

Regolamentazione e uso clinico degli apteni per *patch test* rev. 1



AIFA →

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Citare il presente documento come segue:

Regolamentazione e uso clinico degli apteni per *patch test* rev. 1. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2024.

Regulation and clinical use of haptens for patch test rev. 1. Rome: Italian Medicines Agency, 2024.

ISBN 979-12-80335-33-3

Il documento è disponibile consultando il sito web

www.aifa.gov.it

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

SEZIONE 1

a cura di

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA), ROMA

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 - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Maria Nicotra - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Componenti dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

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

COMPONENTI ESTERNI

Maria Cristina Artesani, Fabrizio Guarneri, Francesca Larese Filon, 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)

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)

PREFAZIONE	9
INTRODUZIONE	13
SEZIONE 1 Il percorso di regolamentazione degli apteni per <i>patch test</i>: l'approccio dell'AIFA	17
1.1 Autorizzazione in via transitoria all'uso clinico di apteni ritenuti necessari in assenza di alternative autorizzate <i>ope legis</i> o con AIC	17
1.2 Istituzione del Tavolo tecnico per l'uso clinico di apteni per <i>patch test</i>	18
1.3 Elaborazione di un documento di assicurazione della qualità delle preparazioni estemporanee di <i>patch test</i>	19
1.4 Individuazione di un modello di classificazione degli apteni per <i>patch test</i>	19
1.5 Elaborazione di una linea guida sui criteri di valutazione dei dossier di apteni	20
1.6 Partecipazione ai gruppi europei operanti nell'ambito dei medicinali allergeni	20
1.7 Individuazione di interventi legislativi <i>ad hoc</i>	20
SEZIONE 2 Le serie aggiornate di apteni per <i>patch test</i> elaborate dal Tavolo Tecnico AIFA	23
2.1 Serie Base Adulti	24
2.2 Serie Base Pediatrica rev. 1	25
2.3 Le Serie Integrative	30
2.3.1 Serie Integrativa Cosmetici rev. 1	30
2.3.2 Serie Integrativa Odontoiatrica	31
2.3.3 Serie Integrativa Ortopedica	32
2.3.4 Serie Integrativa Parrucchieri	32
2.3.5 Serie Integrativa Labbra	33
2.3.6 Serie Integrativa Palpebre	34
2.3.7 Serie Integrativa (Met)Acrilati	34
2.4 Lista degli apteni per la diagnosi di DAC da Medicinali ad uso topico	37

APPENDICE 1 Le Serie Base	41
Serie Base Adulti	41
Serie Base Pediatrica rev. 1	45
APPENDICE 2 Le Serie Integrative	51
1. Serie Integrativa Cosmetici rev. 1	51
Apteni addizionali alla serie integrativa Cosmetici da testare su base clinico-anamnestica	53
2. Serie Integrativa Odontoiatrica	54
Apteni addizionali alla serie integrativa Odontoiatrica da testare su base clinico-anamnestica	55
3. Serie Integrativa Ortopedica	56
Apteni addizionali alla serie integrativa Ortopedica da testare su base clinico-anamnestica	57
4. Serie Integrativa Parrucchieri	58
Apteni addizionali alla serie integrativa Parrucchieri da testare su base clinico-anamnestica	58
5. Serie Integrativa Labbra	59
Apteni addizionali alla serie integrativa labbra da testare su base clinico-anamnestica	59
6. Serie Integrativa Palpebre	60
Apteni addizionali alla serie integrativa palpebre da testare su base clinico-anamnestica	60
7. Serie Integrativa (Met)Acrilati	61
Apteni addizionali alla serie integrativa (Met)Acrilati da testare su base clinico-anamnestica	61
APPENDICE 3 Lista degli Apteni per diagnosi di DAC da Medicinali ad Uso Topico	65
BIBLIOGRAFIA	73

Prefazione

Regolamentazione
e uso clinico
degli apteni per
patch test rev. 1

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 Determinazione AIFA DG n. 2130 del 2017 e s.m.i., 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 la piena 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 clinico. 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.

La presente edizione del documento riporta aggiornamenti rilevanti in entrambe le sezioni in cui è suddiviso. Nella prima sezione 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 del settore in ambito scientifico e regolatorio, che costituiscono il Tavolo Tecnico AIFA sull'uso clinico degli apteni per *patch test*. È stata aggiornata la Determinazione AIFA che autorizza, in via transitoria, l'uso di apteni ritenuti necessari in assenza di alternative autorizzate *ope legis* o con AIC. È stato pubblicato il Decreto del Ministero della Salute 13 settembre 2023 che ha introdotto una significativa riduzione delle tariffe per la registrazione dei medicinali allergeni utilizzati per la diagnosi e la terapia, allo scopo di favorirne l'autorizzazione, ed è stato adottato un disegno di legge approvato in esame definitivo dal Consiglio dei Ministri a dicembre 2023 che prevede l'emanazione di una disciplina *ad hoc* per la preparazione, la produzione, la prescrizione e l'utilizzo per singolo paziente di medicinali allergeni, per esigenze speciali in assenza di alternativa clinica in commercio. A livello europeo si sta lavorando alla definizione di una linea guida regolatoria riguardante gli allergeni a bassa prevalenza che tenga conto

della difficoltà di applicazione delle linee guida attuali sulla conduzione degli studi clinici. Nella seconda sezione sono riportate le nuove Serie elaborate dal Tavolo Tecnico; in questa edizione sono riportate la revisione della Serie Base Pediatrica e della Serie integrativa Cosmetici già pubblicate e sono rese disponibili le nuove serie integrative elaborate finora.

Le serie di apteni sono pubblicate nelle Appendici 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, rappresentate nel Tavolo Tecnico.

Il lavoro di revisione e aggiornamento delle Serie 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.

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

Isabella Marta

Dirigente Area Autorizzazione Medicinali

Introduzione

Regolamentazione
e uso clinico
degli apteni per
patch test rev. 1

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 medici 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 tra la patologia cutanea e 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*) applicato 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 generalmente 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 ancora concluso, dando origine a una lunga fase transitoria ed è stato recentemente ripreso dall'Agenzia Italiana del Farmaco con la Determinazione 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 *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 attualmente autorizzati all'impiego *ope legis* sono, in ogni caso, solo una parte rispetto a quelli realmente necessari ai fini diagnostici, molti dei quali, anteriormente all'emanazione della Determinazione AIFA DG n. 2130/2017, sono stati utilizzati impropriamente nella pratica clinica, per lo più come NPP (*Named Patient Product*) o come dispositivi medici, pur non essendo legittimati ad essere impiegati come tali.

In conseguenza di tale situazione, la SiDeMast, in via preliminare, 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 nell'esercizio della pratica clinica quotidiana e in considerazione del fatto 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

L'AIFA ha delineato un percorso di regolamentazione articolato su più fronti e, grazie al costante confronto con tutti gli *stakeholders* (Società scientifiche, Associazioni dei pazienti, Aziende produttrici, Autorità regolatorie europee, Ministero della Salute), ha individuato possibili 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 transitoria all'uso clinico di apteni ritenuti necessari in assenza di alternative autorizzate *ope legis* o con AIC

A seguito dell'emanazione della Determinazione AIFA DG n. 2130/2017 numerosi apteni, fino a quel momento utilizzati nella pratica clinica, sono risultati non legittimati alla commercializzazione e, al fine di superare la grave difficoltà dell'attività diagnostica della dermatologia allergologica dovuta all'indisponibilità di tali apteni, è stata pubblicata la Determinazione AIFA DG n. 1334/2021 con la quale è stato autorizzato, in via transitoria per 24 mesi dalla data di efficacia della determinazione, l'uso degli apteni elencati nell'allegato al provvedimento stesso, nella composizione riportata nei riferimenti di letteratura indicati, esclusivamente come singoli apteni, solo ove non disponibile il corrispondente 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 (c.d. Legge "Di Bella"). La produzione di apteni deve avvenire in officine di produzione site nel territorio dell'Unione europea che abbiano regolare autorizzazione e siano in possesso della certificazione GMP (*Good Manufacturing Practices*). Le aziende che intendono commercializzare apteni che rispondano ai requisiti sopra esposti della Determinazione AIFA DG n. 1334/2021 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 alla produzione e importazione (MIA).

L'allegato alla determina in cui sono riportati gli apteni autorizzati rappresenta uno strumento flessibile che tiene conto dei continui cambiamenti in ambito merceologico, 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 relativi produttori; è stata applicata la classificazione in serie base e integrative, con riferimento alle serie 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 ammessi all'uso clinico 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 Determinazione AIFA DG n. 1334/2021, aggiornata dalla successiva Determinazione AIFA DG n. 98/2022.

L'allegato, che viene aggiornato ogniqualvolta si presentano modifiche produttive che determinano una differente disponibilità sul mercato degli apteni o a seguito di aggiornamenti importanti della letteratura di riferimento o della necessità di introdurre nuovi apteni in conseguenza del lavoro di revisione effettuato dal Tavolo Tecnico AIFA, ha reso possibile l'uso clinico in via transitoria di un gran numero di apteni la cui indisponibilità aveva determinato gravi difficoltà nelle attività diagnostiche. L'autorizzazione in via transitoria all'uso clinico di apteni per *patch test* in assenza di alternative cliniche in commercio è stata recentemente rinnovata con modifiche sostanziali e pubblicata con la Determinazione AIFA DG n. 442/2023 del 13/11/2023. Oltre al rispetto di tutti i requisiti sopra riportati, la determinazione in vigore prevede che, ai fini della commercializzazione, le Aziende produttrici degli apteni riportati in allegato alla determinazione, per i quali non sia già disponibile l'AIC o l'autorizzazione *ope legis*, sono tenute a presentare presso il competente Ufficio dell'AIFA la domanda di AIC, ai sensi della normativa vigente, entro 36 mesi a decorrere dalla data di efficacia della determinazione. Ai fini dell'uso di tali prodotti in assenza di alternativa clinica, fino alla scadenza del termine di 36 mesi, gli stessi potranno rimanere in commercio, in via eccezionale, ai sensi della Determinazione AIFA DG n. 1334/2021 citata in premessa, fatta salva l'adozione di eventuali provvedimenti contrari a conclusione dei singoli procedimenti autorizzativi già avviati. I prodotti riportati nell'Allegato 1 per i quali saranno presentate le domande di AIC entro il termine di 36 mesi potranno rimanere in commercio, in via eccezionale, nelle more della conclusione del procedimento per il rilascio dell'AIC e, comunque, non oltre ulteriori 24 mesi dalla scadenza del termine sopra riportato. I prodotti riportati nell'Allegato 1 per i quali non vengano presentate le domande entro il termine di 36 mesi, alla scadenza dello stesso non potranno ulteriormente restare in commercio. La commercializzazione degli apteni sul territorio nazionale è quindi ammessa, oltre che per i prodotti dotati di AIC o legittimati alla commercializzazione *ope legis*, anche per i prodotti elencati nell'allegato alla determina come singoli apteni (e non formulazioni pronte all'uso), solo ove non siano disponibili prodotti con AIC o prodotti legittimati al commercio *ope legis*. Non sono ammessi al commercio prodotti diagnostici multi dose come NPP (*Named Patient Product*).

L'allegato attualmente in vigore è stato pubblicato con la Determinazione AIFA DG n. 34/2024 ed è disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-allegato-1-della-determinazione-dg-442-2023>.

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 Determinazione 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 Determinazione 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 farmaceutica 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.

Il Tavolo tecnico ha elaborato la Serie Base Adulti e Pediatrica, le Serie Integrative Cosmetici, Odontoiatrica, Ortopedica, Parrucchieri, Labbra, Palpebre, (Met)Acrilati, nonché la Lista degli apteni per la diagnosi di DAC da medicinali ad uso topico, riportate nelle Appendici del documento. La Serie Base Pediatrica e la Serie Integrativa Cosmetici sono state aggiornate rispetto alla precedente edizione del documento.

1.3 Elaborazione di un documento di assicurazione della qualità delle preparazioni estemporanee di *patch test*

Al fine di garantire procedure standardizzate di preparazione in tutti quei casi in cui non sia disponibile l'aptene con AIC o prodotto in accordo alle 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 degli apteni per *patch test*, occorre disporre di un documento di assicurazione della qualità di tali preparazioni, da pubblicare nella Farmacopea Ufficiale Italiana.

Tale documento è in fase di elaborazione da parte degli esperti del Sottogruppo Apteni del Tavolo di lavoro tecnico di supporto per la revisione e aggiornamento della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana istituito presso il Ministero della Salute.

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 individuato 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 anche dell'esperienza

acquisita nella valutazione di un buon numero di dossier, in particolare di medicinali allergeni, ha elaborato una linea guida, al momento ad uso interno, che individua i criteri di valutazione e definisce il set di dati di qualità farmaceutica, sicurezza ed efficacia richiesto per i dossier degli apteni per *patch test*, alla luce delle linee guida di riferimento, delle monografie di Farmacopea Europea applicabili e delle conoscenze tecnico-scientifiche più aggiornate in tale settore. 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*. Nel corso del 2023 sono state rilasciate le prime AIC di apteni finora commercializzati *ope legis*, in particolare è stata rilasciata l'AIC a Nichel solfato esaidrato 5%, Mercaptobenzotiazolo 2%, Fenilisopropil-p-fenilendiammina (IPPD) 0.1%, Alcol idroabietilico 10%, Ossibenzone 10% e nel 2024 è stata rilasciata l'AIC per Cincocaina cloridrato 5%.

1.6 Partecipazione ai gruppi di lavoro 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 primario di favorire la condivisione delle criticità e un approccio europeo armonizzato nel settore degli allergeni. Il gruppo *ad hoc* ha già 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* dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) che sta attualmente redigendo 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 nel settore. Al fine di favorire il processo di registrazione dei medicinali allergeni, nel corso del 2023 è stato approvato il Decreto del Ministero della Salute 13 settembre 2023 con il nuovo tariffario che prevede una riduzione delle tariffe per le procedure regolatorie inerenti ai medicinali allergeni ad uso terapeutico e diagnostico, in linea con quanto adottato da altre Agenzie regolatorie europee.

Al fine di consentire l'uso clinico di allergeni poco frequenti per i quali è difficilmente sostenibile l'*iter* regolatorio per il rilascio dell'AIC è stato adottato un disegno di legge approvato in esame definitivo dal Consiglio dei Ministri a dicembre 2023 recante delega al Governo per l'adozione di decreti legislativi di semplificazione dei procedimenti amministrativi, tra gli altri, anche in materia farmaceutica e sanitaria. Più precisamente, l'ambito di applicazione riguarderà l'aggiornamento e la semplificazione della disciplina per la preparazione, produzione, prescrizione e utilizzo per singolo paziente di medicinali allergeni, per esigenze speciali in assenza di alternativa clinica in commercio.

