



Centro Internazionale Nursing Vulnologico

Speciale Eosina

Risultati della Revisione Scientifica.

“To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds”

Disclaimer

Le indicazioni qui riportate sono state vagliate attentamente e sono il frutto dello scanning della letteratura scientifica. Nonostante sia stata posta la maggior cura possibile, né gli autori coinvolti nel processo di revisione, screening, eleggibilità e traduzione dei contenuti né il CINV si assumono alcuna responsabilità sulla accuratezza delle informazioni contenute riguardo ad eventuali danni a persone o qualsivoglia problema causato da errori o omissioni nel contenuto di questo lavoro.

Copyright

Questo documento non è soggetto ad alcun copyright e può essere utilizzato per scopi puramente educativi.

La seguente citazione è gradita:

CINV Centro Internazionale Nursing Vulnologico (2020). *Speciale Eosina. Risultati della Revisione Scientifica*. Aprile 2020.

Questo Report non ha ricevuto alcun finanziamento.

Contatti

CINV Centro Internazionale Nursing Vulnologico

Via Marco Polo, 7 – 10060 San Secondo di Pinerolo

Sito web: www.cinv.eu

cinv.info@gmail.com

“To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds”

Saluti da Massimo Rivolo,

Direttore Clinico Centro Internazionale Nursing Vulnologico CINV.

È con immenso piacere che vi presentiamo una revisione narrativa sull'eosina. In questo lavoro abbiamo voluto ricercare evidenze scientifiche sull'uso di un prodotto che viene considerato da molti non indicato o addirittura dannoso. Qual è il rationale di tale affermazione? Esistono in letteratura prove in grado di sostenere questa tesi o di smentirla?



Partendo da tali postulati abbiamo voluto fare chiarezza su un prodotto che da anni riscuote feroce opposizione da taluni e poteri quasi miracolosi da altri. Il nostro lavoro dovrebbe essere maggiormente basato su indicazioni scientifiche rispetto alle “tradizioni orali” ancora così presenti nel nostro settore.

Con questa premessa abbiamo dunque cercato e preparato una revisione narrativa sull'eosina per portare alla luce l'oggettività e lasciarci alle spalle la soggettività. Vi ricordo che a luglio 2020 verrà pubblicato il secondo numero dell'*Italian Bulletin of Wound Care* e avrà come tema il Linfedema.

Ringrazio i peer reviewers per il lavoro svolto e la loro disponibilità nel leggere e rileggere questa revisione.

Insieme possiamo edificare e “costruire un mondo migliore per i pazienti e le famiglie che lottano contro le ulcere cutanee croniche”

Massimo RIVOLO, RGN, BSc (Hons), MSc Wound Care. Independent TVN Consultant. Lymphoedema Specialist.

Clinical Director

CINV International Centre Wound Care Nursing.

Sito web: www.cinv.eu

A handwritten signature in black ink that reads "Massimo Rivolo". The signature is written in a cursive, flowing style.

“To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds”

Autore.

Massimo RIVOLO, *RGN, BSc (Hons), MSc Wound Care. Independent TVN Consultant. Lymphoedema Specialist. Clinical Director at CINV International Centre Wound Care Nursing.*

Peer reviewers.

Fabio BELLINI, *RGN, MCs Wound Care, MCs in Management. Independent Tissue Viability Nurse. AISLeC Treasurer.*

Iliaria TEOBALDI, *Podiatrist, MCs Wound Care. Diabetic foot clinic, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases University Hospital of Verona, AISLeC Member.*

Oggetto:

Lo scopo di questo report è di valutare oggettivamente rischi e benefici, razionale d'uso e le eventuali controindicazioni all'uso dell'eosina in ambito vulnologico.

Metodo:

E' stata condotta una revisione narrativa della letteratura con l'intenzione di reperire evidenze scientifiche relative all'impiego dell'eosina usando il database PubMed, Google Scholar e una lista di riferimenti bibliografici inclusi negli articoli trovati. Gli articoli sono stati classificati e categorizzati in base al tipo, obiettivo, il target audience, i risultati. Due peer reviewers indipendenti hanno revisionato la ricerca.

Risultati: Sono stati rinvenuti 14 papers. Molti articoli risultano vecchi o molto vecchi con un range di pubblicazione che varia dal 1959 al 2018. Un documento è un RCT, due sono studi clinici (clinical trials) e la maggior parte sono report di casi (case reports) o studi pilota/in vivo o vitro. L'eosina si è dimostrata efficace nella riduzione delle citochine infiammatorie, nella soppressione del VEGF e ha mostrato in generale criteri di sicurezza e tollerabilità quando usata nella psoriasi. Comparata con i corticosteroidi topici ha mostrato una pari efficacia senza avere gli effetti collaterali propri dei glucocorticoidi, inoltre utilizzata nell'eritema da pannolino del bambino ha raggiunto risultati ottimali quando comparata con steroidi topici o pasta all'ossido di zinco. L'eosina, negli studi in vitro non ha dimostrato attività battericida, essa viene utilizzata prevalentemente per le sue proprietà astringenti ed essiccanti nelle dermatosi essudative e lesioni degli arti inferiori. L'eosina può essere inoltre impiegata con ottimi risultati nel trattamento dell'onfalocoele negli infanti e per gli emangiomi ulcerati.

