosylamide formaldehyde resin</i><br>CAS 25035-71-6 | 10%, vas | SI |

vas =vasellina, *petrolatum*; acq=soluzione acquosa

#### APTENI ADDIZIONALI ALLA SERIE INTEGRATIVA COSMETICI DA TESTARE SU BASE CLINICO-ANAMNOSTICA

| APTENE PER PATCH TEST |  | % , veicolo | Autorizzazione<br><i>ope legis/AIC</i> |
|-----------------------|--|-------------|--|
| 1                     | GOMMA LACCA<br><i>Shellac</i><br>CAS 9000-59-3   | 20%, vas    | NO                                     |
| 2                     | PROPIL GALLATO<br><i>propyl gallate</i><br>CAS 121-79-9                                      | 0.5%, vas   | NO                                     |
| 3                     | OCTIL GALLATO<br><i>octyl gallate</i><br>CAS 1034-01-1                                       | 0.3%, vas   | NO                                     |
| 4                     | DODECIL GALLATO<br><i>dodecyl gallate;</i><br><i>lauryl gallate</i><br>CAS1166-52-5          | 0.3%, vas   | NO                                     |
| 5                     | OLIO ESSENZIALE DI CITRONELLA<br><i>Oil of lemongrass</i><br>CAS 8007-02-1                   | 2%, vas     | SI                                     |
| 6                     | COCAMIDO DIETANOLAMINA (DEA)<br><i>Cocamide diethanolamide</i><br>CAS 68603-42-9, 61791-31-9 | 0.5%, vas   | NO                                     |