Sezione 2

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

Regolamentazione
e uso clinico
degli apteni per
patch test rev. 1

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 sulla base della 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; la concentrazione dell'aptene autorizzato corrisponde al dosaggio del medicinale, la cui domanda di AIC da parte di una Azienda richiede la presentazione di un dossier con dati di qualità farmaceutica, sicurezza ed efficacia a corredo della domanda. È necessario, pertanto, che per ciascun medicinale venga assicurata, 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 non siano oggetto di modifiche frutto di pubblicazioni basate su approcci prevalentemente empirici, 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 ritenuti necessari dal punto di vista clinico e verificare il loro miglior dosaggio, sulla base della letteratura consolidata di riferimento, in modo da favorire l'uso clinico di apteni rispondenti alle necessità diagnostiche più aggiornate. La definizione di serie di apteni per *patch test*, redatte a seguito di un'accurata revisione della letteratura di riferimento e condivise tra tutte le Società scientifiche e l'Autorità regolatoria, vuole incoraggiare l'uso di apteni aggiornati, fornire una indicazione clinica condivisa frutto delle diverse realtà che operano nel settore, favorire la produzione di apteni adeguati alle necessità diagnostiche attuali. L'utilizzo sistematico sul territorio di serie condivise permette di ottenere importanti dati epidemiologici di prevalenza con particolare riferimento al territorio italiano, che, ottenuti in un contesto regolamentato e condiviso, potranno essere utili per i successivi aggiornamenti delle serie, nonché in ambito regolatorio.

Nell'Appendice 1 sono pubblicate la Serie Base Adulti e la prima Serie Base Pediatrica, di cui è riportato l'aggiornamento nella presente edizione.

Nell'Appendice 2 sono pubblicate le serie integrative aggiornate che possono prevedere, oltre agli apteni da testare per una data serie integrativa, anche apteni addizionali da testare sulla base di un criterio clinico-anamnestico. Nella presente edizione sono pubblicati l'aggiornamento della Serie Integrativa Cosmetici, le Serie Integrative Odontoiatrica, Ortopedica, Parrucchieri, Labbra, Palpebre e (Met)Acrilati.

Nell'Appendice 3 è riportata la Lista degli apteni per la diagnosi di DAC da medicinali ad uso topico; gli apteni sono suddivisi in principi attivi, a loro volta distinti per patologie per aree a rischio più frequenti e per categorie farmacoterapeutiche, e in eccipienti.

Questa sezione del documento sarà costantemente rivista sia sulla base di modifiche dettate dagli aggiornamenti della letteratura sia a seguito della pubblicazione delle ulteriori serie integrative ancora da revisionare. Ciascuna serie aggiornata sarà pubblicata anche sul sito istituzionale dell'Agenzia in una versione che fornisce l'informazione relativa alla disponibilità in commercio di ciascun aptene riportato.

2.1 SERIE BASE ADULTI

L'attuale versione della Serie Base Adulti consta di 32 apteni e il controllo; 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. Lyral (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 presi in considerazione per la revisione dell'attuale Serie Base Adulti sono riportati nella Bibliografia.

2.2 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), l'uso del *patch test* nei bambini è ancora poco frequente per varie motivazioni e, in virtù di ciò, la DAC in ambito pediatrico è probabilmente sottostimata (15-18). La pubblicazione della prima Serie Base Pediatrica ha lo scopo di permettere l'utilizzo su tutto il territorio nazionale di una serie di apteni univoca e standardizzata, adeguatamente identificata sulla base delle prevalenze presenti nella letteratura scientifica sia nazionale che internazionale, e più vicina 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: 1. di monitorare l'andamento della frequenza di sensibilizzazione ai vari apteni testati e le possibili correzioni che eventualmente potranno essere messe in atto; 2. il riconoscimento, e quindi la possibile introduzione nella Serie Base Pediatrica, di nuovi apteni emergenti nel territorio nazionale o europeo, in modo da poterne monitorare l'andamento nel tempo e mettere in atto 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 decisioni lavorative del soggetto in età adulta (17, 19).

La prevalenza e la rilevanza clinica delle specifiche sensibilizzazioni da contatto sono in continuo cambiamento, dato che sono fortemente influenzate dalle preferenze commerciali dei prodotti utilizzati, dalle mode, dalla formulazione dei prodotti e anche dalla legislazione (19). Uno studio statunitense condotto su 883 pazienti pediatrici suddivisi in due fasce di età (0-5 anni e 6-18 anni) (18) mostra che la prevalenza della DAC nella popolazione pediatrica è simile a quella degli adulti e la rilevanza clinica è 56.7%, quindi molto alta e sovrapponibile a quella degli adulti se non addirittura superiore in alcuni casi; tuttavia, la rilevanza dei singoli apteni è significativamente differente nei due gruppi di pazienti (bambini/adolescenti e adulti) a causa delle differenti esposizioni dei soggetti. I risultati ottenuti confermano l'importanza dell'uso del *patch test* nei bambini anche allo scopo di aumentare la sorveglianza sanitaria nei confronti degli allergeni clinicamente importanti. Uno studio europeo ha esaminato 6708 pazienti pediatrici suddivisi in tre gruppi di età (0-5, 6-12 e 13-16 anni) per la durata di 8 anni, mostrando che la prevalenza è maggiore nel primo gruppo (45.3% nei bambini da 0-5 anni) rispetto al secondo (33.3% nei bambini dai 6-12 anni) e al terzo (34.4% negli adolescenti dai 13-16 anni) (20).

È importante tenere presente che la prevalenza di sensibilizzazione è differente tra popolazione non selezionata e popolazione con sospetta DAC (14, 21-24).

Le sensibilizzazioni da contatto variano anche tra le diverse regioni geografiche del mondo per vari motivi (abitudini igieniche, abitudini merceologiche, differenze culturali, sociali ed etniche, attività lavorative etc.), di qui l'esigenza di disporre di una Serie Base Pediatrica nazionale da testare al fine di guadagnare informazioni utili dal nostro territorio, omogeneo per cultura, abitudini, usi e costumi e attività lavorative, e confrontarla con quella di altri Stati europei e del resto del mondo. 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 percorsi di prevenzione secondaria e, ancora meglio, primaria.

È noto, dai dati presenti nella letteratura scientifica, che la sensibilizzazione da contatto può instaurarsi già nelle primissime fasi della vita (14, 17, 25-31), ma 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 testati. Da qui nasce la necessità di implementare e standardizzare la procedura di *patch test* specificamente per la popolazione pediatrica, per evitare di sottostimare le DAC nei bambini e negli adolescenti, tenendo sempre presente che le frequenze/rilevanze dei singoli apteni sono differenti nelle due categorie di popolazione (adulti e bambini/adolescenti), anche se la letteratura scientifica prodotta soprattutto negli ultimi 30 anni ha messo in evidenza che la frequenza di sensibilizzazione e la rilevanza nella popolazione pediatrica sono complessivamente sovrapponibili a quelle riscontrate negli adulti (15, 16, 18, 29).

Questo dato è ulteriormente confermato da un articolo di revisione di Spiewak del 2002 (30), nel quale si osserva che la prevalenza della DAC nei bambini è sottostimata (sensibilizzazione da contatto da 13.3-24.5% di bambini non sintomatici di cui 56.5%-94.4% sono clinicamente rilevanti). È riportato che la sensibilizzazione da contatto è stata riscontrata già nei primi mesi di vita con frequenze spesso elevate sotto i 3 anni. Nell'articolo di revisione sono riportati i dati di una metanalisi di 23 studi epidemiologici con 2794 bambini non selezionati e 5705

bambini con sospetta DAC; si osserva la maggiore sensibilizzazione al nichel (8.3% e 19.2% rispettivamente non selezionati/con sospetta DAC), seguito da cobalto (1.9%/13.5%) e profumi mix (1.7%/11.8%). Da questo articolo si evince, ed è la conclusione degli autori, 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 21 apteni riportati nella Serie Base Pediatrica sono stati pertanto:

- i dati di prevalenza e, laddove disponibili, di rilevanza riportati in letteratura, con particolare attenzione ai dati riferiti al territorio nazionale;
- valutazione delle proposte europee e del resto del mondo riportate in letteratura;
- i possibili apteni emergenti pubblicati nella letteratura scientifica negli ultimi 5 anni.

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

Il limite inferiore di età per l'utilizzo della Serie Base Pediatrica è stato individuato sulla base di una serie di considerazioni relative a quanto riportato in letteratura: 1. il *patch test* nei bambini di età inferiore a 3 anni richiede cautela per le potenziali reazioni irritative (31); 2. nei bambini al di sotto dei 18 mesi sono state osservate reazioni falsamente positive, non specifiche e poco riproducibili o non rilevanti al nichel solfato, l'aptene a maggiore prevalenza nella popolazione (23, 32, 33). Reazioni falsamente positive non riproducibili sono state riscontrate nei bambini di età inferiore a 18 mesi anche con profumi mix (32); 3. normalmente l'incidenza della DAC aumenta con l'età; tuttavia, in alcuni lavori è stata osservata una maggiore frequenza di sensibilizzazione da contatto nei bambini di età inferiore a 2-3 anni rispetto ai bambini di età superiore. Questo dato in controtendenza rispetto all'atteso potrebbe essere dovuto a una maggiore irritabilità dei bambini molto piccoli (34).

Tuttavia, in caso di forte sospetto di DAC (19) o di non responsività alle comuni terapie specifiche il clinico può applicare la Serie Base Pediatrica 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, ma che 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). Per discriminare reazioni falsamente positive e/o irritative nei bambini molto piccoli è consigliato: 1. valutare come reazioni positive solo le reazioni stabili o in "crescendo", mentre le reazioni in "decrescendo" devono essere considerate dubbie e richiedono una valutazione successiva a D7 (35); 2. che tutte le letture relative a un paziente vengano eseguite dallo stesso operatore, dato che l'interpretazione dei risultati delle reazioni cutanee nella popolazione pediatrica potrebbe essere di difficile interpretazione e richiede esperienza.

Oltre ai 20 apteni della Serie Base Pediatrica e alla vaselina di controllo, possono essere testati apteni aggiuntivi selezionati sulla base di criteri clinico-anamnestici; può essere utile

testare i prodotti a cui è stato esposto il paziente come giochi, 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 i prodotti “*rinse-off*” devono essere diluiti in acqua da 1/100 a 1/1000 per ridurre il potenziale irritativo (36).

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.

Nella presente edizione del documento è stata aggiornata la Serie Base Pediatrica alla luce dell’esperienza acquisita dall’utilizzo della prima versione pubblicata. Le modifiche introdotte riguardano gli apteni di seguito riportati.

A. APTENI CONFERMATI

1. Balsamo del Perù (25%, vas)
2. Cobalto (II) cloruro esaidrato (1%, vas)
3. Cocamidopropilbetaina (1%, acq)
4. Colofonia (20%, vas)
5. Compositae mix II (5%, vas)
6. Dispersi mix (6.6%, vas)
7. Lanolina Alcoli (30%, vas)
8. Mercapto mix (2%, vas)
9. Metilcloroisotiazolinone/Metilisotiazolinone (Kathon CG) (0.02%, acq)
10. Metilisotiazolinone (MIT) (0.2%, acq)
11. Neomicina solfato (20%, vas)
12. Nichel solfato esaidrato (5%, vas)
13. p-Fenilendiamina (PPD) (1%, vas)
14. Potassio bicromato (0.5%, vas)
15. Profumi mix I + Sorbitan sesquioleato (8%+5%, vas)
16. Profumi mix II (14%, vas)
17. Resina p-ter-butilfenolformaldeidica (1%, vas)
18. Tiuram mix (1%, vas)
19. Vaseline (100%)

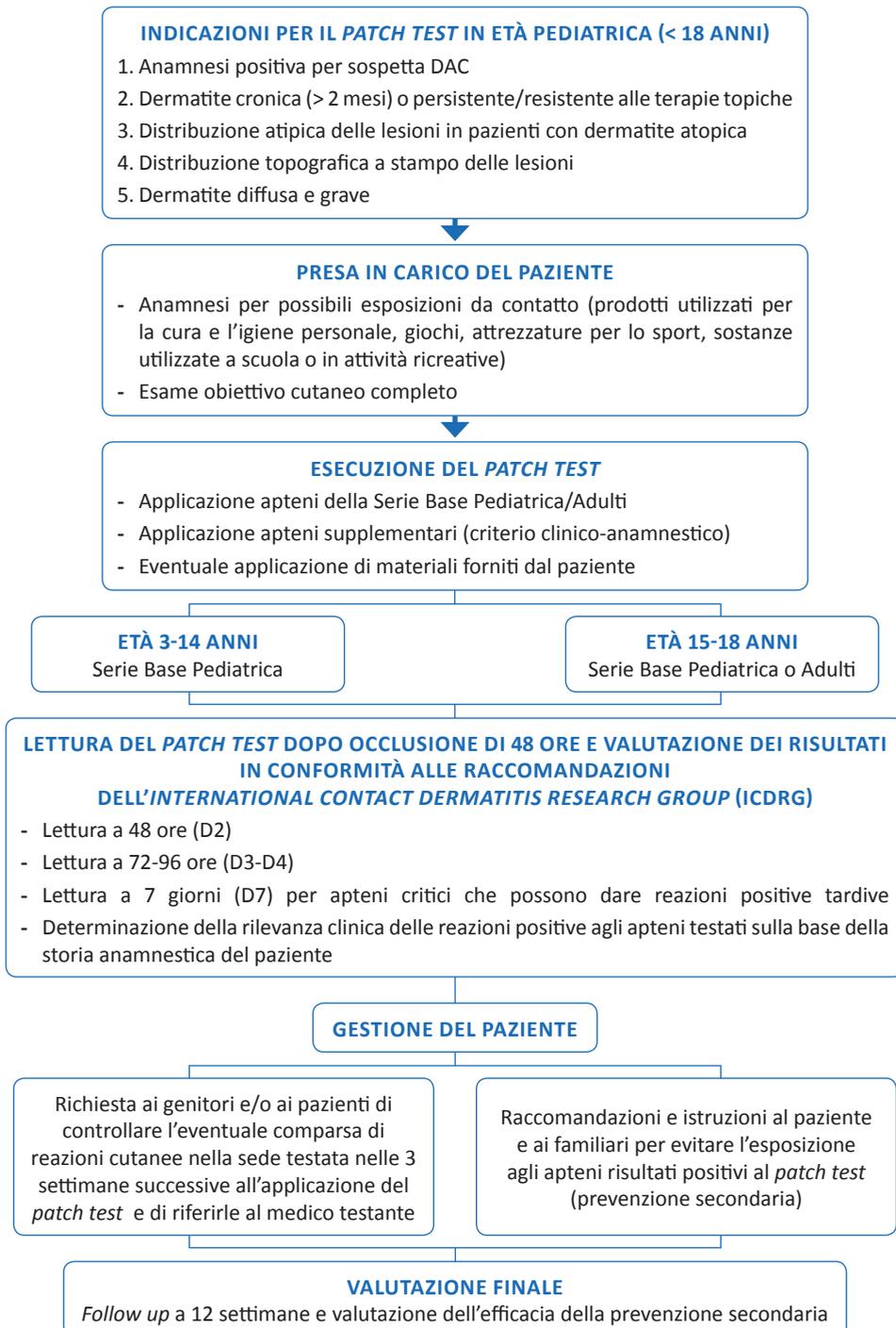
B. APTENI INSERITI

1. Idrossietil metacrilato (HEMA) (2%, vas)
2. Quaternium 15 (1%, vas)

C. APTENI ELIMINATI

1. Dimetilaminopropilamina (DMAPA) (1%, acq)
2. Formaldeide (2%, acq)
3. Sorbitan sesquioleato (20%, vas)

I principali lavori scientifici presi in considerazione ai fini della elaborazione della presente serie sono riportati nella Bibliografia.

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

2.3 LE SERIE INTEGRATIVE

Le serie integrative prevedono, in genere, oltre agli apteni indispensabili da testare in risposta a un quesito diagnostico specifico, anche apteni addizionali da testare sulla base di un criterio clinico-anamnestico.