Conclusioni ed implicazioni per la pratica: La revisione della letteratura ha messo in evidenza alcune importanti proprietà terapeutiche dell'eosina oltre alla sua efficacia. Non sono emersi particolari elementi di criticità o di sicurezza, così come non compaiono rischi particolari nel suo utilizzo. L'impiego per uso topico deve avere un razionale e degli outcomes precisi, quali il tempo d'applicazione, la posologia, inoltre devono essere evitate le aree vicine agli occhi ed è necessario considerare il potenziale effetto colorante sugli indumenti. La colorazione sulla cute scompare in genere dopo 72 ore.

Key Words: Eosin, Bromo Fluorescein Acid, Toxicity, Topical Treatment, Adverse Events.

"To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds"

Introduzione.

L'eosina è stata per anni considerata un prodotto pericoloso, tossico, desueto e quasi inutile in ambito del wound care, almeno in quello Italiano, non adatto perché colorante, addirittura bandito in alcuni stati perché considerata cancerogena. Ma qual è il razionale per affermare tale presa di posizione? In questa revisione narrativa verranno esposti i risultati rinvenuti in letteratura. Si dichiara che questa revisione non è sistematica ma narrativa e presenta limiti metodologici dichiarati nelle Note finali.

L'eosina anche conosciuta come acido bromofluoresceico è un derivato della fluoresceina e possiede attività batteriostatica (AIFA, 2016). L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nel foglietto illustrativo alla voce "Indicazioni Terapeutiche" cita: "Trattamento locale per la disinfezione di piccole ferite, abrasioni, scottature, punture d'insetti, eritema da pannolino, decubiti e piaghe in genere" (AIFA, 2016). Non viene inoltre riportata alcuna tossicità associata al suo utilizzo topico poiché il suo assorbimento è ritenuto irrilevante (AIFA, 2016), gli unici effetti indesiderati sono le possibili reazioni di ipersensibilità e dermatiti da contatto come riportato dalla classificazione del Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA (MedDRA, 2020). La terapia topica con eosina in soluzione acquosa può essere disponibile alla concentrazione dell'1 o 2%. Nella sezione PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE della scheda informativa, possiamo leggere che l'eosina è un colorante con azione riducente, che colora la cute di rosso con riflesso dorato che scompare dopo 3 giorni (AIFA, 2016) e gli studi preclinici di sicurezza **non hanno** rilevato particolari rischi per l'uomo secondo i convenzionali studi di safety pharmacology in termini di "tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo", inoltre il medicinale "non si è rilevato mutageno nei test di Ames condotti su ceppi di Salmonella thyphimurium", come viene appunto riportato nel foglio illustrativo del farmaco (AIFA, 2016). Non vi sono nemmeno dei fenomeni tossici dovuti al sovradosaggio (AIFA, 2016). L'unica accortezza è la sua non applicazione vicino agli occhi (AIFA, 2016).

Metodo.

Ricerca di studi rilevanti.

È stata svolta una revisione narrativa della letteratura con l'intenzione di ricercare qualsiasi articolo rilevante sull'uso dell'eosina applicata per via topica. È stato utilizzato il seguente motore di ricerca: PubMed. Nessun limite temporale o qualsivoglia è stato applicato a parte l'inglese come unica lingua per la ricerca. Sono state usate le seguenti parole chiave singolarmente e/o combinate in alcune stringhe di ricerca usando il PICO: eosin, bromo fluorescein acid, toxicity, topical treatment, adverse events, patients, skin, dermatology, wounds, people, dermatitis, ulcerated skin, nappy rash, eosin solution. È stato consultato anche Google Scholar e considerati i riferimenti bibliografici degli articoli rinvenuti. Due peer reviewers indipendenti hanno revisionato la ricerca.

eosin: Risultati: 31413. Rilevanti: 11

Titolo	Autori, anno	Abstract
1) Allergic contact dermatitis from eosin.	Tomb RR. Contact Dermatitis. 1991 Jan;24(1):27-9.	Case Report Abstract Before 1960, eosin sensitivity was not rare and lipstick cheilitis was very common. We report 4 patients seen in 1988 and 1989 who were sensitized to eosin from topical bacteriostatic preparations. All 4 patients had positive patch tests to eosin. The

"To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds"

		allergen is probably an impurity rather than eosin itself.
2) Quantitative evaluation of dermatological antiseptics.	Leitch CS, Leitch AE, Tidman MJ. Clin Exp Dermatol. 2015 Dec;40(8):912-5	Quantitative study Abstract Topical antiseptics are frequently used in dermatological management, yet evidence for the efficacy of traditional generic formulations is often largely anecdotal. We tested the in vitro bactericidal activity of four commonly used topical antiseptics against Staphylococcus aureus, using a modified version of the European Standard EN 1276, a quantitative suspension test for evaluation of the bactericidal activity of chemical disinfectants and antiseptics. To meet the standard for antiseptic effectiveness of EN 1276, at least a 5 log ₁₀ reduction in bacterial count within 5 minutes of exposure is required. While 1% benzalkonium chloride and 6% hydrogen peroxide both achieved a 5 log ₁₀ reduction in S. aureus count, neither 2% aqueous eosin nor 1 : 10 000 potassium permanganate showed significant bactericidal activity compared with control at exposure periods of up to 1 h. Aqueous eosin and potassium permanganate may have desirable astringent properties, but these results suggest they lack effective antiseptic activity, at least against S. aureus.
3) Allergic contact dermatitis from purified eosin.	Koch P, Bahmer FA, Hausen BM. Contact Dermatitis. 1995 Feb;32(2):92-5.	Case Report Abstract We report on a patient, seen in 1993, who developed sensitization to eosin from topical preparations. The patient had a positive patch test reaction to pure tetrabromofluorescein but not to its impurities separated by thin-layer chromatography. Our findings suggest that the allergen was eosin itself.
4) Topical application of eosin to burns produces interference in measurement of serum vancomycin by fluorescence polarization immunoassay.	Leal T, Dupret P, Hassoun A, Wallemacq PE. Clin Chem. 1997 Jul;43(7):1238-40.	Regression Analysis Abstract Non disponibile
5) Efficacy of topical application of glucocorticosteroids compared with eosin in infants with seborrheic dermatitis.	Shohat M, Mimouni M, Varsano I. Cutis. 1987 Jul;40(1):67-8.	Clinical Trial Abstract Two therapeutic regimens for seborrheic dermatitis in infancy were compared. Fifteen infants were treated with topical glucocorticosteroid (flumethasone pivalate 0.02 percent) and fifteen with aqueous solution of the staining agent eosin 2 percent. Following two days of treatment a similar degree of healing was noted in both groups, and after ten days almost complete healing of the lesions was observed in all of the infants.
6) Allergic sensitivity to eosin.	CALNAN CD. Acta Allergol. 1959;13:493-9.	Tipo di studio: Non specificato. Abstract non disponibile