vas =vasellina, *petrolatum*; acq=soluzione acquosa

# Bibliografia

Regolamentazione  
e uso clinico  
degli apteni per  
*patch test*

1. Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Dickel H, Gallo R, Garcia-Abujeta JL, Giménez-Arnau AM, Hamman C, Hervella M, Isaksson M, Johansen JD, Mahler V, Niklasson B, Pigatto P, Ponyai G, Rustemeyer T, Schuttelaar MLA, Spiewak R, Stingeni L, Thyssen JP, Uter W. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis*. 2022 Nov 28. doi: 10.1111/cod.14255. Epub ahead of print. PMID: 36443008.
2. Stingeni L, Hansel K, Corazza M, Foti C, Schena D, Fabbrocini G, Patruno C, Bianchi L, Tramontana M, Guarneri F; SIDAPA Study Group. Contact allergy to hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde in Italy: Prevalence, trend, and concordance with fragrance mix 2. *Contact Dermatitis*. 2022 Oct 28. doi: 10.1111/cod.14240. Epub ahead of print. PMID: 36305627.
3. Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, Bauer A, Borrego L, Brans R, Buhl T, Dickel H, Dugonik A, Filon FL, García PM, Giménez-Arnau A, Patruno C, Pesonen M, Pónyai G, Rustemeyer T, Schubert S, Schuttelaar MA, Simon D, Stingeni L, Valiukevičienė S, Weisshaar E, Werfel T, Gonçalo M; ESSCA and EBS ESCD working groups, and the GEIDAC. Patch test results with the European baseline series, 2019/20-Joint European results of the ESSCA and the EBS working groups of the ESCD, and the GEIDAC. *Contact Dermatitis*. 2022 Oct;87(4):343-355.
4. Stingeni L, Marietti R, Bianchi L, Ferrucci SM, Foti C, Patruno C, Napolitano M, Gallo R, Corazza M, Schena D, Tramontana M, Hansel K; SIDAPA Study Group. Contact allergy to hydrocortisone 21-acetate in Italy: A SIDAPA multicenter study. *Contact Dermatitis*. 2022 Mar;86(3):217-219.
5. Uter W, Worm M, Brans R, Wagner N, Bauer A, Geier J; Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Patch test results with caine mix III and its three constituents in consecutive patients of the IVDK. *Contact Dermatitis*. 2021 Jun;84(6):481-483.
6. Uter W, Bauer A, Belloni Fortina A, Bircher AJ, Brans R, Buhl T, Cooper SM, Czarnecka-Operacz M, Dickel H, Dugonik A, Geier J, Giménez-Arnau AM, Gonçalo M, Johansen JD, Johnston GA, Mahler V, Rustemeyer T, Sanchez-Perez J, Schuttelaar MLA, Simon D, Spiewak R, Valiukevičienė S, Weisshaar E, White IR, Wilkinson M; ESSCA Working Group. Patch test results with the European baseline series and additions thereof in the ESSCA network, 2015-2018. *Contact Dermatitis*. 2021 Feb;84(2):109-120.
7. King N, Latheef F, Wilkinson M. Trends in preservative allergy: Benzisothiazolinone emerges from the pack. *Contact Dermatitis*. 2021 Dec;85(6):637-642.
8. Foti C, Romita P, Cristaudo A, Corazza M, Gallo R, Massari F, Milanesi N, Napolitano M, Nettis E, Patruno C, Pigatto PD, Schena D, Hansel K, Stingeni L, Guarneri F. Contact allergy to 3-dimethylaminopropylamine in 5140 consecutive Italian patients: A one-year retrospective multicenter SIDAPA study. *Contact Dermatitis*. 2020 Apr;82(4):240-241.
9. Dendooven E, Darrigade AS, Foubert K, Pieters L, Lambert J, Goossens A, Aerts O. The presence of sulfites in 'natural rubber latex' and 'synthetic' rubber gloves: an experimental pilot study. *Br J Dermatol*. 2020 Apr;182(4):1054-1055.
10. Paulsen E, Andersen KE. Screening for Compositae contact sensitization with sesquiterpene lactones and Compositae mix 2.5% pet. *Contact Dermatitis*. 2019 Nov;81(5):368-373.
11. Bauer A, Geier J, Schreiber S, Schubert S; IVDK. Contact sensitization to plants of the Compositae family: Data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) from 2007 to 2016. *Contact Dermatitis*. 2019 Apr;80(4):222-227.
12. Grosch E, Mahler V. Allergic contact dermatitis caused by a catheter system containing sodium metabisulfite. *Contact Dermatitis*. 2017 Mar;76(3):186-187.
13. Tam I and Yu J. Allergic Contact Dermatitis in children: recommendations for patch testing. *Current Allergy and Asthma Reports* (2020) 20(9):41.
14. Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. Does sensitization to contact allergens begin in infancy? *Pediatrics*. 2000 Jan;105(1):e3
15. Silverberg JI, Hou A, Warshaw EM, DeKoven JG, Maibach HI, Belsito DV, Zug KA, Taylor JS, Sasseville D, Dunnick CA, Houle MC, Atwater AS, Reeder MJ, DeLeo VA, Pratt MD, Fowler JF Jr, Zirwas MJ and Marks JG Jr. Age-related differences in patch testing results among children:



- analysis of North American Contact Dermatitis Group Data, 2001-2018. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021 86:4.
16. Goldenberg A, Mousdicas N, Silverberg N, Powell D, Pelletier JL, Silverberg JI, Zippin J, Fonacier L, Tosti A, Lawley L, Wu Chang M, Scheman A, Kleiner G, Williams J, Watsky K, Dunnick CA, Frederickson R, Matiz C, Chaney K, Estes TS, Botto N, Draper M, Kircik L, Lugo-Somolinos A, Machler B and Jacob SE. Pediatric Contact Dermatitis Registry Inaugural Case Data. *Dermatitis.* 2016 Sep-Oct;27(5):293-302.
  17. Neale H, Garza-Mayers AC, Tam I and Yu J. Pediatric Allergic Contact Dermatitis. Part I: Clinical features and common contact allergens in children. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Feb;84(2):235-244.
  18. Zug KA, Khoa Pham A, Belsito DV, DeKoven JG, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI, Marks JG Jr, Mathias CGT, Pratt MD, Sasseville D, Storrs FJ, Taylor JS, Warshaw EM, Zirwas MJ. Patch testing in children from 2005 to 2012: results from the North American Contact Dermatitis Group. *Dermatitis.* 2014 Nov-Dec;25(6):345-55.
  19. Simonsen AB, Foss-Skiftesvik MH, Thyssen JP, Deleuran M, Mortz CG, Zachariae C, Skov L, Osterballe M, Funding A, Avnstorp C, Andersen BL, Vissing S, Danielsen A, Dufour N, Nielsen NH, Thormann H, Sommerlund M, Johansen JD. Contact allergy in Danish children: current trends. *Contact Dermatitis.* 2018 Nov;79(5):295-302.
  20. Belloni Fortina A, Cooper SM, Spiewak R, Fontana E, Schnuch A and Uter W. Patch test results in children and adolescents across Europe. Analysis of the ESSCA Network 2002-2010. *Pediatric Allergy and Immunology* 26 (2015) 446-455.
  21. Weston WL, Weston JA, Kinoshita J, Kloepfer S, Carreon L, Toth S, Bullard D, Harper K, Martinez S. Prevalence of positive epicutaneous tests among infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 1986 Dec;78(6):1070-4.
  22. Barros MA, Baptista A, Correia TM & Azevedo F. Patch testing in children: a study of 562 schoolchildren. *Contact Dermatitis* (1991) 25:156–159.
  23. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Contact allergy and allergic contact dermatitis in adolescents: prevalence measures and associations. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS). *Acta Derm Venereol.* 2002;82(5):352-8.
  24. Dotterud LK and Falk ES. Contact allergy in relation to hand eczema and atopic diseases in north Norwegian schoolchildren. *Acta Pediatr* 1995; 84:402–6.
  25. Motolese A, Manzini BM, Donini M. Patch testing in infants. *American Journal of Contact Dermatitis* vol 6 issue 3, September 1995:153-156.
  26. Belloni Fortina A, Romano, Persico A, Eichenfield LF. Contact sensitization in very young children. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Oct;65(4):772-779.
  27. Rodriguez DF. Patch-test results in children and adolescents: systematic review of a 15-years period. *An Bras Dermatol.* 2016; 91(1):64-72.
  28. Dupuy E, Miller M and Harter N. What we have learned-Milestones in Pediatric Contact Dermatitis. *Current Dermatology Reports* (2022) 11:1-12.
  29. Zug KA, McGinley-Smith D, Warshaw EM, Taylor JS, Rietschel RL, Maibach HI, Belsito DV, Fowler JF Jr, Storrs FJ, DeLeo VA, Marks JG Jr, Mathias CGT, Pratt MD, Sasseville D. Contact allergy in children referred for patch testing: North American Contact Dermatitis Group data, 2001-2004. *Arch Dermatol.* 2008 Oct;144(10):1329-36.
  30. Spiewak R. Allergic contact dermatitis in childhood – a review and meta-analysis. *Allergologie* 2002; 25 (7): 374-381.
  31. de Waard-van der Spek FB, Darsow U, Mortz CG, Orton D, Worm M, Muraro A, Schmid-Grendelmeier P, Grimalt R, Spiewak R, Rudzeviciene O, Flohr C, Halken S, Fiocchi A, Borrego LM, Oranje AP. EAACI position paper for practical patch testing in allergic contact dermatitis in children. *Pediatric Allergy and Immunology* 26 (2015) 598-606.
  32. Jøhnke H, Norberg LA, Vach W, Bindslev-Jensen C, Høst A, Andersen KE. Reactivity to patch tests with nickel sulfate and fragrance mix in infants. *Contact Dermatitis.* 2004 Sep;51(3):141-7.