2.3.1 SERIE INTEGRATIVA COSMETICI rev. 1

Nella presente edizione la Serie Integrativa Cosmetici è stata aggiornata (rev. 1) a seguito dell'introduzione di Lauril Glucoside. 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 precedente versione e 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)

B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

1. Alcol cetilstearyllico (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. Lauril glucoside (3%, vas)
7. Olio di sandalo (10%, vas)
8. Poe sorbitan monoleato (polisorbato 80, *tween* 80) (10%, vas)
9. Propolis (10%, vas)

C. APTENI ELIMINATI

1. Acido evernico (0.1%, vas)
2. Alcol cetilstearyllico (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)
8. Resina toluensulfonamido formaldeidica (10%, vas)

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

1. Cocamido dietanolamina (DEA) (0.5%, vas)
2. Dodecil gallato (0.3%, vas)
3. Gomma lacca (*Shellac*) (20%, vas)
4. Octil gallato (0.3%, vas)
5. Olio essenziale di citronella (2%, vas)
6. Propil gallato (0.5%, vas)
7. Resina toluensulfonamido formaldeidica (10%, vas)

I principali lavori scientifici presi in considerazione ai fini della elaborazione della presente serie sono riportati nella Bibliografia.

2.3.2 SERIE INTEGRATIVA ODONTOIATRICA

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 Odontoiatrica, che consta di 13 apteni, rispetto alla Serie Integrativa Odontoiatrica SIDAPA utilizzata a partire dal 2016.

A. APTENI CONFERMATI

1. Alluminio cloruro esaidrato (2%, vas) (concentrazione idonea nel bambino di età inferiore a 8 anni)
2. Benzoile perossido (1%, vas)
3. Mercurio metallico (0.5%, vas)
4. Metilidrochinone (1%, vas)
5. Titanio biossido (0.1%, vas)

B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

1. Alluminio cloruro esaidrato (10%, vas) (concentrazione idonea nell'adulto)
2. Bisfenolo A diglicidilmetacrilato (BIS-GMA) (2%, vas)
3. Carvone (5%, vas)
4. Etile acrilato (0.1%, vas)
5. Eugenolo (1%, vas)
6. N,N-Dimetil-p-toluidina (2%, vas)
7. Oro (I) sodio tiosolfato idrato (0.25%, vas)
8. Palladio cloruro (1%, vas)
9. Solfato di rame pentaidrato (1%, acq)

C. APTENI ELIMINATI

1. 4-Tolildietanolamina (2%, vas)
2. Bisfenolo A dimetacrilato (2%, vas)
3. Canforochinone (1%, vas)
4. Etile acrilato (1%, vas)
5. Eugenolo (2%, vas)
6. N,N-Dimetil-p-toluidina (5%, vas)

7. N-Etil-p-toluensulfonamide (0.1%, vas)
8. Oro (I) sodio tiosolfato idrato (0.5%, vas)
9. Sodio tetracloropalladato triidrato (3%, vas)
10. Solfato di rame pentaidrato (2%, vas)
11. Stagno ossalato (2.5%, vas)

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

1. Etilenglicole dimetacrilato (EGDMA) (2%, vas)
2. Mercurio (II) amido cloruro (1%, vas)
3. Mercurio (II) cloruro (0.1%, vas)
4. Metile metacrilato (MMA) (2%, vas)
5. N-Etil-p-toluensulfonamide (0.1%, vas)
6. Sodio tetracloropalladato triidrato (3%, vas)
7. Stagno cloruro (0.5%, vas)
8. Trietilenglicole dimetacrilato (TEGDMA) (2%, vas)

I principali lavori scientifici presi in considerazione ai fini della elaborazione della presente serie sono riportati nella Bibliografia.

2.3.3 SERIE INTEGRATIVA ORTOPEDICA

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 Ortopedica, che consta di 8 apteni, rispetto alla Serie Integrativa Ortopedica SIDAPA utilizzata a partire dal 2016.

A. APTENI CONFERMATI

1. Alluminio cloruro esaidrato (2%, vas) (concentrazione idonea nel bambino di età inferiore a 8 anni)
2. Benzoile perossido (1%, vas)
3. Molibdeno (5%, vas)
4. Titanio biossido (0.1%, vas)
5. Vanadio metallico (5%, vas)

B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

1. Alluminio cloruro esaidrato (10%, vas) (concentrazione idonea nell'adulto)
2. Bisfenolo A diglicidilmetacrilato (BIS-GMA) (2%, vas)
3. Etile acrilato (0.1%, vas)
4. Gentamicina solfato (20%, vas)

C. APTENI ELIMINATI

1. Bisfenolo A dimetacrilato (2%, vas)
2. Etile acrilato (1%, vas)
3. Gentamicina solfato (25%, vas)
4. Metilidrochinone (1%, vas)
5. N,N-Dimetil-p-toluidina (5%, vas)

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

1. Etilenglicole dimetacrilato (EGDMA) (2%, vas)
2. Metile metacrilato (MMA) (2%, vas)
3. N,N-Dimetil-p-toluidina (2%, vas)
4. Trietilenglicole dimetacrilato (TEGDMA) (2%, vas)

I principali lavori scientifici presi in considerazione ai fini della elaborazione della presente serie sono riportati nella Bibliografia.

2.3.4 SERIE INTEGRATIVA PARRUCCHIERI

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 Parrucchieri, che consta di 7 apteni, rispetto alla Serie Integrativa Parrucchieri SIDAPA utilizzata a partire dal 2016.

A. APTENI CONFERMATI

1. 3-Aminofenolo (1%, vas)
2. 4-Aminofenolo (1%, vas)
3. Ammonio persolfato (2.5%, vas)
4. Glicerilmonotioglicolato (1%, vas)
5. o-Nitro-p-fenilendiamina (1%, vas)
6. p-Toluendiamina solfato (1%, vas)

B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

1. Ammonio tioglicolato (2.5%, acq)

C. APTENI ELIMINATI

1. Ammonio tioglicolato (2%, acq)
2. Disperso arancio 3 (1%, vas)

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

1. Lauril glucoside (3%, vas)
2. Idrochinone (1%, vas)

I principali lavori scientifici presi in considerazione ai fini della elaborazione della presente serie sono riportati nella Bibliografia.

2.3.5 SERIE INTEGRATIVA LABBRA

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 Labbra, che consta di 6 apteni, rispetto alla Serie Integrativa Labbra SIDAPA utilizzata a partire dal 2016.

A. APTENI CONFERMATI

1. Carvone (5%, vas)
2. Imidazolidinilurea (2%, vas)
3. Olio di menta piperita (2%, vas)
4. Quaternium 15 (1%, vas)

B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

1. Gallati mix (1%, vas)
2. Propolis (10%, vas)

C. APTENI ELIMINATI

1. Anetolo (5%, vas)
2. Olio di menta verde (*Spearmint oil*) (2%, vas)
3. Resina toluensulfonamido formaldeidica (10%, vas)
4. Vanillina (10 %, vas)

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

1. Trans anetolo (5%, vas)

I principali lavori scientifici presi in considerazione ai fini della elaborazione della presente serie sono riportati nella Bibliografia.

2.3.6 SERIE INTEGRATIVA PALPEBRE

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 Palpebre, che consta di 5 apteni, rispetto alla Serie Integrativa Palpebre SIDAPA utilizzata a partire dal 2016.

A. APTENI CONFERMATI

1. Benzalconio cloruro (0.1%, acq)
2. Imidazolidinilurea (2%, vas)
3. Sesquiterpene Lattone mix (0.1%, vas)

B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

1. Clorexidina digluconato (0.5%, acq)
2. Timerosal (0.1%, vas)

C. APTENI ELIMINATI

1. Clorexidina diacetato (0.5%, acq)
2. Compositae mix (5%, vas)
3. Resina toluensulfonamido formaldeidica (10%, vas)
4. Timerosal (0.05%, vas)
5. Trietanolamina (TEA) (5%, vas)

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

1. Gomma lacca (20%, vas)
2. Oro (I) sodio tiosolfato idrato (0.25%, vas)
3. Trietanolamina (TEA) (2.5%, vas)

I principali lavori scientifici presi in considerazione ai fini della elaborazione della presente serie sono riportati nella Bibliografia.

2.3.7 SERIE INTEGRATIVA (MET)ACRILATI

Dagli approfondimenti svolti dal Tavolo Tecnico AIFA è emersa la necessità di elaborare una Serie (Met)Acrilati trasversale che sostituisca la precedente Serie Unghie Artificiali elaborata da SIDAPA, costituita da due soli apteni (Bisfenolo A dimetacrilato e Etil acrilato), per tenere conto del sempre più significativo utilizzo di questi composti in prodotti di largo impiego merceologico in ambiti professionali ed extra professionali molto diversi.

I criteri utilizzati dal Tavolo Tecnico per l'individuazione degli apteni da includere nella serie "core" sono stati molto rigorosi:

- adeguata prevalenza epidemiologica;
- potenzialmente non cross-reagenti con 2-HEMA (2-Idrossietil metacrilato);
- potenzialmente non cross-reagenti tra loro;
- diffuso e crescente interesse merceologico.

I criteri utilizzati per l'individuazione degli apteni "addizionali" sono stati:

- accertata cross reattività non infrequente con 2-HEMA;
- utilizzo merceologico settoriale;
- prevalenza tale da non giustificare l'inserimento nel core.

Recenti dati di letteratura hanno evidenziato diversi aspetti critici da tenere in considerazione quando è necessario eseguire un *patch test* con (met)acrilati (de Groot AC and Rustemeyer T, Contact Dermatitis 2023 - Part 2, ref. 210). Di seguito è riportata una sintesi della valutazione effettuata dal Tavolo Tecnico sulla base della letteratura scientifica disponibile.

- 2-HEMA, inserito nella Serie Base Adulti e Pediatrica, è un buon *marker* di allergia a (met)acrilati; in pazienti con reazioni a cosmetici per le unghie e prodotti ad uso odontoiatrico identifica l'85-90% dei casi. Nel lavoro di Spencer *et al.* (2016) è riportato che 2-HEMA, HPMA (Idrossipropil metacrilato), EA (Etil acrilato) e BIS-GMA (Bisfenolo A diglicidilmetacrilato) identificano il 90,4% dei casi di sensibilizzazione ad acrilati. Deve essere in ogni caso sottolineato che in molti lavori pubblicati la rilevanza della positività a 2-HEMA non è precisata o è assente.
- Molti pazienti presentano sensibilizzazioni multiple ai (met)acrilati, sebbene non siano stati esposti a tutti i composti risultati positivi. Possibili cause del fenomeno possono essere:
 - Presenza di manifestazioni di cross-allergia. La sensibilizzazione primaria ai metacrilati può causare una cross-sensibilizzazione a metacrilati e acrilati, mentre i pazienti sensibilizzati ad acrilati possono cross reagire con altri acrilati (210), meno frequentemente con metacrilati, anche se non si può escludere che tale

- evenienza possa verificarsi in alcuni casi. È ormai accertata una forte cross allergia tra 2-HEMA e EGDMA (Etilen glicole dimetacrilato) e tra 2-HEMA e HPMA.
- Presenza di reazioni di co-sensibilizzazione dovute a impurezze presenti nei composti acrilici. Spesso l'analisi chimica dei composti acrilici utilizzati nei prodotti commerciali rivela la presenza di multipli metacrilati che in diversi casi non risultano dichiarati nei *Material Safety Data Sheet* (MSDS), pur essendo presenti talvolta anche in concentrazione superiore al 40%. In questi casi, non può essere esclusa la manifestazione di reazioni concomitanti di sensibilizzazione (co-sensibilizzazione) dovute alla presenza di altri (met)acrilati non dichiarati (210).
 - Fenomeni di cross reazione tra 2-HEMA e EGDMA. 2-HEMA e EGDMA sono, rispettivamente, il monoestere e il diestere ottenuti dalla esterificazione di etilen glicole con acido metacrilico; l'uno può essere presente come impurezza dell'altro e, inoltre, EGDMA può essere metabolizzato a 2-HEMA. Un gran numero di positività a EGDMA è il risultato di cross reattività alla sensibilizzazione primaria da 2-HEMA. Inoltre, EGDMA può cross reagire anche mediante rilascio locale di 2-HEMA al sito del *patch test*.
 - Fenomeni di cross reazione tra 2-HEMA e HPMA. Dati di letteratura confermano la presenza di cross reattività tra i due metacrilati.
 - È generalmente assunto che i (met)acrilati e Etilcianoacrilato o altri cianoacrilati non crossreagiscono, anche se raramente tale evenienza può realizzarsi (Kanerva, 1997). La cosensibilizzazione a questi composti potrebbe essere giustificata dalla possibile esposizione al contatto con entrambi gli acrilati.
 - Gli acrilati alifatici non sembrano cross reagire con gli epossidi acrilati come il bisfenolo A diglicidil metacrilato.
 - Molti prodotti commerciali contengono (met)acrilati non dichiarati, a volte a concentrazioni molto elevate. Inoltre, le concentrazioni di specifici (met)acrilati sono talvolta non rispondenti a quanto dichiarato per le seguenti ragioni:
 - presenza di impurezze non identificate nei materiali di partenza;
 - presenza di *starting materials* nel prodotto finale;
 - presenza di impurezze originate da decomposizione di componenti;
 - processo di produzione scarsamente controllato;
 - aggiunta intenzionale di componenti non dichiarati.
 - Il *patch test* con (met)acrilati può raramente indurre sensibilizzazione attiva; per tale motivo è necessario impiegare apteni rigorosamente selezionati.
 - Occorre considerare possibili reazioni ritardate a 2-HEMA e ad altri (met)acrilati. Per tale motivo, è indispensabile effettuare la lettura ritardata del *patch test* a D7 (in alcuni casi potrebbe essere necessario considerare anche una lettura a D14). È importante differenziare tra una reazione positiva ritardata o a sensibilizzazione attiva a (met)acrilati, evenienza quest'ultima più frequente quando si testano più (met)acrilati.
 - Occorre tenere presente che i (met)acrilati sono sostanze volatili e la concentrazione dell'aptene per il *patch test* può essere inferiore a quella dichiarata.

In generale, alla luce delle criticità sopra riportate, per ottenere dati di prevalenza attendibili è opportuno che siano eseguiti studi rigorosi e che venga precisata la rilevanza delle reazioni positive a 2-HEMA.

Sulla base della disamina effettuata e dei criteri adottati, sono stati inseriti nella Serie Integrativa (Met)Acrilati *core* gli apteni di seguito riportati:

1. Bisfenolo A diglicidil metacrilato (Bis-GMA):
 - presenta prevalenza e impatto merceologico adeguati;
 - non cross reagisce con 2-HEMA e con acrilati alifatici (EA, BA);
 - non cross reagisce con ECA (210).
2. Etile acrilato (EA):
 - presenta prevalenza epidemiologica e impatto merceologico adeguati;
 - non cross reagisce con 2-HEMA;
 - non cross reagisce con BIS-GMA (210).
3. Etilcianoacrilato (ECA):
 - presenta prevalenza epidemiologica e impatto merceologico adeguati;
 - non cross reagisce con 2-HEMA;
 - non cross reagisce con BIS-GMA (210).
4. Butil acrilato (BA):
 - non cross reagisce con 2-HEMA (210);
 - non cross reagisce con BIS-GMA (210);
 - presente in molte serie (met)acrilati estere;
 - è considerato un aptene emergente (Spencer et al., 2016), da monitorizzare anche per il significativo aumento della produzione indiana di BA previsto nel prossimo decennio (<https://www.chemanalyst.com/industry-report/india-butyl-acrylate-market-747>).