“To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds”

<p>7) Efficacy of topical application of eosin compared with zinc oxide paste and corticosteroid cream for diaper dermatitis.</p>	<p>Arad A, Mimouni D, Ben-Amitai D, Zeharia A, Mimouni M. <i>Dermatology</i>. 1999;199(4):319-22.</p>	<p>Clinical Trial Abstract BACKGROUND: Corticosteroids, zinc paste and eosin 2% are well-known topical agents for the treatment of moderate to severe diaper dermatitis. Among these treatments, the aqueous solution of eosin 2% is extensively used in several European countries, but not in the USA or Israel. OBJECTIVE: To assess the therapeutic efficacy of eosin 2% solution compared to the other treatment modalities for diaper dermatitis. METHODS: Fifty-four infants with diaper dermatitis, recruited from hospital wards and community clinics, were randomly assigned to three treatment groups: zinc oxide paste (containing allantoin 0.5%, cod liver oil 17% and zinc oxide 47percent); clobetasone butyrate 0.05%, and aqueous solution of eosin 2%. The severity of the disorder was graded on a 6-point scale by observation and quantitative measurement of the lesions. The groups were compared for rates and time to heal. Due to the red color of eosin, a double-blind controlled study was impossible. RESULTS: Following 5 days of treatment, the rate of complete healing in the group treated with eosin (61%) was significantly higher ($p = 0.0479$) than that in the zinc oxide paste and corticosteroid groups (22 and 33%, respectively). Furthermore, in cases of partial healing, the degree of improvement was higher in the eosin group than the other two ($p = 0.0205$). The fastest improvement was observed in the group treated with corticosteroid cream.</p>
<p>8) Eosin treatment for psoriasis reduces skin leukocyte infiltration and secretion of inflammatory chemokines and angiogenic factors.</p>	<p>Capriotti L, Didona B, Madonna S, Scarponi C, Pilla MA, Facchiano F, Cordella M, Cavani A, Failla CM. <i>Eur J Dermatol</i>. 2018 Aug 1;28(4):457-466.</p>	<p>In Vivo and in Vitro Study Abstract BACKGROUND: Eosin has been traditionally employed as a topical treatment for psoriasis, but the biological mechanism of its therapeutic action has not been fully elucidated. OBJECTIVES: To analyse eosin effects on psoriatic skin in vivo and keratinocytes and endothelial cells in vitro. MATERIALS & METHODS: Skin biopsies were taken from psoriatic plaques before and after a three-day eosin treatment and processed for histological analysis. Cultured human psoriatic keratinocytes and dermal endothelial cells were treated with eosin, and release of inflammatory chemokines was analysed by</p>

		<p>multiplexed bead-based immunoassay and ELISA.</p> <p>RESULTS:</p> <p>In patients, the three-day eosin treatment significantly reduced the number of infiltrating T lymphocytes, neutrophilic granulocytes, and dermal dendritic cells. A reduction in VEGF-A expression was also observed. In vitro, eosin treatment significantly decreased the release of CCL2, CCL5, and VEGF-A by keratinocytes and angiopoietin-2 by endothelial cells.</p> <p>CONCLUSIONS:</p> <p>Eosin treatment impacts on psoriatic inflammatory infiltrates and dampens the release of proinflammatory chemokines and angiogenic factors.</p>
9) A randomized controlled trial to evaluate short-term treatment with eosin vs. topical steroids in psoriasis.	<p>Tabolli S, Alessandrini L, Didona B, Di Pietro C, Gisondi P, Rota L, Sampogna F, Abeni D. Clin Exp Dermatol. 2009 Apr;34(3):304-8.</p>	<p>RCT</p> <p>Abstract</p> <p>BACKGROUND:</p> <p>The therapeutic effects of some histological staining agents on psoriasis have been reported in the past. One of these agents is eosin, which is still currently used in routine treatment, although it has never been formally tested in a randomized controlled trial. Aim. To compare treatment with eosin in patients with moderate to severe psoriasis vs. short-course topical steroid, a well-defined, evidence-based treatment.</p> <p>METHODS:</p> <p>A randomized trial was designed and conducted. The Skindex-29 and General Health Questionnaire (GHQ)-12 questionnaires, and Psoriasis Activity and Disease Index (PASI) were used before treatment in 43 patients. Five days after treatment, PASI was measured again.</p> <p>RESULTS:</p> <p>Five days after treatment, a significant mean reduction of PASI was observed in both groups: 6.8 (95% CI 5.5-8) for eosin, and 5.2 (3.2-7.1) for steroids. The difference between the two groups was not significant (P = 0.161).</p> <p>CONCLUSIONS:</p> <p>Eosin has a short-term effect similar to topical steroids. The low cost of eosin treatment and its limited collateral effects suggest that eosin could be an effective steroid-sparing agent in the initial phase of psoriasis treatment.</p>
10) Outcomes of conservative treatment of giant omphaloceles with dissodic 2% aqueous eosin: 15 years' experience.	<p>Kouame BD, Odehouri Koudou TH, Yaokreh JB, Sounkere M, Tembely S, Yapo KG, Boka R, Koffi M, Dieth AG, Ouattara O, da Silva A, Dick R. Afr J Paediatr</p>	<p>Retrospective Study</p> <p>Abstract</p> <p>BACKGROUND:</p> <p>The surgical management of giant omphalocele is a surgical challenge with high mortality and morbidity in our country due to the absence of neonatal</p>