33. Mortz CG, Kjaer HF, Eller E, Osterballe M, Norberg LA, Høst A, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Positive nickel patch tests in infants are of low clinical relevance and rarely reproducible. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Feb;24(1):84-7.
34. Roul S, Ducombs G, Taieb A. Usefulness of the European Standard series for patch testing in children. A 3-years single-entre study of 337 patients. *Contact Dermatitis* 40, 232-235 (1999).
35. Spiewak R. Assessment for Metal Allergy: Patch Testing (April 2018). DOI:10.1007/978-3-319-58503-1\_11 In book: *Metal Allergy* (pp.107-124)
36. Simonsen AB, Deleuran M, Mortz CG, Johansen JD, Sommerlund M. Allergic contact dermatitis in Danish children referred for patch testing – a nationwide multicentre study. *Contact Dermatitis* 2014 Feb;70(2):104-11.
37. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, Cannavó A, Giménez-Arnau A, Gonçalo M, Goossens A, John SM, Lidén C, Lindberg M, Mahler V, Matura M, Rustemeyer T, Serup J, Spiewak R, Thyssen JP, Vigan M, White IR, Wilkinson M and Uter W. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* (2015), 73, 195–221.
38. de Groot AC. *Patch Testing* (5th edition, 2022).
39. Goossens A, Aerts O. Contact allergy to and allergic contact dermatitis from formaldehyde and formaldehyde releasers: A clinical review and update. *Contact Dermatitis.* 2022 Jul;87(1):20-27.
40. Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, Bauer A, Borrego L, Brans R, Buhl T, Dickel H, Dugonik A, Filon FL, Garcia PM, Giménez-Arnau A, Patruno C, Pesonen M, Pónyai G, Rustemeyer T, Schubert S, Schuttelaar MA, Simon D, Stingeni L, Valiukevičienė S, Weisshaar E, Werfel T, Gonçalo M; ESSCA and EBS ESCD working groups, and the GEIDAC. Patch test results with the European baseline series, 2019/20-Joint European results of the ESSCA and the EBS working groups of the ESCD, and the GEIDAC. *Contact Dermatitis.* 2022 Oct;87(4):343-355.
41. Bianchi L, Biondi F, Hansel K, Murgia N, D'Arpino A, Tramontana M, Stingeni L. Mucocutaneous Adverse Reactions to COVID-19 Vaccines: Do Excipients Play a Role? *Acta Derm Venereol.* 2022 May 24;102:adv00724.
42. Horton E, Uter W, Geier J, Ballmer-Weber B, Bauer A, Bircher A, Dickel H, Giménez-Arnau A, Gonçalo M, John SM, Mahler V, Schuttelaar MLA, Simon D, Sanchez-Perez J, Rustemeyer T, Weisshaar E, Wilkinson M. Developing a cosmetic series: Results from the ESSCA network, 2009-2018. *Contact Dermatitis.* 2021 Feb;84(2):82-94.
43. Uter W, Bauer A, Belloni Fortina A, Bircher AJ, Brans R, Buhl T, Cooper SM, Czarnecka-Operacz M, Dickel H, Dugonik A, Geier J, Giménez-Arnau AM, Gonçalo M, Johansen JD, Johnston GA, Mahler V, Rustemeyer T, Sanchez-Perez J, Schuttelaar MLA, Simon D, Spiewak R, Valiukevičienė S, Weisshaar E, White IR, Wilkinson M; ESSCA Working Group. Patch test results with the European baseline series and additions thereof in the ESSCA network, 2015-2018. *Contact Dermatitis.* 2021 Feb;84(2):109-120.
44. Tong PL, Chow ET. Isopropyl myristate contact allergy: could your moisturizer be the culprit? *Contact Dermatitis.* 2017 Sep;77(3):184-185.
45. Ada S, Seçkin D. Patch testing in allergic contact dermatitis: is it useful to perform the cosmetic series in addition to the European standard series? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Oct;24(10):1192-6.