Sono di seguito riportati gli apteni addizionali della Serie Integrativa (Met)Acrilati, da testare a discrezione del medico sulla base di criteri clinico-anamnestici:

1. Etilenglicole metacrilato (EGDMA):
 - Cross reagisce con 2-HEMA;
 - molte positività a EGDMA sono il risultato di cross reattività alla sensibilizzazione primaria da 2-HEMA;
 - può essere metabolizzato a 2-HEMA;
 - può rilasciare 2-HEMA al sito del *patch test*;
2. 2-Idrossipropilmetacrilato (HPMA):
 - Cross reagisce con 2-HEMA.
3. Isobornil acrilato (IBOA):
 - Prevalentemente presente nei *glucose sensor*, anche se dati di letteratura recenti riferiscono sempre più frequentemente la presenza di tale aptene nei cosmetici per le unghie (208, 213).
4. Metil metacrilato (MMA):
 - Può cross reagire con 2-HEMA.
5. N,N-Dimetilammonoetil metacrilato (DMAEMA)
6. Tetraetilenglicole dimetacrilato (TeEGDMA)
7. Trietilenglicole dimetacrilato (TEGDMA)
8. Uretano dimetacrilato (UDMA)

I principali lavori scientifici presi in considerazione ai fini della elaborazione della presente serie e per le indicazioni procedurali per l'esecuzione del *patch test* con metacrilati sono riportati nella Bibliografia.

2.4 LISTA DEGLI APTENI PER LA DIAGNOSI DI DAC DA MEDICINALI AD USO TOPICO

Il criterio applicato per la revisione e l'aggiornamento di tutte le serie integrative pubblicate finora non è stato ritenuto idoneo per la revisione degli apteni da utilizzare per la diagnosi di Dermatite Allergica da Contatto (DAC) da medicinali ad uso topico, tenuto conto che, in questo ambito, la valutazione anamnestica preliminare guida la scelta degli apteni da testare, le cui possibili combinazioni possono essere molteplici e differenti a seconda dell'esposizione e della complessità del quadro clinico del paziente. Ciò rende molto difficile la definizione di una serie predefinita da applicare a tutti i pazienti con DAC riconducibile all'uso di medicinali topici e richiede, inoltre, la disponibilità di un gran numero di apteni di cui possono disporre solo pochi centri specialistici. Per tali motivazioni il Tavolo Tecnico ha ritenuto che, in questo ambito, possa essere più utile disporre di una lista di apteni contenuti nei più comuni medicinali ad uso topico, noti dalla letteratura come responsabili di DAC, a cui lo specialista può fare riferimento, piuttosto che di una serie come per le altre revisionate e aggiornate finora.

Tale lista di apteni suddivisi in principi attivi, classificati per ambito di patologia/sito di applicazione interessato (ulcere e dermatiti da stasi, dermatiti periorbitali e dermatiti anogenitali) e principali categorie farmacoterapeutiche (corticosteroidi, anestetici locali, antibiotici/antimicrobici, disinfettanti/antisettici, altri) e in eccipienti, riportati nella formulazione più aggiornata, si prefigge di fornire ai medici del settore un riferimento, condiviso tra clinici ed ente regolatorio, da cui attingere per individuare gli apteni da utilizzare sulla base della valutazione clinico-anamnestica del paziente. Allo stesso tempo, si prefigge lo scopo di fornire ai produttori un riferimento aggiornato per adeguare la produzione di apteni ai dati di letteratura più recenti e alle necessità cliniche attuali.

La lista di apteni per diagnosi di DAC da medicinali ad uso topico è riportata in Appendice 3 e i riferimenti di letteratura nella Bibliografia.

Appendice 1

Le Serie Base

Regolamentazione
e uso clinico
degli apteni per
patch test rev. 1

SERIE BASE ADULTI

	APTENE PER PATCH TEST	%, veicolo	Autorizzazione ope legis o AIC
1	BALSAMO DEL PERÙ <i>Myroxylon pereirae resin</i> CAS 8007-00-9	25%, vas	SI
2	BENZISOTIAZOLINONE, SALE SODICO <i>1,2-Benzisothiazolin-3-one, sodium salt</i> CAS 58249-25-5	0.1%, vas	NO
3	BUDESONIDE <i>Budesonide</i> CAS 51333-22-3	0.01%, vas	NO
4	CAINA MIX [Benzocaine 5% CAS 94-09-7; <i>Cinchocaine hydrochloride</i> 2.5% CAS 61-12-1; <i>Tetracaine hydrochloride</i> 2.5% CAS 136-47-0]	10%, vas	NO
5	COBALTO (II) CLORURO ESAIDRATO <i>Cobalt(II) chloride hexahydrate</i> CAS 7791-13-1	1%, vas	SI
6	COCAMIDOPROPILBETAINA <i>Cocamidopropyl betaine</i> CAS 86438-79-1	1%, acq	NO
7	COLOFONIA <i>Colophony; Rosin</i> CAS 8050-09-7	20%, vas	SI
8	COMPOSITAE MIX II [<i>Anthemis nobilis flower extract</i> 1.2% CAS 84649-86-5; <i>Chamomilla recutita flower extract</i> 1.2% CAS 84082-60-0; <i>Achillea millefolium flower extract</i> 1% CAS 84082-83-7; <i>Tanacetum vulgare</i> 1% CAS 84961-64-8; <i>Arnica montana flower extract</i> 0.5% CAS 68990-11-4; <i>Partenolide</i> 0.1% CAS 20554-84-1]	5%, vas	NO

	APTENE PER PATCH TEST	% , veicolo	Autorizzazione ope legis o AIC
9	DIMETILAMINOPROPILAMINA (DMAPA) <i>3-(dimethylamino)-1-propylamine</i> CAS 109-55-7	1%, acq	NO
10	DISPERSI MIX [<i>disperse blue 35</i> 1,0% CAS 12222-75-2; <i>disperse blue 106</i> 0.3% CAS 12223-01-7; <i>disperse blue 124</i> 0.3% CAS 61951-51-7 <i>disperse yellow 3</i> 1,0% CAS 2832-40-8; <i>disperse orange 1</i> 1,0% CAS 2581-69-3; <i>disperse orange 3</i> 1,0% CAS 730-40-5; <i>disperse red 1</i> 1,0% CAS 2872-52-8; <i>disperse red 17</i> 1,0% CAS 3179-89-3]	6.6%, vas	NO
11	FENILISOPROPIL p-FENILENDIAMINA (IPPD) <i>N-isopropyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine</i> CAS 101-72-4	0.1%, vas	AIC
12	FORMALDEIDE <i>Formaldehyde</i> CAS 50-00-0	2%, acq	SI
13	IDROSSIETIL METACRILATO (HEMA) <i>2-hydroxyethyl methacrylate</i> CAS 868-77-9	2%, vas	NO
14	LANOLINA ALCOLI <i>Wool alcohols</i> CAS 8027-33-6	30%, vas	SI
15	LYRAL <i>Lyral,</i> <i>Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde</i> CAS 31906-04-4	5%, vas	NO
16	MERCAPTOBENZOTIAZOLO <i>2-Mercaptobenzothiazole</i> CAS 149-30-4	2%, vas	AIC
17	MERCAPTO MIX [<i>2-mercaptobenzothiazole</i> 0.5% CAS 149-30-4; <i>N-cyclohexyl-2-benzothiazyl-sulfenamide</i> 0.5% CAS 95-33-0; <i>dibenzothiazyl disulfide</i> 0.5% CAS 120-78-5; <i>morpholinyl mercaptobenzothiazole</i> 0.5% CAS 102-77-2]	2%, vas	NO

APTENE PER PATCH TEST		% , veicolo	Autorizzazione ope legis o AIC
18	METILCLOROISOTIAZOLINONE/METILISOTIAZOLINONE (KATHON CG) <i>Methylchloroisothiazolinone/ Methylisothiazolinone</i> CAS 55965-84-9	0.02%, acq	SI
19	METILISOTIAZOLINONE (MIT) <i>2-Methyl-4-isothiazolin-3-one</i> CAS 2682-20-4	0.2%, acq	NO
20	NEOMICINA SOLFATO <i>Neomycin sulfate</i> CAS 1405-10-3	20%, vas	SI
21	NICHEL SOLFATO ESAIDRATO <i>Nickel sulfate hexahydrate</i> CAS 10101-97-0	5%, vas	AIC
22	PARABENI MIX [<i>methyl-p-hydroxybenzoate</i> 4% CAS 99-76-3; <i>propyl-p-hydroxybenzoate</i> 4% CAS 94-13-3; <i>butyl-p-hydroxybenzoate</i> 4% CAS 94-26-8; <i>ethyl-p-hydroxybenzoate</i> 4% CAS 120-47-8]	16%, vas	SI
23	p-FENILENDIAMINA (PPD) <i>p-Phenylenediamine</i> CAS 106-50-3	1%, vas	SI
24	POTASSIO BICROMATO <i>Potassium dichromate</i> CAS 7778-50-9	0.5%, vas	SI
25	PROFUMI MIX I + SORBITAN SESQUIOLEATO [<i>α-amylcinnamic aldehyde</i> 1% CAS 122-40-7; <i>cinnamic aldehyde</i> 1% CAS 104-55-2; <i>cinnamic alcohol</i> 1% CAS 104-54-1; <i>oakmoss absolute</i> 1% CAS 90028-68-5; <i>hydroxycitronellal</i> 1% CAS 107-75-5; <i>eugenol</i> 1% CAS 97-53-0; <i>isoeugenol</i> 1% CAS 97-54-1; <i>geraniol</i> 1% CAS 106-24-1] + sorbitan sesquioleato 5% CAS 8007-43-0	8%+5%, vas	SI
26	PROFUMI MIX II [<i>Lyral</i> 2.5% CAS 31906-04-4; <i>Citral</i> 1,0% CAS 5392-40-5; <i>Farnesol</i> 2.5% CAS 4602-84-0; O <i>Citronellol</i> 0.5% CAS 106-22-9; <i>α-hexylcinnamaldehyde</i> 5,0% CAS 101-86-0; <i>Coumarin</i> 2.5% CAS 91-64-5]	14%, vas	NO

	APTENE PER <i>PATCH TEST</i>	%, veicolo	Autorizzazione <i>ope legis</i> o AIC
27	RESINA EPOSSIDICA <i>Bisphenol A epoxy resin</i> CAS 25068-38-6; 1675-54-3	1%, vas	SI
28	RESINA p-TER-BUTILFENOLFORMALDEIDICA <i>p-tert-Butylphenol formaldehyde resin</i> CAS 25085-50-1	1%, vas	SI
29	SODIO METABISOLFITO <i>Sodium disulfite</i> CAS 7681-57-4	1%, vas	NO
30	SORBITAN SESQUIOLEATO <i>Sorbitan sesquioleate</i> CAS 8007-43-0	20%, vas	SI
31	TIURAM MIX [<i>Tetramethylthiuram disulfide</i> 0.25% CAS 137-26-8; <i>Tetramethylthiuram monosulfide</i> 0.25% CAS 97-74-5; <i>Tetraethylthiuram disulfide</i> 0.25% CAS 97-77-8; <i>Dipentamethylenethiuram disulfide</i> 0.25% CAS 94-37-1]	1%, vas	SI
32	TIXOCORTOLO 21-PIVALATO <i>Tixocortol 21-pivalate</i> CAS 55560-96-8	1%, vas	NO
33	VASELINA <i>Petrolatum</i> CAS 8009-03-8	100%	SI

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

SERIE BASE PEDIATRICA rev. 1

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 PATCH TEST		% , veicolo	Autorizzazione ope legis o AIC
1	BALSAMO DEL PERÙ <i>Myroxylon pereirae resin</i> CAS 8007-00-9	25%, vas	SI
2	COBALTO (II) CLORURO ESAIDRATO <i>Cobalt(II) chloride hexahydrate</i> CAS 7791-13-1	1%, vas	SI
3	COCAMIDOPROPILBETAINA <i>Cocamidopropyl betaine</i> CAS 86438-79-1	1%, acq	NO
4	COLOFONIA <i>Colophony; Rosin</i> CAS 8050-09-7	20%, vas	SI
5	COMPOSITAE MIX II [<i>Anthemis nobilis flower extract</i> 1.2% CAS 84649-86-5; <i>Chamomilla recutita flower extract</i> 1.2% CAS 84082-60-0; <i>Achillea millefolium flower extract</i> 1% CAS 84082-83-7; <i>Tanacetum vulgare</i> 1% CAS 84961-64-8; <i>Arnica montana flower extract</i> 0.5% CAS 68990-11-4; <i>Partenolide</i> 0.1% CAS 20554-84-1]	5%, vas	NO
6	DISPERSI MIX [<i>disperse blue 35</i> 1,0% CAS 12222-75-2; <i>disperse blue 106</i> 0.3% CAS 12223-01-7; <i>disperse blue 124</i> 0.3% CAS 61951-51-7 <i>disperse yellow 3</i> 1,0% CAS 2832-40-8; <i>disperse orange 1</i> 1,0% CAS 2581-69-3; <i>disperse orange 3</i> 1,0% CAS 730-40-5; <i>disperse red 1</i> 1,0% CAS 2872-52-8; <i>disperse red 17</i> 1,0% CAS 3179-89-3]	6.6%, vas	NO
7	IDROSSIETIL METACRILATO (HEMA) <i>2-hydroxyethyl methacrylate</i> CAS 868-77-9	2%, vas	NO
8	LANOLINA ALCOLI <i>Wool alcohols</i> CAS 8027-33-6	30%, vas	SI

APTENE PER PATCH TEST		% , veicolo	Autorizzazione ope legis o AIC
9	MERCAPTO MIX [2-mercaptobenzothiazole 0.5% CAS 149-30-4; N-cyclohexyl-2-benzothiazyl-sulfenamide 0.5% CAS 95-33-0; dibenzothiazyl disulfide 0.5% CAS 120-78-5; morpholinyl mercaptobenzothiazole 0.5% CAS 102-77-2]	2%, vas	NO
10	METILCLOROISOTIAZOLINONE/METILISOTIAZOLINONE (KATHON CG) Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone CAS 55965-84-9	0.02%, acq	SI
11	METILISOTIAZOLINONE (MIT) 2-Methyl-4-isothiazolin-3-one CAS 2682-20-4	0.2%, acq	NO
12	NEOMICINA SOLFATO Neomycin sulfate CAS 1405-10-3	20%, vas	SI
13	NICHEL SOLFATO ESAIDRATO Nickel sulfate hexahydrate CAS 10101-97-0	5%, vas	AIC
14	p-FENILENDIAMINA (PPD) p-Phenylenediamine CAS 106-50-3	1%, vas	SI
15	POTASSIO BICROMATO Potassium dichromate CAS 7778-50-9	0.5%, vas	SI
16	PROFUMI MIX I + SORBITAN SESQUIOLEATO [α-amylcinnamic aldehyde 1% CAS 122-40-7; cinnamic aldehyde 1% CAS 104-55-2; cinnamic alcohol 1% CAS 104-54-1; oakmoss absolute 1% CAS 90028-68-5; hydroxycitronellal 1% CAS 107-75-5; eugenol 1% CAS 97-53-0; isoeugenol 1% CAS 97-54-1; geraniol 1% CAS 106-24-1] + sorbitan sesquioleato 5% CAS 8007-43-0	8%+5%, vas	SI
17	PROFUMI MIX II [Lyral 2.5% CAS 31906-04-4; Citral 1,0% CAS 5392-40-5; Farnesol 2.5% CAS 4602-84-0; O Citronellol 0.5% CAS 106-22-9; α-hexylcinnamaldehyde 5,0% CAS 101-86-0; Coumarin 2.5% CAS 91-64-5]	14%, vas	NO