	Surg. 2014 Apr-Jun;11(2):170-3.	<p>resuscitation. This study evaluates conservative management of giant omphalocele with dissodic 2% aqueous eosin.</p> <p>MATERIALS AND METHODS: In the period from January 1997 to December 2012, giant omphaloceles were treated with dissodic 2% aqueous eosin. The procedure consisted of twice a day application of dissodic 2% aqueous eosin (sterile solution for topical application) on the omphalocele sac. The procedure was taught to the mother to continue at home with an outpatient follow-up to assess epithelialization. We studied the duration of the hospital stay, the learning curve of the procedure by the mother, the complications, the duration and the percentage of complete epithelialization and the mortality.</p> <p>RESULTS: A total of 173 giant omphaloceles had a conservative treatment with dissodic 2% aqueous eosin. The average hospital stay was 21 ± 6 days. The learning curve by the mother of the procedure was 10 ± 3 days. Complications of treatment were intestinal functional occlusion 22% and omphalocele sac infection 18%. The complete epithelialization of the omphaloceles sac after application of dissodic 2% aqueous eosin was 68.5%. Mortality was observed in 25.5%.</p> <p>CONCLUSION: Conservative treatment of giant omphaloceles by dissodic 2% aqueous eosin is a simple, efficient and a good alternative to surgery. The mother can easily learn its procedure which reduces the duration of hospital stay.</p>
11) Controlled antiseptic/eosin release from chitosan-based hydrogel modified fibrous substrates.	Romano I, Ayadi F, Rizzello L, Summa M, Bertorelli R, Pompa PP, Brandi F, Bayer IS, Athanassiou A. Carbohydr Polym. 2015 Oct 20;131:306-14.	<p>Animals Study Abstract Fibers of cellulose networks were stably coated with N-methacrylate glycol chitosan (MGC) shells using subsequent steps of dip coating and photo-curing. The photo-crosslinked MGC-coated cellulose networks preserved their fibrous structure. A model hydrophilic antiseptic solution containing eosin, chloroxylenol and propylene glycol was incorporated into the shells to study the drug release dynamics. Detailed drug release mechanism into phosphate buffered saline (PBS) solutions from coated and pristine fibers loaded with the antiseptic was investigated. The results show that the MGC-coated cellulose fibers enable the controlled gradual release of the drug for four days, as opposed to fast, instantaneous release from eosin coated</p>

		<p>pristine fibers. This release behavior was found to affect the antibacterial efficiency of the fibrous cellulose sheets significantly against <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Candida albicans</i>. In the case of the MGC-eosin functionalized system the antibacterial efficiency was as high as 85% and 90%, respectively, while for the eosin coated pristine cellulose system the efficiency was negative, indicating bacterial proliferation. Furthermore, the MGC-eosin system was shown to be efficacious in a model of wound healing in mice, reducing the levels of various pro-inflammatory cytokines that modulate early inflammatory phase responses. The results demonstrate good potential of these coated fibers for wound dressing and healing applications. Due to its easy application on common passive commercial fibrous dressings such as gauzes and cotton fibers, the method can render them active dressings in a cost effective way.</p>
--	--	--

bromo fluorescein acid. Risultati: 366 Rilevanti: 0

PICO: In patients with wounds is eosin an effective treatment compared to no treatment?

((patients with wounds) AND eosin) AND no treatment) AND efficacy Risultati:17. Rilevanti: 0

((people with wounds) AND eosin) AND no treatment) AND efficacy. Risultati: 14. Rilevanti: 0

PICO: In patients with dermatitis is eosin and effective treatment compared to no treatment?

((patients with dermatitis) AND eosin) AND no treatment) AND efficacy. Risultati 0

PICO: Is topical treatment with eosin toxic compared to no treatment?

((topical treatment) AND eosin) AND toxic) AND no treatment. Risultati:35. Rilevanti: 0

PICO: Is topical application of eosin useful in ulcerated skin compared to no treatment?

((Topical application) AND eosin) AND ulcerated skin) AND no treatment. Risultati: 2. Rilevanti 1

Titolo	Autori, anno	Abstract
12) Efficacy of topical application of eosin for ulcerated hemangiomas.	Lapidoth M, Ben-Amitai D, Bhandarkar S, Fried L, Arbiser JL. J Am Acad Dermatol. 2009 Feb;60(2):350-1.	<p>Pilot Study Abstract Ulceration is the most common complication of infantile hemangiomas.1 Recent studies suggest that ulceration may arise because of an imbalance between angiopoietin-2 (Ang-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF), because Ang-2 promotes angiogenesis in the presence of VEGF but causes endothelial cell death in the absence of VEGF.2 Agents that decrease the production of Ang-2 might promote ulcer healing. Recently, we showed that</p>

“To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds”

		triphenylmethane dyes including gentian violet and brilliant green are potent inhibitors of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases, which are highly expressed in endothelial cells and downregulate Ang-2 production.
--	--	--

PICO: Is topical eosin effective in treating nappy rash compared to no treatment?

((topical eosin) AND effective) AND nappy rash) AND no treatment. Risultati: 1. Rilevanti 1. Vedi tabella 1 (Arad et al, 1999)

PICO: Is eosin solution effective in treating dermatology disorders compared to no treatment?

((eosin solution) AND dermatology disorders) AND no treatment) AND effective. Risultati: 3 Rilevanti 1 Vedi tabella 1 (Arad et al, 1999).

La ricerca libera su Google Scholar ha evidenziato il seguente articolo pubblicato sul JCN

Titolo	Autori, anno	Abstract
13) Eosin solution: a dermatology treatment rediscovered	David A Haigh. JCN 2015, Vol 29, No 3	Letter Abstract Among the challenges facing community nurses in their day-to-day practice is one that impacts greatly on patients, relatives and healthcare providers — the management of exuding skin conditions and wounds. This article looks at eosin solution, a popular treatment option for exudative dermatoses on mainland Europe, to the extent of being commercially available to the general public, but one which has dwindled in popularity in the UK. This article provides an introduction to this versatile nontoxic dye and outlines its potential application in the community setting by comparing it with the much more widely used alternative potassium permanganate.

I riferimenti bibliografici non duplicati e rinvenuti nelle precedenti tabelle sono:

Titolo	Autori, anno	Abstract
14) Proinflammatory cytokine production in HaCaT cells treated by eosin: implications for the topical treatment of psoriasis.	Zampetti A, Mastrofrancesco A, Flori E, Maresca V, Picardo M, Amerio P, Feliciani C. Int J Immunopathol Pharmacol. 2009 Oct-Dec;22(4):1067-75.	In Vitro Study Abstract Psoriasis is a multifactorial skin dermatosis characterized in its classical form by erythematous and hyperkeratotic plaques on extensor surfaces of the body, that in most cases can be managed therapeutically by topical agents. Hyperproliferation and a marked inflammation in both epidermis and dermis are thought to be driven by interaction of activated type-1 T lymphocytes and antigen-presenting cells and keratinocytes that release several proinflammatory and immunomodulating

“To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds”

		<p>molecules. The aim of this study is to investigate whether tetrabromofluorecin, commonly known as eosin, a classical compound traditionally topically used in psoriasis for its presumed anti-inflammatory activities, is able to modulate the production of TNF-alpha, IL-6 and IL-8 that are recognized as the most active and characterized cytokines in the pathogenesis of this skin disorder. HaCaT cell line was used to verify the effects on epidermal inflammation by eosin at scalar doses after testing the viability of cells. Two different population of cells, one stimulated by IFN-gamma and one non-stimulated, were cultivated in presence of tolerable concentrations. The expression and release of IL-6, IL-8, IL-10, and TNF-alpha were analysed by RT-PCR and ELISA, respectively. Our results show that tolerable concentrations of eosin were 0.05%, 0.02%, and 0.01%. The expression and production of TNF-alpha, IL-8 and IL-6 were dramatically reduced in presence of eosin 0.05% and 0.02% and the action of eosin was more pronounced on TNF-alpha. In agreement with clinical data, our results show that in presence of tolerable concentrations, eosin seems to influence remarkably the production of three important cytokines involved in the hyperproliferation and inflammatory process, giving a specific explanation of its efficacy and supporting its topical use in the clinical setting.</p>
--	--	--

Risultati:

La ricerca ha restituito 14 articoli che sono stati analizzati, valutati per l'eleggibilità e i criteri d'inclusione.

L'eosina e la sua potenziale allergenicità venne descritta per la prima volta nel 1925 e 1928 rispettivamente in USA e Francia a seguito dal suo impiego nell'industria cosmetica, le cheiliti da rossetto erano allora infatti molto frequenti (*Sezary et al, 1936*). Tomb nel 1990 descrive 4 casi di pazienti (case series) sensibilizzati all'eosina a seguito della sua applicazione come patch test (PT). Tutti avevano avuto una forte reazione ai PTs (++). Nonostante questi risultati l'autore riporta che le reazioni all'eosina erano imputabili a impurità presenti nella soluzione, infatti la produzione di eosine purificate prodotte in seguito avevano ridotto i PT a reazioni molto deboli. L'autore conclude il report asserendo che le reazioni da ipersensibilizzazione all'eosina sono estremamente rare ma meritano continua considerazione (*Tomb, 1991*). L'effetto antiseptico dell'eosina in soluzione acquosa al 2% è stato analizzato da Leitch e collaboratori. In questo studio in vitro, condotto sullo *Stafilococco Aureo* (*Leitch et al, 2015*), l'eosina è stata testata insieme ad altri 3 prodotti: il permanganato di potassio, il benzalconio cloruro alla concentrazione dell'1% e il perossido d'idrogeno al 6%. Per l'analisi è stata utilizzata la metodica EN 1276 che richiede una riduzione di