APTENE PER <i>PATCH TEST</i>		% , veicolo	Autorizzazione <i>ope legis</i> o AIC
18	QUATERNIUM 15 <i>Quaternium 15</i> CAS 51229-78-8	1%, vas	SI
19	RESINA p-TER-BUTILFENOLFORMALDEIDICA <i>p-tert-Butylphenol formaldehyde resin</i> CAS 25085-50-1	1%, vas	SI
20	TIURAM MIX [<i>Tetramethylthiuram disulfide</i> 0.25% CAS 137-26-8; <i>Tetramethylthiuram monosulfide</i> 0.25% CAS 97-74-5; <i>Tetraethylthiuram disulfide</i> 0.25% CAS 97-77-8; <i>Dipentamethylenethiuram disulfide</i> 0.25% CAS 94-37-1]	1%, vas	SI
21	VASELINA <i>Petrolatum</i> 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 rev. 1

1. SERIE INTEGRATIVA COSMETICI rev. 1

	APTENE PER PATCH TEST	% , veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1	ALCOL CETILSTEARILICO <i>Cetyl stearyl alcohol</i> CAS 67762-27-0	20%, vas	SI
2	2-BROMO-2-NITRO-1,3-PROPAN DIOLO (BRONOPOL) <i>2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol</i> CAS 52-51-7	0.5%, vas	SI
3	BUTIL IDROSSIANISOLO (BHA); 2-tert-BUTIL-4-METOSSIFENOLO <i>Butylhydroxyanisole;</i> <i>tert-butyl-4-methoxyphenol</i> CAS 121-00-6; 25013-16-5	2%, vas	SI
4	DECIL GLUCOSIDE <i>Decyl glucoside</i> CAS 68515-73-1	5%, vas	NO
5	DIAZOLIDINILUREA <i>Diazolidinyl urea</i> CAS 78491-02-8	2%, vas	NO
6	DL-ALFA TOCOFEROLO ACETATO <i>DL-α-Tocopherol acetate</i> CAS 7695-91-2	10%, vas	NO
7	DMDM IDANTOINA <i>Dimethyldimethyl hydantoin</i> CAS 6440-58-0	2%, acq	NO
8	GALLATI MIX <i>[propyl gallate</i> 0.50% CAS 121-79-9; <i>octyl gallate</i> 0.25% CAS 1034-01-1; <i>dodecyl gallate o lauryl gallate</i> 0.25% CAS 1166-52-5]	1.0%, vas	NO
9	GLICOLE PROPILENICO <i>Propylene glycol</i> CAS 57-55-6	5%, vas	SI
10	IMIDAZOLIDINILUREA <i>Imidazolidinyl urea</i> CAS 39236-46-9	2%, vas	SI
11	ISOPROPIL MIRISTATO <i>Isopropyl myristate</i> CAS 110-27-0	10%, vas	NO
12	LAURIL GLUCOSIDE <i>Lauryl glycoside</i> CAS 110615-47-9	3%, vas	NO

	APTENE PER <i>PATCH TEST</i>	% , veicolo	Autorizzazione <i>ope legis/AIC</i>
13	OLIO DELL'ALBERO DEL TÈ <i>Olio di melaleuca</i> <i>Tea tree oil,</i> CAS 68647-73-4	5%, vas	NO
14	OLIO DI YLANG YLANG (CANANGA ODORATA) <i>Ylang Ylang Oil</i> CAS 8006-81-3	2%, vas	NO
15	OLIO DI SANDALO <i>Sandalwood oil</i> CAS 8006-87-9	10%, vas	NO
16	POE SORBITAN MONOLEATO <i>Polysorbate 80; Tween 80</i> CAS 9005-65-6	10%, vas	SI
17	PROPOLIS <i>Propolis</i> CAS 9009-62-5	10%, vas	SI
18	QUATERNIUM 15 <i>Quaternium 15</i> CAS 51229-78-8	1%, vas	SI

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

Apteni addizionali alla Serie Integrativa Cosmetici da testare su base clinico-anamnestica

	APTENE PER PATCH TEST	% , veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1	COCAMIDO DIETANOLAMINA (DEA) <i>Cocamide diethanolamide</i> CAS 68603-42-9, 61791-31-9	0.5%, vas	NO
2	DODECIL GALLATO <i>Dodecyl gallate;</i> <i>lauryl gallate</i> CAS 1166-52-5	0.3%, vas	NO
3	GOMMA LACCA <i>Shellac</i> CAS 9000-59-3	20%, vas	NO
4	OCTIL GALLATO <i>Octyl gallate</i> CAS 1034-01-1	0.3%, vas	NO
5	OLIO ESSENZIALE DI CITRONELLA <i>Oil of lemongrass</i> CAS 8007-02-1	2%, vas	SI
6	PROPIL GALLATO <i>Propyl gallate</i> CAS 121-79-9	0.5%, vas	NO
7	RESINA TOLUENSULFONAMIDO FORMALDEIDICA <i>Tosylamide formaldehyde resin</i> CAS 25035-71-	10%, vas	SI

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

2. SERIE INTEGRATIVA ODONTOIATRICA

	APTENE PER <i>PATCH TEST</i>	%, veicolo	Autorizzazione <i>ope legis/AIC</i>
1	ALLUMINIO CLORURO ESAIDRATO <i>Aluminum chloride hexahydrate</i> CAS 7784-13-6	10%, vas 2%, vas*	NO
2	BENZOILE PEROSSIDO <i>Benzoyl peroxide</i> CAS 94-36-0	1%, vas	SI
3	BISFENOLO A DIGLICIDILMETACRILATO (BIS-GMA) <i>Bisphenol A-diglycidylmethacrylate</i> CAS 1565-94-2	2%, vas	NO
4	CARVONE <i>Carvone</i> CAS 6485-40-1	5%, vas	NO
5	ETILE ACRILATO <i>Ethyl acrylate</i> CAS 140-88-5	0.1%, vas	NO
6	EUGENOLO <i>Eugenol</i> CAS 97-53-0	1%, vas	SI
7	MERCURIO METALLICO <i>Mercury</i> CAS 7439-97-6	0.5%, vas	NO
8	METILIDROCHINONE <i>Methylhydroquinone</i> CAS 95-71-6	1%, vas	NO
9	N,N-DIMETIL-p-TOLUIDINA <i>N,N-Dimethyl-p-toluidine</i> CAS 99-97-8	2%, vas	SI
10	ORO (I) SODIO TIOSOLFATO IDRATO <i>Gold sodium thiosulfate hydrate</i> CAS 10210-36-3; 10233-88-2	0.25%, vas	SI
11	PALLADIO CLORURO <i>Palladium chloride</i> CAS 7647-10-1	1%, vas	SI
12	SOLFATO DI RAME PENTAIDRATO <i>Copper(II) sulfate pentahydrate</i> CAS 7758-99-8	1%, acq	SI
13	TITANIO BIOSSIDO <i>Titanium dioxide</i> CAS 13463-67-7	0.1%, vas	NO

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

* Dai dati più recenti pubblicati in letteratura la concentrazione idonea nell'adulto è 10% in vasellina e nel bambino di età inferiore a 8 anni 2% in vasellina (Bruze M, Netterlid E, Siemund I. Aluminum – Allergen of the year 2022. *Dermatitis*. 2022 Jan-Feb;33(1):10-15).

Apteni addizionali alla Serie Integrativa Odontoiatrica da testare su base clinico-anamnestica

	APTENE PER PATCH TEST	% , veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1	ETILENGLICOLE DIMETACRILATO (EGDMA) <i>Ethylene glycol dimethacrylate</i> , CAS 97-90-5	2%, vas	SI
2	MERCURIO (II) AMIDO CLORURO <i>Mercuric chloride, ammoniated</i> CAS 10124-48-8	1%, vas	SI
3	MERCURIO (II) CLORURO <i>Mercury(II) chloride</i> CAS 7487-94-7	0.1%, vas	NO
4	METILE METACRILATO (MMA) <i>Methyl methacrylate</i> CAS 80-62-6	2%, vas	SI
5	N-ETIL-p-TOLUENESULFONAMIDE <i>N-Ethyl-p-toluenesulfonamide</i> CAS 80-39-7	0.1%, vas	NO
6	SODIO TETRACLOROPALLADATO TRIIDRATO <i>Sodium tetrachloropalladate</i> CAS 13820-53-6	3%, vas	NO
7	STAGNO CLORURO <i>Tin(II) chloride</i> CAS 7772-99-8	0.5%, vas	NO
8	TRIETILENGLICOLE DIMETACRILATO (TEGDMA) <i>Triethylene glycol dimethacrylate</i> CAS 109-16-0	2% vas	SI

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

3. SERIE INTEGRATIVA ORTOPEDICA

	APTENE PER <i>PATCH TEST</i>	%, veicolo	Autorizzazione <i>ope legis/AIC</i>
1	ALLUMINIO CLORURO ESAIDRATO <i>Aluminum chloride hexahydrate</i> CAS 7784-13-6	10%, vas 2%, vas*	NO
2	BENZOILE PEROSSIDO <i>Benzoyl peroxide</i> CAS 94-36-0	1%, vas	SI
3	BISFENOLO A DIGLICIDILMETACRILATO (BIS-GMA) <i>Bisphenol A-diglycidylmethacrylate</i> CAS 1565-94-2	0.1%, vas	NO
4	ETILE ACRILATO <i>Ethyl acrylate</i> CAS 140-88-5	0.1%, vas	NO
5	GENTAMICINA SOLFATO <i>Gentamicin sulphate</i> CAS 1405-41-0	20%, vas	SI
6	MOLIBDENO <i>Molybdenum</i> CAS 7439-98-7	5%, vas	NO
7	TITANIO BLOSSIDO <i>Titanium dioxide</i> CAS 13463-67-7	0.1%, vas	NO
8	VANADIO METALLICO <i>Vanadium</i> CAS 7440-62-2	5%, vas	NO

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

* Dai dati più recenti pubblicati in letteratura la concentrazione idonea nell'adulto è 10% in vasellina e nel bambino di età inferiore a 8 anni 2% in vasellina (Bruze M, Netterlid E, Siemund I. Aluminum – Allergen of the year 2022. *Dermatitis*. 2022 Jan-Feb;33(1):10-15).

Apteni addizionali alla Serie Integrativa Ortopedica da testare su base clinico-anamnestica

	APTENE PER PATCH TEST	%, veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1	ETILENGLICOLE DIMETACRILATO (EGDMA) <i>Ethylene glycol dimethacrylate</i> , CAS 97-90-5	2%, vas	SI
2	METILE METACRILATO (MMA) <i>Methyl methacrylate</i> CAS 80-62-6	2%, vas	SI
3	N,N-DIMETIL-p-TOLUIDINA <i>N,N-Dimethyl-p-toluidine</i> CAS 99-97-8	2%, vas	SI
4	TRIETILENGLICOLE DIMETACRILATO (TEGDMA) <i>Triethylene glycol dimethacrylate</i> CAS 109-16-0	2% vas	SI

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

4. SERIE INTEGRATIVA PARRUCCHIERI

	APTENE PER <i>PATCH TEST</i>	%, veicolo	Autorizzazione <i>ope legis/AIC</i>
1	3-AMINOFENOLO <i>3-Aminophenol</i> CAS 591-27-5	1%, vas	NO
2	4-AMINOFENOLO <i>4-Aminophenol</i> CAS 123-30-8	1%, vas	SI
3	AMMONIO PERSOLFATO <i>Ammonium persulfate</i> CAS 7727-54-0	2.5%, vas	SI
4	AMMONIO TIOGLICOLATO <i>Ammonium thioglycolate</i> CAS 5421-46-5	2.5%, acq	NO
5	GLICERILMONOTIOGLICOLATO <i>Glyceril monothioglycolate</i> CAS 30618-84-9	1%, vas	SI
6	o-NITRO-p-FENILENDIAMINA <i>o-Nitro-p-phenylenediamine</i> CAS 5307-14-2	1%, vas	SI
7	p-TOLUENDIAMINA SOLFATO <i>p-Toluenediamine sulfate</i> CAS 615-50-9	1%, vas	SI

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

Apteni aggiuntivi alla Serie Integrativa Parrucchieri da testare su base clinico-anamnestica

	APTENE PER <i>PATCH TEST</i>	%, veicolo	Autorizzazione <i>ope legis/AIC</i>
1	LAURIL GLUCOSIDE <i>Lauryl glycoside</i> CAS 110615-47-9	3%, vas	NO
2	IDROCHINONE <i>Hydroquinone</i> CAS 123-31-9	1%, vas	SI

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

5. SERIE INTEGRATIVA LABBRA

	APTENE PER PATCH TEST	%, veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1	CARVONE <i>Carvone</i> CAS 6485-40-1	5%, vas	NO
2	GALLATI MIX [<i>propyl gallate</i> 0.5% CAS 121-79-9; <i>octyl gallate</i> 0.25% CAS 1034-01-1; <i>dodecyl gallate o lauryl gallate</i> 0.25% CAS 1166-52-5]	1%, vas	NO
3	IMIDAZOLIDINILUREA <i>Imidazolidinyl urea</i> CAS 39236-46-9	2%, vas	SI
4	OLIO DI MENTA PIPERITA <i>Peppermint oil</i> CAS 8006-90-4	2%, acq	SI
5	PROPOLIS <i>Propolis</i> CAS 9009-62-5	10%, vas	SI
6	QUATERNIUM 15 <i>Quaternium 15</i> CAS 51229-78-8	1%, vas	SI

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

Apteni addizionali alla Serie Integrativa Labbra da testare su base clinico-anamnestica

	APTENE PER PATCH TEST	%, veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1	TRANS-ANETOLO <i>trans-Anethole</i> CAS 4180-23-8	5%, vas	NO

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

6. SERIE INTEGRATIVA PALPEBRE

	APTENE PER <i>PATCH TEST</i>	%, veicolo	Autorizzazione <i>ope legis/AIC</i>
1	BENZALCONIO CLORURO <i>Benzalkonium chloride</i> CAS 63449-41-2	0.1%, vas	NO
2	CLOREXIDINA DIGLUCONATO <i>Chlorhexidine digluconate</i> CAS 18472-51-0	0.5%, vas	NO
3	IMIDAZOLIDINILUREA <i>Imidazolidinyl urea</i> CAS 39236-46-9	2%, vas	SI
4	SESQUITERPENE LATTONE MIX [<i>alantolactone</i> 0.033% CAS 546-43-0; <i>costunolide</i> 0.033% CAS 553-21-9; <i>dehydrocostuslactone</i> 0.033% CAS 477-43-0]	0.1%, acq	SI
5	TIMEROSAL <i>Thimerosal</i> CAS 54-64-8	0.1%, vas	SI

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

Apteni aggiuntivi alla Serie Integrativa Palpebre da testare su base clinico-anamnestica