“To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds”

almeno 5 log₁₀ della carica batterica entro 5 minuti dopo l'esposizione dell'agente antisettico. Sebbene la European Standard Quantitative Suspension Test (EN 1276) non sia stata sviluppata per i test su cute ma per valutare l'effetto di disinfettanti e antisettici nei cibi, nell'industria e nell'area domestica, gli autori, in assenza di altre metodiche validate l'hanno utilizzata per questa sperimentazione (Leitch et al, 2015). È importante ricordare che i test in vitro possono sovrastimare l'effetto degli antisettici mentre in vivo l'efficacia può essere ridotta (Messenger et al, 2001). L'analisi delle piastre di Agar contaminate con lo *Stafilococco Aureo* (SA) e in seguito trattate con i 4 antisettici ha dimostrato l'assenza di crescita batterica in quelle contenenti perossido d'idrogeno e benzalconio cloruro, mentre quella con l'eosina in soluzione acquosa ha dimostrato la stessa crescita/conta batterica quando comparata alla piastra di controllo con acqua senza eosina, evidenziando la sua inefficacia contro lo SA (Leitch et al, 2015). Il benzalconio e il perossido d'idrogeno si sono dimostrati altamente efficaci contro lo SA con distruzione pressoché totale di qualsiasi colonia batterica entro 5 minuti (Leitch et al, 2015). Gli autori precisano però che l'eosina non diluita ha mostrato una qualche capacità inibitoria sulla crescita batterica ma concludono che sia l'eosina che il permanganato di potassio non hanno mostrato una significatività antibatterica quando comparati con le piastre di controllo con lo SA coltivato in acqua (Leitch et al, 2015). Koch e coll., nel loro case report, descrivono un caso di reazione allergica all'eosina purificata (Koch et al, 1995). Nonostante le reazioni allergiche siano state descritte come rare o da imputare prevalentemente alle impurità dei suoi componenti, Koch riporta invece nella sua pubblicazione che la sensibilizzazione al patch test era dovuta al principio attivo in sé (Koch et al, 1995). Secondo alcuni studi la difficoltà ad ottenere patch test positivi con l'eosina è largamente dovuta al fatto che le basse concentrazioni non penetrano negli strati profondi della cute, mentre le alte concentrazioni (50%), possono penetrare in profondità, questo spiegherebbe perché si hanno bassissime reazioni allergiche con le soluzioni cutanee che sono preparate a basse concentrazioni, solitamente al 2 % (Koch et al, 1995). In uno studio clinico di cui non è stato possibile reperire l'articolo in full text, gli autori descrivono effetti terapeutici pressoché identici a 2 e 10 giorni con eosina topica rispetto ad un glucocorticoide topico (flumetasone 0.02%) nel trattamento della dermatite seborroica negli infanti (Shohat et al, 1987). Nel loro trial clinico, Arad e coll., hanno comparato l'utilizzo dell'eosina con la pasta all'ossido di zinco e i corticosteroidi in crema per il trattamento delle dermatiti da pannolino nei bambini (Arad et al, 1999). La popolazione, distribuita in tre gruppi di trattamento è stata valutata secondo la severità della malattia sottraendo i risultati dopo il trattamento rispetto al grado di dermatite iniziale, valutando i seguenti outcomes: quantità di guarigioni, nessun miglioramento, guarigione parziale e completa risoluzione della dermatite. Il gruppo trattato con l'eosina ebbe un significativo miglioramento rispetto ai due prodotti (p = 0.0205) e anche la guarigione completa a 5 giorni fu superiore con l'impiego di eosina rispetto ai comparatori (p = 0.0479). Non venne osservato alcun effetto collaterale nei tre gruppi (Arad et al, 1999). Nelle conclusioni, i ricercatori hanno sottolineato la possibile dannosità di un uso prolungato di corticosteroidi topici, quali l'atrofia cutanea e possibile assorbimento sistemico, viene altresì sottolineata la non cecità dello studio a causa della forte colorazione dell'eosina, infine, gli autori ne consigliano vivamente il suo impiego nel trattamento della dermatite a causa della sua sicurezza ed efficacia (Arad et al, 1999). Lo studio in vivo ed in vitro di Capriotti e coll., ha cercato di fare luce sugli effetti terapeutici dell'eosina nel trattamento della psoriasi. L'impiego di eosina e il suo potere fotosensibilizzante in grado di aumentare gli effetti dei raggi ultravioletti tipo B è da tempo adottato nei pazienti con psoriasi (Szejmies et al, 2001). Capriotti e coll., hanno cercato di fare luce sugli effetti biologici e molecolari dell'eosina nel trattamento della psoriasi (Capriotti et al, 2018). Le proprietà terapeutiche dell'eosina, sia antiproliferative ovvero antiinfiammatorie sono già state dimostrate negli studi *in vitro* (Zampetti et al, 2009). Lo studio di Capriotti ha voluto chiarire gli

“To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds”

effetti *in vivo* e *in vitro* dell'eosina e i risultati hanno dimostrato una riduzione della desquamazione e dell'eritema dopo trattamento topico, riduzione dell'infiltrato infiammatorio, riduzione dell'infiltrazione delle cellule T nel derma ma non delle cellule dendritiche, e infine una riduzione dell'espressione del vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) a seguito dell'applicazione topica di eosina (Capriotti et al, 2018). L'attività antinfiammatoria dell'eosina è verosimilmente indotta dalla sua capacità di ridurre le citochine secrete dai cheratinociti epidermici con diminuzione dell'infiltrato leucocitario, così come il suo effetto sull'angiogenesi nella psoriasi è dato dalla modulazione e riduzione del VEGF-A (Capriotti et al, 2018). Lo studio in esame, ha dimostrato come l'eosina non solo agisca indirettamente sulle cellule endoteliali regolando l'espressione del VEGF-A dai cheratinociti, ma è anche in grado di agire direttamente riducendo l'espressione dell'infiammazione e le citochine angiogeniche nelle cellule endoteliali e quindi potrebbe essere impiegata con successo in combinazione con la terapia anti TNF α riducendone il dosaggio gli effetti collaterali (Capriotti et al, 2018). Un RCT (randomized control trial) ha valutato il trattamento di breve termine con eosina vs l'applicazione di steroidi topici nel trattamento della psoriasi impiegando lo Skindex-29 and General Health Questionnaire (GHQ)-12 questionnaires e il Psoriasis Activity and Disease Index (PASI) come misuratori prima del trattamento su 43 pazienti e dopo 5 giorni di terapia (Tabolli et al, 2009). Anche in questo caso la comparazione con steroidi e la valutazione del rischio/beneficio derivanti dal suo uso rispetto all'impiego dell'eosina, propende verso l'impiego ragionato di quest'ultima. L'impiego di corticosteroidi topici, soprattutto per periodi prolungati può indurre effetti indesiderati che variano dall'atrofia cutanea alla soppressione adrenocorticale con gravi effetti rebound dopo la sospensione (Tabolli et al, 2009). Gli autori riportano una drammatica e significativa riduzione del PASI in entrambi i gruppi (cortisone vs eosina), con una percentuale superiore nel gruppo dell'eosina anche se considerata non statisticamente significativa ($p = 0,161$), inoltre il costo relativamente basso e i limitati effetti collaterali dell'eosina propendono per il suo utilizzo (Tabolli et al, 2009). Tra gli articoli reperiti, segnaliamo anche uno studio retrospettivo su 173 casi, riguardanti la gestione conservativa dell'onfalocoele gigante e il relativo impiego di eosina acquosa per la riepitelizzazione della sacca, svolto all'University Hospital of Yopougon in Costa D'Avorio (Kouame et al, 2014). L'applicazione locale di eosina al 2% assicurava l'epitelizzazione con minimi effetti collaterali, tra i più frequenti vi erano l'infezione della sacca e alterazioni della motilità intestinale. Secondo gli autori, l'applicazione topica di eosina risultava sicura e pratica e quando veniva raggiunta l'età di due anni, i bambini venivano sottoposti ad intervento chirurgico (Kouame et al, 2014). Lo studio di Romano e coll., è rivolto alle proprietà dell'involucro di N-methacrylate glycol chitosan (MGC) e sulle sue capacità di rilasciare gradualmente i prodotti antisettici ivi contenuti, inclusa l'eosina e quindi non è stato preso in considerazione (Romano et al, 2015). Uno studio pilota sugli emangiomi ulcerati ha dimostrato che l'eosina al 2% era in grado di inibire l'angiopoietina 2 mRNA e conseguentemente il VEGF; i ricercatori hanno applicato la soluzione 3 volte al giorno per una durata media di 7 settimane ottenendo su un campione di 18 pazienti la completa guarigione in 16 di essi in 4 settimane di trattamento (Lapidothe et al, 2009). Gli autori hanno ribadito nella conclusione dello studio i vantaggi dell'eosina nei bambini, poiché essa ha una comprovata sicurezza d'uso, un effetto angiogenetico e proprietà antibatteriche ed è poco costosa, quindi disponibile anche nelle nazioni in via di sviluppo (Lapidothe et al, 2009). Un articolo comparso sul Journal of Community Nursing (JCN) descrive una comparazione effettuata da un Clinical Nurse Specialist tra l'eosina e il potassio permanganato e relativi benefici avuti nella sua **esperienza personale** sulle dermatosi essudative (Haigh D, 2015). L'autore riferisce che l'eosina risulta più maneggevole e meno rischiosa del potassio permanganato e nella scelta di un astringente la sua scelta ricadeva appunto sull'eosina (Haigh D, 2015). Lo studio in vitro di Zampetti e coll., dimostrava l'alta efficacia dell'eosina nel

“To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds”

ridurre 3 citochine infiammatorie (TNF α , IL-8 e IL-6) coinvolte nella iperproliferazione e nei processi infiammatori rinvenibili nella psoriasi fornendo una spiegazione della sua efficacia e il suo razionale d'uso nella pratica (Zampetti et al, 2009).

Conclusioni:

I dati forniti dalla letteratura sembrano restituire un quadro tutt'altro che negativo sull'uso dell'eosina topica. Seppur non siano presenti studi ben strutturati, da questa ricerca emergono infatti solo un RCT (Tabolli et al, 2009) e due studi clinici (Arad et al, 1999 - Shohat et al, 1987), i dati a disposizione dimostrano un ottimo profilo di sicurezza, di scarsa allergenicità e di efficacia su determinate patologie cutanee. Buone evidenze scientifiche sono presenti per il trattamento della psoriasi (Tabolli et al, 2009) così come per l'eritema da pannolino nei bambini (Arad et al, 1999). Quando accostata agli steroidi topici usati per la psoriasi, l'eosina ha mostrato un importante effetto antinfiammatorio simile se non addirittura lievemente superiore ad essi (Tabolli et al, 2009). Sfortunatamente, molti degli articoli rinvenuti sono molto vecchi e non sono presenti revisioni sistematiche in letteratura né meta-analisi. L'eosina, negli studi in vitro non ha dimostrato attività battericida (Leitch et al, 2015), essa viene utilizzata prevalentemente per le sue proprietà astringenti e essicanti nelle dermatosi essudative (Arad et al, 1999), nelle lesioni degli arti inferiori e nell'eczema acuto (Leitch et al, 2015). L'eosina può essere inoltre impiegata con ottimi risultati nel trattamento dell'onfalocela negli infanti (Kouame et al, 2014) e per gli emangiomi ulcerati (Lapidothe et al, 2009). Rimarcabile l'effetto dell'eosina sulle citochine infiammatorie, sulla soppressione del VEGF (Capriotti et al, 2018) mostrando in generale criteri di sicurezza e tollerabilità quando usata nella psoriasi.