	APTENE PER <i>PATCH TEST</i>	%, veicolo	Autorizzazione <i>ope legis/AIC</i>
1	GOMMA LACCA <i>Shellac</i> CAS 9000-59-3	20%, vas	NO
2	ORO (I) SODIO TIOSOLFATO IDRATO <i>Gold sodium thiosulfate hydrate</i> CAS 10210-36-3; 10233-88-2	0.25%, vas	SI
3	TRIETANOLAMINA (TEA) <i>Triethanolamine</i> CAS 102-71-6	2.5%, vas	SI

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

7. SERIE INTEGRATIVA (MET)ACRILATI

	APTENE PER PATCH TEST	%, veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1	BISFENOLO A DIGLICIDILMETACRILATO (BIS-GMA) <i>Bisphenol A-diglycidylmethacrylate</i> CAS 1565-94-2	2%, vas	NO
2	ETILE ACRILATO (EA) <i>Ethyl acrylate</i> CAS 140-88-5	0.1%, vas	NO
3	ETILE CIANOACRILATO (ECA) <i>Ethyl cyanoacrylate</i> CAS 7085-85-0	10%, vas	NO
4	BUTILACRILATO (BA) <i>Butylacrylate</i> CAS 141-32-2	0.1%, acq	SI

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

Apteni addizionali alla Serie Integrativa (Met)Acrilati da testare su base clinico-anamnestica

	APTENE PER PATCH TEST	%, veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1	ETILENGLICOLE DIMETACRILATO (EGDMA) <i>Ethylene glycol dimethacrylate</i> CAS 97-90-5	2%, vas	SI
2	IDROSSIPROPIL METACRILATO (HPMA) <i>Hydroxypropyl methacrylate</i> CAS 27813-02-1	2%, vas	NO
3	ISOBORNIL ACRILATO (IBOA) <i>Isobornyl acrylate</i> CAS 5888-33-5	0.1%, vas	NO
4	METIL METACRILATO (MMA) <i>Methyl methacrylate</i> CAS 80-62-6	2%, vas	SI
5	N,N-DIMETILAMINO ETIL METACRILATO (DMAEMA) <i>N,N-dimethylaminoethyl methacrylate</i> CAS 2867-47-2	0.2%, vas	NO
6	TETRAETILENGLICOLE DIMETACRILATO (TeEGDMA) <i>Tetraethylene glycol dimethacrylate</i> CAS 109-17-1	2%, vas	NO
7	TRIEETILENGLICOLE DIMETACRILATO (TEGDMA) <i>Triethylene glycol dimethacrylate</i> CAS 109-16-0	2% vas	SI
8	URETANO DIMETACRILATO (UDMA) <i>Urethane dimethacrylate</i> CAS 72869-86-4	2% vas	NO

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

Appendice 3

Lista Apteni per la diagnosi di DAC da Medicinali ad Uso Topico

Regolamentazione
e uso clinico
degli apteni per
patch test rev. 1

LISTA APTENI PER LA DIAGNOSI DI DAC DA MEDICINALI AD USO TOPICO

APTENE PER PATCH TEST		% , veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
PATOLOGIE PER AREE A RISCHIO PIÙ FREQUENTI			
ULCERE E DERMATITI DA STASI			
1	BENZALCONIO CLORURO <i>Benzalkonium chloride</i> CAS 63449-41-2	0.1%, acq	SI 0.1%, vas
2	CLORAMFENICOLO <i>Chloramphenicol</i> CAS 56-75-7	5%, vas	SI
3	CLOREXIDINA DIGLUCONATO <i>Chlorhexidine digluconate</i> CAS 18472-51-0	0.5%, acq	SI
4	DEXPANTENOLO <i>Dexpanthenol</i> CAS 81-13-0	5%, vas	NO
5	FRAMICETINA SOLFATO; NEOMICINA B SOLFATO <i>Framycetin sulphate;</i> <i>Neomycin B sulphate</i> CAS 4146-30-9 (28002-70-2)	10%, vas	SI
6	GENTAMICINA SOLFATO <i>Gentamicin sulphate</i> CAS 1405-41-0	20%, vas	SI
7	SODIO FUSIDATO <i>Fusidic acid sodium salt</i> CAS 751-94-0	2%, vas	NO
DERMATITI PERIORBITALI			
1	ATROPINA SOLFATO <i>Atropine sulfate</i> CAS 5908-99-6	1%, acq	NO
2	BACITRACINA <i>Bacitracin</i> CAS 1405-87-4	20%, vas	SI
3	CANAMICINA SOLFATO <i>Kanamycin sulfate</i> CAS 5965-95-7	10%, vas	SI
4	CLORAMFENICOLO <i>Chloramphenicol</i> CAS 56-75-7	5%, vas	SI

5	DICLOFENAC <i>Diclofenac</i> CAS 15307-79-6	5%, vas	NO
6	FENILEFRINA CLORIDRATO <i>Phenylephrine hydrochloride</i> CAS 61-76-7	10%, acq	NO
7	FENIL MERCURIO ACETATO <i>Phenylmercuric acetate</i> CAS 62-38-4	0.05%, vas	SI
8	GENTAMICINA SOLFATO <i>Gentamicin sulphate</i> CAS 1405-41-0	20%, vas	SI
9	TOBRAMICINA <i>Tobramycin</i> CAS 32986-56-4	20%, vas	NO
DERMATITI ANOGENITALI			
1	BENZOCAINA <i>Benzocaine</i> CAS 94-09-7	5%, vas	SI
2	BUFEXAMAC <i>Bufexamac</i> CAS 2438-72-4	5%, vas	NO
3	CLOREXIDINA DIGLUCONATO <i>Chlorhexidine digluconate</i> CAS 18472-51-0	0.5%, acq	SI
4	LIDOCAINA CLORIDRATO <i>Lidocaine hydrochloride</i> CAS 6108-05-0	15%, vas	SI
5	TETRACAINA CLORIDRATO <i>Tetracaine hydrochloride</i> CAS 136-47-0	1%, vas	SI
6	TRIAMCINOLONE ACETONIDE <i>Triamcinolone acetonide</i> CAS 76-25-5	0.1%, vas	NO
CATEGORIE FARMACOTERAPEUTICHE			
CORTICOSTEROIDI			
1	CLOBETASOLO 17-PROPIONATO <i>Clobetasol-17-propionate</i> CAS 25122-46-7	1%, vas	NO

Lista Apteni per la diagnosi di DAC da Medicinali ad Uso Topico

2	DESOSSIMETASONE <i>Desoximetasone</i> CAS 382-67-2	1%, vas	NO
3	IDROCORTISONE 17-BUTIRRATO <i>Hydrocortisone 17-butyrate</i> CAS 13609-67-1	0.1%, vas	NO
4	PREDNISOLONE <i>Prednisolone</i> CAS 50-24-8	1%, vas	NO
5	TRIAMCINOLONE ACETONIDE <i>Triamcinolone acetonide</i> CAS 76-25-5	0.1%, vas	NO
ANESTETICI LOCALI			
1	BENZOCAINA <i>Benzocaine</i> CAS 94-09-7	5%, vas	SI
2	CINCOCAINA CLORIDRATO DIBUCAINA CLORIDRATO <i>Cinchocaine (dibucaine) hydrochloride;</i> CAS 61-12-1	5%, vas	SI
3	LIDOCAINA CLORIDRATO <i>Lidocaine hydrochloride</i> CAS 6108-05-0	15%, vas	SI
4	PRILOCAINA CLORIDRATO <i>Prilocaine hydrochloride</i> CAS 1786-81-8	5%, vas	NO
5	TETRACAINA CLORIDRATO <i>Tetracaine hydrochloride</i> CAS 136-47-0	1%, vas	SI
ANTIBIOTICI/ANTIMICROBICI			
1	CLORAMFENICOLO <i>Chloramphenicol</i> CAS 56-75-7	5%, vas	SI
2	BACITRACINA <i>Bacitracin</i> CAS 1405-87-4	20%, vas	SI
3	GENTAMICINA SOLFATO <i>Gentamicin sulphate</i> CAS 1405-41-0	20%, vas	SI

4	FRAMICETINA SOLFATO; NEOMICINA B SOLFATO <i>Framycetin sulphate;</i> <i>Neomycin B sulphate</i> CAS 4146-30-9 (28002-70-2)	10%, vas	SI
5	SODIO FUSIDATO <i>Fusidic acid sodium salt</i> CAS 751-94-0	2%, vas	NO
DISINFETTANTI/ANTISETTICI			
1	BENZALCONIO CLORURO <i>Benzalkonium chloride</i> CAS 63449-41-2	0.1%, acq	SI 0.1%, vas
2	CLOREXIDINA DIGLUCONATO <i>Chlorhexidine digluconate</i> CAS 18472-51-0	0.5%, acq	SI
3	POLIVINILPIRROLIDONE JODIO <i>Povidone iodine</i> CAS 25655-41-8	10%, acq	NO
ALTRI			
1	BENZOILE PEROSSIDO <i>Benzoyl peroxide</i> CAS 94-36-0	1%, vas	SI
2	BUFEXAMAC <i>Bufexamac</i> CAS 2438-72-4	5%, vas	NO
3	CLIOCHINOLO VIOFORMIO <i>Clioquinol, Vioform</i> CAS 130-26-7	5%, vas	SI
4	CLOREXIDINA DIGLUCONATO <i>Chlorhexidine digluconate</i> CAS 18472-51-0	0.5%, acq	SI
5	DEXPANTENOLO <i>Dexpanthenol</i> CAS 81-13-0	5%, vas	NO
6	ERITROMICINA <i>Erythromycin</i> CAS 114-07-8	2%, vas, 10%, vas	NO
7	FENIL MERCURIO ACETATO <i>Phenylmercuric acetate</i> CAS 62-38-4	0.05%, vas	SI

Lista Apteni per la diagnosi di DAC da Medicinali ad Uso Topico

8	MICONAZOLO <i>Miconazole</i> CAS 22916-47	1%, eth	NO
9	TIOCONAZOLO <i>Tioconazole</i> CAS 65899-73-2	1%, vas	NO
ECCIPIENTI			
1	ACIDO BENZOICO <i>Benzoic acid</i> CAS 65-85-0	5%, vas	NO
2	ALCOL CETILSTEARILICO <i>Cetyl stearyl alcohol</i> CAS 67762-27-0	20%, vas	SI
3	ALCOL STEARILICO <i>Stearyl alcohol</i> CAS 112-92-5	30%, vas	NO
4	BENZALCONIO CLORURO <i>Benzalkonium chloride</i> CAS 63449-41-2	0.1%, acq	SI 0.1%, vas
5	ETILENDIAMINA DICLORIDRATO <i>Ethylenediamine dihydrochloride</i> CAS 333-18-6	1%, vas	SI
6	FENOSSETANOLO <i>2-Phenoxyethanol</i> CAS 122-99-6	1%, vas	NO
7	PROPILEN GLICOLE <i>Propylene glycol</i> CAS 57-55-6	5%, vas	SI
ECCIPIENTI – APTENI ADDIZIONALI			
1	ACIDO SORBICO <i>Sorbic acid</i> CAS 110-44-1	2%, vas	SI
2	ALCOL BENZILICO <i>Benzyl alcohol</i> CAS 100-51-6	1%, vas	NO
3	AMERCHOL L-101 <i>Amerchol L101 (Lanolin)</i> CAS 8029-05-8	50%, vas	SI
4	BUTIL IDROSSIANISOLO (BHA); 2-tert-BUTIL-4-METOSSIFENOLO <i>Butylhydroxyanisole;</i> <i>tert-Butyl-4-methoxyphenol</i> CAS 121-00-6; 25013-16-5	2%, vas	SI

5	CATRAME DI LEGNO MIX <i>Wood tar mix</i> [<i>birch tar CAS 8001-88-5;</i> <i>juniper wood oil CAS 84603-69-0;</i> <i>creosote, beechwood CAS 8021-39-4;</i> <i>canadian balsam CAS 8007-47-4</i>]	12%, vas	SI
6	CLOROACETAMIDE <i>Chloroacetamide</i> CAS 79-07-2	0.2%, vas	SI
7	CLOROCRESOLO <i>4-Chloro-3-cresol</i> CAS 59-50-7	1%, vas	SI
8	DIAZOLIDINILUREA <i>Diazolidinyl urea</i> CAS 78491-02-8	2%, vas	NO
9	IMIDAZOLIDINILUREA <i>Imidazolidinyl urea</i> CAS 39236-46-9	2%, vas	SI
10	IODOPROPINIL BUTILCARBAMATO <i>Iodopropynyl butylcarbamate</i> CAS 55406-53-6	0.2%, vas	NO
11	ISOPROPIL MIRISTATO <i>Isopropyl myristate</i> CAS 110-27-0	10%, vas	NO
12	POE SORBITAN MONOLEATO <i>Polysorbate 80; Tween 80</i> CAS 9005-65-6	10%, vas	SI
13	POLIETILEN GLICOLE <i>Polyethylene glycol 400</i> CAS 25322-68-3	Puro	NO
14	SORBITAN MONOLEATO <i>Sorbitan monooleate</i> CAS 1338-43-8	5%, vas	NO

Bibliografia

Regolamentazione
e uso clinico
degli apteni per
patch test rev. 1

Bibliografia

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, 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.
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, Milanese 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, Uter W. Patch test results in children and adolescents across Europe. Analysis of the ESSCA Network 2002-2010. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Aug;26(5):446-55. doi: 10.1111/pai.12397. Epub 2015 Jun 5. PMID: 25939691
21. Weston WL, Weston JA, Kinoshita J, Kloepper 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 Paediatr* 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. 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.

36. de Groot AC. Patch testing, 5th edition. Test concentrations and vehicles for 5200 chemicals. acdegroot publishing, 2022. ISBN 978-9-081-32336-9.
37. Quaade AS, Simonsen AB. The bitter side of nail art: A teenage girl's encounter with (meth)acrylate-induced allergic contact dermatitis from nail glue. *Contact Dermatitis*. 2023 Oct;89(4):299-301. doi: 10.1111/cod.14382. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37452445.
38. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Marietti R, Stingeni L. Use of self-applied sculptured gel nails may increase the risk of allergy to (meth)acrylates in children and adolescents. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Nov;35(11):e765-e767. doi: 10.1111/jdv.17429. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34062011.
39. Dahlin J, Berne B, Dunér K, Hosseiny S, Matura M, Nyman G, Tammela M, Isaksson M. Several cases of undesirable effects caused by methacrylate ultraviolet-curing nail polish for non-professional use. *Contact Dermatitis*. 2016 Sep;75(3):151-6. doi: 10.1111/cod.12608. Epub 2016 May 27. PMID: 27230069.
40. Muttardi K, White IR, Banerjee P. The burden of allergic contact dermatitis caused by acrylates. *Contact Dermatitis*. 2016 Sep;75(3):180-4. doi: 10.1111/cod.12578. PMID: 27480513.
41. Spencer A, Gazzani P, Thompson DA. Acrylate and methacrylate contact allergy and allergic contact disease: a 13-year review. *Contact Dermatitis*. 2016 Sep;75(3):157-64. doi: 10.1111/cod.12647. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27402324.
42. Romita P, Foti C, Barlusconi C, Hansel K, Tramontana M, Stingeni L. Contact allergy to (meth)acrylates in gel nail polish in a child: An emerging risk for children. *Contact Dermatitis*. 2020 Jul;83(1):39-40. doi: 10.1111/cod.13503. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32100300.Hu
43. Karaman GE, Ünal İ, Beler M, Üstündağ FD, Cansız D, Üstündağ ÜV, Emekli-Alturfan E, Akyüz S. Toothpastes for children and their detergent contents affect molecular mechanisms of odontogenesis in zebrafish embryos. *Drug Chem Toxicol*. 2024 Jan;47(1):15-25. doi: 10.1080/01480545.2022.2150208. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36444776
44. Mactaggart E, Orchard D, Mui Tam M. Baby wipes and nappy rash - what is the relationship? A review. *Australas J Dermatol*. 2021 Nov;62(4):470-477. doi: 10.1111/ajd.13715. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34523734 Review.
45. Warshaw EM, Ruggiero JL, DeKoven JG, Maibach HI, Atwater AR, Taylor JS, Zug KA, Reeder MJ, Silverberg JI, Sasseville D, Fowler JF Jr, Fransway AF, Pratt MD, Belsito DV, DeLeo VA. Contact Dermatitis Associated With Hair Care Products: A Retrospective Analysis of the North American Contact Dermatitis Group Data, 2001-2016. *Dermatitis*. 2022 Jan-Feb 01;33(1):91-102. doi: 10.1097/DER.0000000000000760. PMID: 34149001
46. Collis RW, Sheinbein DM. Cocamidopropyl betaine is commonly found in hypoallergenic personal care products for children. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May;82(5):1245-1247. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.036. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31874208 No abstract available.