Implicazioni per la pratica: La revisione della letteratura ha messo in evidenza alcune importanti proprietà terapeutiche dell'eosina oltre alla sua efficacia. Non sono emersi particolari elementi di criticità o di sicurezza, così come non compaiono rischi particolari con il suo utilizzo. L'impiego per uso topico deve avere un razionale e degli outcomes precisi, quali il tempo d'applicazione, la posologia, devono essere evitate le aree vicine agli occhi e va tenuta in considerazione la potenziale sebbene bassissima allergenicità. Un uso ragionato è assolutamente richiesto, l'applicazione routinaria e sconsiderata su ampie aree corporee deve avere un razionale altrimenti ricadiamo nell'area della malpractice. È importante ricordare al paziente il potenziale effetto colorante sugli indumenti, e che colorazione sulla cute scompare in genere dopo 72 ore.

Note. Si ricorda a tutti i lettori che questa revisione non è sistematica, quindi può presentare dei limiti e dei bias nonostante l'attenzione metodologica dedicata nella sua realizzazione.

Nota dell'autore. La mia militanza in ambito del wound care consta ormai di quasi 20 anni di esperienza, e sin dal mio primo approccio in questo affascinante campo ho sempre sentito dire, quasi come un disco rotto, un mantra, che l'eosina non si doveva usare. Questa revisione è stata realizzata con la precisa intenzione di verificare quali fossero i fondamenti scientifici per giustificare una tale presa di posizione.

Conflitti di interesse: Massimo Rivolo è Clinical Consultant per la Lohmann & Rauscher in Svizzera.

Funding: Nessun finanziamento ricevuto per questa revisione.

"To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds"

Bibliografia

Agenzia Italiana del Farmaco. Eosina Phamra Trenta. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Disponibile online al seguente indirizzo <https://tinyurl.com/tca2l4g>. Accesso effettuato in data 06.02.2020.

Arad A, Mimouni D, Ben-Amitai D, Zebaria A, Mimouni M. Efficacy of topical application of glucocorticosteroids compared with eosin in infants with seborrheic dermatitis. *Dermatology*. 1999;199(4):319-22.

Capriotti, L., Didona, B., Madonna, S. et al. Eosin treatment for psoriasis reduces skin leukocyte infiltration and secretion of inflammatory chemokines and angiogenic factors. *Eur J Dermatol* 28, 457–466 (2018). <https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3357>

Haigh D. Eosin solution: a dermatology treatment rediscovered. *JCN* 2015, Vol 29, No 3

Koch P, Bahmer FA, Hausen BM. Allergic contact dermatitis from purified eosin. *Contact Dermatitis*. 1995 Feb;32(2):92-5.

Kouame BD, Odehouri Koudou TH, Yaokreh JB, Sounkere M, Tembely S, Yapo KG, Boka R, Koffi M, Dieth AG, Ouattara O, da Silva A, Dick R. Outcomes of conservative treatment of giant omphaloceles with dissodic 2% aqueous eosin: 15 years' experience. *Afr J Paediatr Surg*. 2014 Apr-Jun;11(2):170-3.

Lapidoth M, Ben-Amitai D, Bhandarkar S, Fried L, Arbiser JL. Efficacy of topical application of eosin for ulcerated hemangiomas. *Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):350-1.

Leitch CS, Leitch AE, Tidman MJ. Allergic contact dermatitis from eosin. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Dec;40(8):912-5

MedDRA. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Disponibile online al seguente indirizzo <https://www.meddra.org/>. Accesso effettuato in data 06.02.2020.

Messenger S, Goddard PA, Dettmar PW, Maillard JY. Determination of the antibacterial efficacy of several antiseptics tested on skin by an 'ex-vivo' test. *J Med Micro* 2001; 50: 284–92.

Romano I, Ayadia F, Rizzello L, Summa M, Bertorelli R, Pompa PP, Brandia F, Bayera IS, Athanassiou Athanassia. Controlled antiseptic/eosin release from chitosan-based hydrogel modified fibrous substrates. *Carbohydrate Polymers Volume 131*, 20 October 2015, Pages 306-314

Sezary A, Horowitz A, Genet A. Cheilite du rouge, l'intolerance a' l'eosin chez une malade intolerante a la lanoline. *Bull Soc France Dermatol* 1936;43: 1542-1544.

Shohat M, Mimouni M, Varsano. Efficacy of topical application of glucocorticosteroids compared with eosin in infants with seborrheic dermatitis. I. *Cutis*. 1987 Jul;40(1):67-8. 5)

Szeimies RM, Drager J, Abel C, et al. History of photodynamic therapy in dermatology. In: *Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnosis in Dermatology*. Amsterdam: Elsevier, 2001: 3-16.

Tabolli S, Alessandrini L, Didona B, Di Pietro C, Giondi P, Rota L, Sampogna F, Abeni D. A randomized controlled trial to evaluate short-term treatment with eosin vs. topical steroids in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Apr;34(3):304-8.

Tomb RR. Allergic contact dermatitis from eosin. *Contact Dermatitis*. 1991 Jan;24(1):27-9.

Zampetti A, Mastrofrancesco A, Flori E, Maresca V, Picardo M, Amerio P, Feliciani C. Proinflammatory cytokine production in HaCaT cells treated by eosin: implications for the topical treatment of psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009 Oct-Dec;22(4):1067-75.

“To make this world a better place for patients and family who are fighting against chronic wounds”