47. Collis RW, Morris GM, Sheinbein DM, Coughlin CC. Expanded Series and Personalized Patch Tests for Children: A Retrospective Cohort Study. *Dermatitis*. 2020 Mar/Apr;31(2):144-146. doi: 10.1097/DER.0000000000000506. PMID: 31441780
48. Dumycz K, Kunkiel K, Feleszko W. Cosmetics for neonates and infants: haptens in products' composition. *Clin Transl Allergy*. 2019 Mar 8;9:15. doi: 10.1186/s13601-019-0257-8. eCollection 2019. PMID: 30899450 Free PMC article.
49. Boonstra M, Rustemeyer T, Middelkamp-Hup MA. Both children and adult patients with difficult-to-treat atopic dermatitis have high prevalences of concomitant allergic contact dermatitis and are frequently polysensitized. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Sep;32(9):1554-1561. doi: 10.1111/jdv.14973. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29578626 Free PMC article.
50. Jacob SE, McGowan M, Silverberg NB, Pelletier JL, Fonacier L, Mousdicas N, Powell D, Scheman A, Goldenberg A. Pediatric Contact Dermatitis Registry Data on Contact Allergy in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2017 Aug 1;153(8):765-770. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.6136. PMID: 28241280 Free PMC article.
51. Lubbes S, Rustemeyer T, Sillevius Smitt JH, Schuttelaar ML, Middelkamp-Hup MA. Contact sensitization in Dutch children and adolescents with and without atopic dermatitis - a retrospective analysis. *Contact Dermatitis*. 2017 Mar;76(3):151-159. doi: 10.1111/cod.12711. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27861990
52. Johnson H, Aquino MR, Snyder A, Collis RW, Franca K, Goldenberg A, Sui JY, Eichenfield DZ, Kozy BJ, Chen JK, Shope C, Goldminz AM, Yu J. Prevalence of allergic contact dermatitis in children with and without atopic dermatitis: A multicenter retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Nov;89(5):1007-1014. doi: 10.1016/j.jaad.2023.06.048. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37768237
53. 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.
54. Silverberg JI, Warshaw EM, Maibach HI, DeKoven JG, Taylor JS, Atwater AR, Sasseville D, Zug KA, Reeder MJ, Fowler JF Jr, Pratt MD, Fransway AF, Zirwas MJ, Belsito DV, Marks JG Jr, DeLeo VA. Hand eczema in children referred for patch testing: North American Contact Dermatitis Group Data, 2000-2016. *Br J Dermatol*. 2021 Jul;185(1):185-194. doi: 10.1111/bjd.19818. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33454963
55. Mainwaring W, Zhao J, Hunt R. Allergic contact dermatitis related to homemade slime: a case and review of the literature. *Dermatol Online J*. 2019 Apr 15;25(4):13030/qt7n06w0hg.
56. 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.
57. 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.
58. Tong PL, Chow ET. Isopropyl myristate contact allergy: could your moisturizer be the culprit? *Contact Dermatitis*. 2017 Sep;77(3):184-185.
 59. 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.
 60. Fiume MM, Heldreth B, Bergfeld WF, et al. Safety Assessment of Decyl Glucoside and Other Alkyl Glucosides as Used in Cosmetics. *Int J Toxicol*. 2013;32(5suppl):225-48S.
 61. Severin RK, Belsito DV. Patch Testing with Decyl and Lauryl Glucoside: How Well Does One Screen for Contact Allergic Reactions to the Other? *Dermatitis*. 2017;28(6):342-345.
 62. Piapan L, Mauro M, Martinuzzo C, Larese Filon F. Characteristics and incidence of contact dermatitis among hairdressers in north-eastern Italy. *Contact Dermatitis*. 2020;83(6):458-465.
 63. Uter W, Hallmann S, Gefeller O, Brans R, Symanzik C, Opiel E, Lang C, Kränke B, Treudler R, Geier J. Contact allergy to ingredients of hair cosmetics in female hairdressers and female consumers-An update based on IVDK data 2013-2020. *Contact Dermatitis*. 2023 Sep;89(3):161-170. doi: 10.1111/cod.14363. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37315639.
 64. Warshaw EM, Xiong M, Atwater AR, et al. Patch testing with glucosides: The North American Contact Dermatitis Group experience, 2009-2018. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(5):1033-1041.
 65. Soriano LF, Bertram CG, Chowdhury MMU, et al. Prevalence of allergic contact dermatitis to decyl and lauryl glucoside in the UK and Ireland. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):571-573.
 66. Bhojruyl B, Solman L, Kirk S, Orton D, Wilkinson M. Patch testing with alkyl glucosides: Concomitant reactions are common but not ubiquitous. *Contact Dermatitis*. 2019;80(5):286-290.
 67. Bruze M, Netterlid E, Siemund I. Aluminum – Allergen of the year 2022. *Dermatitis*. 2022 Jan-Feb;33(1):10-15. doi: 10.1097/DER.0000000000000836
 68. Nikpour S, Hedberg YS. Using chemical speciation modelling to discuss variations in patch test reactions to different aluminium and chromium salts. *Contact Dermatitis*. 2021 Oct;85(4):415-420.
 69. Bergfors E, Inerot A, Falk L, Nyström U, Trollfors B. Patch testing children with aluminium chloride hexahydrate in petrolatum: A review and a recommendation. *Contact Dermatitis*. 2019 Aug;81(2):81-88.
 70. Goiset A, Darrigade AS, Labrèze C, Boralevi F, Milpied B. Aluminium sensitization in a French paediatric patch test population. *Contact Dermatitis*. 2018 Dec;79(6):382-383.
 71. Siemund I, Zimerson E, Hindsén M, Bruze M. Establishing aluminium contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2012 Sep;67(3):162-70

72. Siemund I, Dahlin J, Hindsén M, Zimerson E, Antelmi A, Hamnerius N, Hauksson I, Isaksson M, Pontén A, Mowitz M, Svedman C, Bruze M. Contact Allergy to Two Aluminum Salts in Consecutively Patch-Tested Dermatitis Patients. *Dermatitis*. 2022 Jan-Feb 01;33(1):31-35.
73. Bruze M, Mowitz M, Netterlid E, Siemund I, Svedman C. Patch testing with aluminum chloride hexahydrate in petrolatum. *Contact Dermatitis*. 2020 Aug;83(2):176-177.
74. Novack DE, Yu J, Adler BL. Aluminum: The 2022 American Contact Dermatitis Society Allergen of the Year. *Cutis*. 2022 Jul;110(1):21-24.
75. Rai T, Kumar Singh S. Scanty, short scalp hair along with keratotic papular lesions on the scalp of a 7-year-old boy. *Indian Dermatol Online J*. 2014 Jul;5(3):360. doi: 10.4103/2229-5178.137812.
76. Kanerva L, Rantanen T, Aalto-Korte K, Estlander T, Hannuksela M, Harvima RJ, Hasan T, Horsmanheimo M, Jolanki R, Kalimo K, Lahti A, Lammintausta K, Lauerma A, Niinimäki A, Turjanmaa K, Vuorela AM. A multicenter study of patch test reactions with dental screening series. *Am J Contact Dermat* 2001 Jun;12(2):83-7. PMID: 11381343
77. DeKoven S, DeKoven J, Holness DL. (Meth)Acrylate Occupational Contact Dermatitis in Nail Salon Workers: A Case Series. *J Cutan Med Surg*. 2017 Jul/Aug;21(4):340-344. doi: 10.1177/1203475417701420. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28362114.
78. Kanerva L, Lauerma A, Estlander T, Alanko K, Henriks-Eckerman ML, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis caused by photobonded sculptured nails and a review of (meth) acrylates in nail cosmetics. *Am J Contact Dermat*. 1996 Jun;7(2):109-15. PMID: 8796752.
79. Warshaw EM, Belsito DV, Taylor JS, Sasseville D, DeKoven JG, Zirwas MJ, Fransway AF, Mathias CG, Zug KA, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Marks JG, Pratt MD, Storrs FJ, Maibach HI. North American Contact Dermatitis Group patch test results: 2009 to 2010. *Dermatitis*. 2013 Mar-Apr;24(2):50-9. doi: 10.1097/DER.0b013e3182819c51. PMID: 23474444.
80. Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, Jolanki R. Methacrylate and acrylate allergy in dental personnel. *Contact Dermatitis*. 2007 Nov;57(5):324-30.
81. Stingeni L, Tramontana M, Bianchi L, Foti C, Patruno C, Gallo R, Corazza M, Schena D, Milanesi N, Guarneri F, Bini V, Hansel K. Contact sensitivity to 2-hydroxyethyl methacrylate in consecutive patients: A 1-year multicentre SIDAPA study. *Contact Dermatitis*. 2019 Sep;81(3):216-218.
82. Larsen WG. Perfume dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Jan;12(1 Pt 1):1-9. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70001-1. PMID: 3884673.
83. Vilaplana J, Grimalt F, Romaguera C, Conellana F. Contact dermatitis from eugenol in mouthwash. *Contact Dermatitis*. 1991 Mar;24(3):223-4. doi: 10.1111/j.1600-0536.1991.tb01703.x. PMID: 1868706.
84. de Groot AC. Fragrances: Contact Allergy and Other Adverse Effects. *Dermatitis*. 2020 Jan/Feb;31(1):13-35. doi: 10.1097/DER.0000000000000463. PMID: 31433384.

85. Svedman C, Engfeldt M, Api AM, Politano VT, Belsito DV, Gruvberger B, Bruze M. Does the new standard for eugenol designed to protect against contact sensitization protect those sensitized from elicitation of the reaction? *Dermatitis*. 2012 Jan-Feb;23(1):32-8. doi: 10.1097/DER.0b013e31823d17b8. PMID: 22653067
86. Fujita Y, Shimizu T, Nishie W, Shimizu H. Contact dermatitis due to eugenol used to treat oral lichen planus. *Contact Dermatitis*. 2003 May;48(5):285. doi: 10.1034/j.1600-0536.2003.00095.x. PMID: 12868981
87. Buckley DA, Basketter DA, Smith Pease CK, Rycroft RJ, White IR, McFadden JP. Simultaneous sensitivity to fragrances. *Br J Dermatol*. 2006 May;154(5):885-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07170.x. PMID: 16634891
88. Marmgren V, Mowitz M, Zimerson E, Hindsén M, Bruze M. Contact allergy to fragrance mix I and its components in individuals with photocontact allergy to ketoprofen. *Contact Dermatitis*. 2021 Dec;85(6):660-670. doi: 10.1111/cod.13958. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34414573.
89. Zigante M, Špalj S. Cent Clinical predictors of metal allergic sensitization in orthodontic patients. *Eur J Public Health*. 2022 Sep;30(3):173-178. doi: 10.21101/cejph.a7122. PMID: 36239365
90. Zigante M, Rincic Mlinaric M, Kastelan M, Perkovic V, Trinajstic Zrinski M, Spalj S. Symptoms of titanium and nickel allergic sensitization in orthodontic treatment. *S.Prog Orthod*. 2020 Jul 1;21(1):17. doi: 10.1186/s40510-020-00318-4. PMID: 32607604
91. de Graaf NPJ, Feilzer AJ, Kleverlaan CJ, Bontkes H, Gibbs S, Rustemeyer T. A retrospective study on titanium sensitivity: Patch test materials and manifestations. *Contact Dermatitis*. 2018 Aug;79(2):85-90. doi: 10.1111/cod.13010. Epub 2018 May 24. PMID: 29797739
92. Fage SW, Muris J, Jakobsen SS, Thyssen JP. Titanium: a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity. *Contact Dermatitis*. 2016 Jun;74(6):323-45. doi: 10.1111/cod.12565. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27027398 Review.
93. van Amerongen CCA, de Groot A, Volkering RJ, Schuttelaar MLA. Cheilitis caused by contact allergy to toothpaste containing stannous (tin) - two cases. *Contact Dermatitis*. 2020 Aug; 83(2):126-129. doi: 10.1111/cod.13532. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32212164 Free PMC article. No abstract available.
94. How KN, Tang MM, Kaur R, Johar A. Med Contact sensitisation in adults: a 5-year retrospective review in hospital Kuala Lumpur. *J Malaysia*. 2017 Apr;72(2):113-118. PMID: 28473674 Free article.
95. de Fine Olivarius F, Balslev E, Menné T. Skin reactivity to tin chloride and metallic tin. *Contact Dermatitis*. 1993 Aug;29(2):110-1. doi: 10.1111/j.1600-0536.1993.tb03505.x. PMID: 8365176 No abstract available.

96. Viggiano T, Yiannias JA, Yang YW. A Retrospective Review of Late Delayed Positive Patch Testing Greater Than Day 8 at Mayo Clinic From 2001 to 2020. *Dermatitis*. 2022 Nov-Dec 01;33(6):411-416. doi: 10.1097/DER.0000000000000951. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36125789
97. Thomas B, Benedikt M, Alamri A, Kapp F, Bader R, Summer B, Thomas P, Oppel E. The role of antibiotic-loaded bone cement in complicated knee arthroplasty: relevance of gentamicin allergy and benefit from revision surgery - a case control follow-up study and algorithmic approach. *J Orthop Surg Res*. 2020 Aug 12;15(1):319. doi: 10.1186/s13018-020-01855-8. PMID: 32787962; PMCID: PMC7425164.
98. Wittmann D, Summer B, Thomas B, Halder A, Thomas P. Gentamicin allergy as an unexpected 'hidden' cause of complications in knee arthroplasty. *Contact Dermatitis*. 2018 Apr;78(4):293-294. doi: 10.1111/cod.12930. PMID: 29527729 No abstract available.
99. Erfurt-Berge C, Geier J, Mahler V. The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis - new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis*. 2017 Sep;77(3):151-158. doi: 10.1111/cod.12763. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28194803
100. Thomas B, Kulichova D, Wolf R, Summer B, Mahler V, Thomas P. High frequency of contact allergy to implant and bone cement components, in particular gentamicin, in cemented arthroplasty with complications: usefulness of late patch test reading. *Contact Dermatitis*. 2015 Dec;73(6):343-9. doi: 10.1111/cod.12465. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26329644
101. Tiwari SM, Gebauer K, Frydrych AM, Burrows S. Australas Dental patch testing in patients with undifferentiated oral lichen planus. *J Dermatol*. 2018 Aug;59(3):188-193. doi: 10.1111/ajd.12692. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28695565
102. Kim TW, Kim WI, Mun JH, Song M, Kim HS, Kim BS, Kim MB, Ko HC. Patch Testing with Dental Screening Series in Oral Disease. *Ann Dermatol*. 2015 Aug;27(4):389-93. doi: 10.5021/ad.2015.27.4.389. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26273153 Free PMC article.
103. Tam I, Yu J, Ko LN, Schalock PC. Clinical factors before or after device implantation in predicting metal hypersensitivity reactions: A retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2020 Nov;83(5):398-407. doi: 10.1111/cod.13637. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32533849
104. Paulsen E, Andersen F, Vestergaard L, Andersen KE. Screening for Gold Sensitization in Consecutive Eczema Patients: Prevalence, Relevance, and Sources of Exposure. *Dermatitis*. 2019 May/June;30(3):222-226. doi: 10.1097/DER.0000000000000477. PMID: 31045934
105. Tam I, Yu J, Ko LN, Schalock PC. Patch Testing With an Extended Metal Allergen Series at the Massachusetts General Hospital (2006-2017). *Dermatitis*. 2020 Nov/Dec;31(6):359-366. doi: 10.1097/DER.0000000000000609. PMID: 32520762
106. Morin CB, Sasseville D. Comparison of Different Metal Salts: Nickel Sulfate 2.5% Versus 5% and Palladium Chloride Versus Sodium Tetrachloropalladate. *Dermatitis*. 2021 May-June 01;32(3):e44-e45. doi: 10.1097/DER.0000000000000662.

107. Muris J, Kleverlaan CJ, Feilzer AJ, Rustemeyer T. Sodium tetrachloropalladate (Na₂[PdCl₄]) as an improved test salt for palladium allergy patch testing. *Contact Dermatitis*. 2008 Jan;58(1):42-6. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01259.x.
108. Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. *Contact Dermatitis*. 2009 Jun;60(6):339-43. doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01524.x. PMID: 19489970
109. Haddad SF, Helm MM, Meath B, Adams C, Packianathan N, Uhl R. Exploring the Incidence, Implications, and Relevance of Metal Allergy to Orthopaedic Surgeons. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2019 Apr 5;3(4):e023. doi: 10.5435/JAOSGlobal-D-19-00023. eCollection 2019 Apr.
110. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Götz M, Jarisch R. Copper allergy revisited. *J Am Acad Dermatol* 2001 Dec;45(6):863-70. doi: 10.1067/mjd.2001.117729.
111. Kręcisz B, Kieć-Świerczyńska M, Chomiczewska-Skóra D. Allergy to orthopedic metal implants - a prospective study. *Int J Occup Med Environ Health*. 2012 Sep;25(4):463-9. doi: 10.2478/S13382-012-0029-3. Epub 2012 Dec 3.
112. Uter W, Johansen JD, Macan J, Symanzik C, John SM. Diagnostics and Prevention of Occupational Allergy in Hairdressers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023 May;23(5):267-275
113. Yamasaki R, Dekio S, Jidoi J. Allergic contact dermatitis to ammonium thioglycolate. *Contact Dermatitis* 11.4 (1984): 255.
114. Matsunaga K, Hosokawa K, Suzuki M, Arima Y, Hayakawa R. Occupational allergic contact dermatitis in beauticians. *Contact Dermatitis* 1988, 18(2), 94-96.
115. Valks R, Conde-Salazar L, Malfeito J, Ledo S. Contact dermatitis in hairdressers, 10 years later: patch-test results in 300 hairdressers (1994 to 2003) and comparison with previous study. *Dermatitis* 2005, 16(1), 28-31.
116. Kieć-Swierczyńska M, Krecisz B, Chomiczewska D. Results of patch test in hairdressers examined in the institute of occupational medicine in Łódź. *Medycyna Pracy* 2009, 60(6), 459-467.
117. Silva EA, Bosco MRM, Mozer É. Study of the frequency of allergens in cosmetics components in patients with suspected allergic contact dermatitis. *Anais brasileiros de dermatologia* (2012), 87, 263-268.
118. Ito A, Nishioka K, Kanto H, Yagami A, Yamada S, Sugiura M, Matsunaga K. A multi-institutional joint study of contact dermatitis related to hair colouring and perming agents in Japan. *Contact Dermatitis* 2017, 77(1), 42-48.
119. Franić Z, Ljubojević Hadžavdić S, Babić Ž, Macan J. Incidence and prevalence of occupational contact dermatitis in hairdressing apprentices: A 3-year prospective cohort study. *Contact Dermatitis*. 2023 Sep;89(3):153-160. doi: 10.1111/cod.14355. Epub 2023 Jun 4. PMID: 37271726.
120. Sjøsted H, Rustemeyer T, Gonçalo M, Bruze M, Goossens A, Giménez-Arnau AM, Le Coz CJ, White IR, Diepgen TL, Andersen KE, Agner T, Maibach H, Menné T, Johansen

- JD. Contact allergy to common ingredients in hair dyes. *Contact Dermatitis*. 2013 Jul;69(1):32-9. doi: 10.1111/cod.12077. PMID: 23782356.
121. Palaniappan V, Karthikeyan K, Anusuya S. Dermatological adverse effects of hair dye use: A narrative review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023 Jul 27:1-17. doi: 10.25259/IJDVL_745_2022. Epub ahead of print. PMID: 37609728.
122. Palaniappan V, Murthy AB, Sadhasivamohan A, Karthikeyan K. Contact sensitizers in commercial hair dye products in the Indian market: A consumer exposure study. *Contact Dermatitis*. 2023 Aug;89(2):111-117. doi: 10.1111/cod.14352. Epub 2023 May 25. PMID: 37227133.
123. Goon AT, Gilmour NJ, Basketter DA, White IR, Rycroft RJ, McFadden JP. High frequency of simultaneous sensitivity to Disperse Orange 3 in patients with positive patch tests to para-phenylenediamine. *Contact Dermatitis*. 2003 May;48(5):248-50. doi: 10.1034/j.1600-0536.2003.00049.x. PMID: 12868964.
124. Seidenari S, Mantovani L, Manzini BM, Pignatti M. Cross-sensitizations between azo dyes and para-amino compound. A study of 236 azo-dye-sensitive subjects. *Contact Dermatitis*. 1997 Feb;36(2):91-6. doi: 10.1111/j.1600-0536.1997.tb00420.x. PMID: 9062744.
125. Isaksson M, Antelmi A, Dahlin J, Stenton J, Svedman C, Zimerson E, Glas B, Hagvall L, Lagrelius M, Löwnertz A, Malinauskiene L, Matura M, Bruze M. Exclusion of Disperse Orange 3 is possible from the textile dye mix present in the Swedish baseline patch test series. A study by the Swedish Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. 2023 Jan;88(1):54-59. doi: 10.1111/cod.14223. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36112512; PMCID: PMC10091765.
126. Park MY, Kim WJ, Kim HS, Kim BS, Kim MB, Ko HC. Results of Hairdressing Series Patch Test in Patients with Allergic Contact Dermatitis to Para-phenylenediamine; Are there any Safe Alternatives? *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017 Dec;25(4):307-309. PMID: 30064608.
127. Schwensen JF, Johansen JD, Veien NK, Funding AT, Avnstorp C, Osterballe M, Andersen KE, Paulsen E, Mortz CG, Sommerlund M, Danielsen A, Andersen BL, Thormann J, Kristensen O, Kristensen B, Vissing S, Nielsen NH, Thyssen JP, Søsted H. Occupational contact dermatitis in hairdressers: an analysis of patch test data from the Danish contact dermatitis group, 2002-2011. *Contact Dermatitis*. 2014 Apr;70(4):233-7. doi: 10.1111/cod.12176. PMID: 24372565.
128. Hillen U, Grabbe S, Uter W. Patch test results in patients with scalp dermatitis: analysis of data of the Information Network of Departments of Dermatology. *Contact Dermatitis*. 2007 Feb;56(2):87-93. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01000.x. PMID: 17244076.
129. Sharma VK, Bhatia R, Yadav CP. Clinical Profile and Allergens in Pigmented Cosmetic Dermatitis and Allergic Contact Dermatitis to Cosmetics in India. *Dermatitis*. 2018 Sep/Oct;29(5):264-269. doi: 10.1097/DER.0000000000000407. PMID: 30179977.
130. Gregoriou S, Mastrafsi S, Hatzidimitriou E, Tsimpidakis A, Nicolaidou E, Stratigos A, Katsarou A, Rigopoulos D. Occupational and non-occupational allergic contact

- dermatitis to hair dyes in Greece. A 10-year retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2020 Oct;83(4):277-285. doi: 10.1111/cod.13598. PMID: 32390182.
131. Fautz R, Fuchs A, van der Walle H, Henny V, Smits L. Hair dye-sensitized hairdressers: the cross-reaction pattern with new generation hair dyes *Contact Dermatitis* 2002 Jun;46(6):319-24. doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460601.x.
 132. Katsarou A, Koufou B, Takou K et al. Patch test results in hairdressers with contact dermatitis in Greece (1985–1994). *Contact Dermatitis* 1995; 33: 347–348.5.
 133. Frosch PJ, Burrows D, Camarasa JG et al. Allergic reactions to a hairdressers' series: results from 9 European centres. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 180–183.6.
 134. Guerra L, Tosti A, Bardazzi F et al. Contact dermatitis in hairdressers: the Italian experience. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 101–107.7.
 135. Uter W, Geier J, Schnuch A. Current pattern and trends in sensitization to hairdressers allergens in Germany. *Dermatol Beruf* 2000; 48: 55–59
 136. Lyons G, Roberts H, Palmer A, Matheson M, Nixon R. Hairdressers presenting to an occupational dermatology clinic in Melbourne, Australia. *Contact Dermatitis* 2013 May;68(5):300-6. doi: 10.1111/cod.12016. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23586498.
 137. Uter W, Gefeller O, John SM, Schnuch A, Geier J. Contact allergy to ingredients of hair cosmetics - a comparison of female hairdressers and clients based on IVDK 2007-2012 data. *Contact Dermatitis*. 2014 Jul;71(1):13-20. doi: 10.1111/cod.12196. Epub 2014 Mar 20. Erratum in: *Contact Dermatitis*. 2015 Jan;72(1):63. PMID: 24645637.
 138. Uter W, Lessmann H, Geier J, Schnuch A. Contact allergy to hairdressing allergens in female hairdressers and clients--current data from the IVDK, 2003-2006. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007 Nov;5(11):993-1001. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06511.x. PMID: 17976140.
 139. Uter W, Lessmann H, Geier J, Schnuch A. Contact allergy to ingredients of hair cosmetics in female hairdressers and clients--an 8-year analysis of IVDK data. *Contact Dermatitis* 2003 Nov;49(5):236-40. doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.0233.x. PMID: 14996045.
 140. Hasan T, Rantanen T, Alanko K, Harvima RJ, Jolanki R, Kalimo K, Lahti A, Lammintausta K, Lauerma AI, Laukkanen A, Luukkaala T, Riekkari R, Turjanmaa K, Varjonen E, Vuorela AM. Patch test reactions to cosmetic allergens in 1995-1997 and 2000-2002 in Finland--a multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2005 Jul;53(1):40-5. doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00630.x. PMID: 15982231.
 141. Tresukosol P, Swasdivanich C. Hand contact dermatitis in hairdressers: clinical and causative allergens, experience in Bangkok. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012 Dec;30(4):306-12. PMID: 23393911.
 142. Francalanci S, Giorgini S, Ricci L, Sertoli A. Patch testing by additional series of allergens: results of further experiences. *Am J Contact Dermat*. 2001 Dec;12(4):203-7. doi: 10.1053/ajcd.2001.29550. PMID: 11753893.

143. Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Final amended report of the safety assessment of toluene-2,5-diamine, toluene-2,5-diamine sulfate, and toluene-3,4-diamine as used in cosmetics. *Int J Toxicol.* 2010;29(3 Suppl):61S-83S.
144. Vogel TA, Heijnen RW, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Two decades of p-phenylenediamine and toluene-2,5-diamine patch testing – focus on co-sensitizations in the European baseline series and cross-reactions with chemically related substances. *Contact Dermatitis.* 2017;76(2):81-88.
145. Bonitsis NG, Tatsioni A, Bassioukas K, Ioannidis JPA. Allergens responsible for allergic contact dermatitis among children: a systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2011;64(5):245-257.
146. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Hildebrandt S, Uter W. Patch testing with p-toluene diamine preparations of different ages. *Contact Dermatitis* 2005; 53(2):75-9.
147. de Groot AC, Schmidt E. Essential Oils, Part V: Peppermint Oil, Lavender Oil, and Lemongrass Oil. *Dermatitis.* 2016 Nov/Dec;27(6):325-332.
148. de Groot AC, Schmidt E. Essential oils, Part III: chemical composition. *Dermatitis* 2016;27(3):161Y169.
149. Warshaw EM, Belsito DV, Taylor JS, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results: 2009 to 2010. *Dermatitis* 2013;24: 50Y59.
150. Warshaw EM, Maibach HI, Taylor JS, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results: 2011-2012. *Dermatitis* 2015;26:49Y59.
151. Frosch PJ, Johansen JD, Menne´ T, et al. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. *Contact Dermatitis* 2002;47:279Y287.
152. Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, et al. Contact dermatitis to fragrances. *Contact Dermatitis* 1987;16:93Y95.
153. Freeman S, Stephens R. Cheilitis: analysis of 75 cases referred to a contact dermatitis clinic. *Am J Contact Dermat* 1999;10:198Y200.
154. Dooms-Goossens A, Degreef H, Holvoet C, et al. Turpentine-induced hypersensitivity to peppermint oil. *Contact Dermatitis* 1977;3:304Y308.
155. de Groot AC, Schmidt E. Essential Oils: Contact Allergy and Chemical Composition. Boca Raton, FL: CRC Press. Taylor & Francis Group, 2016
156. de Groot AC. Contact allergy to cosmetics: causative ingredients. *Contact Dermatitis* 1987;17:26Y34. 22.
157. Travassos AR, Claes L, Boey L, et al. Non-fragrance allergens in specific cosmetic products. *Contact Dermatitis* 2011;65:276Y285.
158. Warshaw EM, Zug KA, Belsito DV, Fowler JF Jr, DeKoven JG, Sasseville D, Maibach HI, Mathias CGT, DeLeo VA, Taylor JS, Fransway AF, Marks JG Jr, Pratt MD, Zirwas MJ, Geier J, Uter W. Positive Patch-Test Reactions to Essential Oils in Consecutive Patients From North America and Central Europe. *Dermatitis.* 2017 Jul/Aug;28(4):246-252.

159. de Groot AC. Contact Allergy to (Ingredients of) Toothpastes. *Dermatitis*. 2017 Mar/Apr;28(2):95-114. doi: 10.1097/DER.0000000000000255. PMID: 28291073
160. Hausen BM. Contact allergy to balsam of Peru. II. Patch test results in 102 patients with selected balsam of Peru constituents. *Am J Contact Dermat*. 2001 Jun;12(2):93-102. PMID: 11381345.
161. Kojder PL, Erickson CL. Airborne Allergic Contact Dermatitis to Vanillin. *Dermatitis*. 2021 Mar-Apr 01;32(2):e32-e34. doi: 10.1097/DER.0000000000000677. PMID: 33273232
162. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A, Pfützner W, Treudler R, Bircher AJ, Brehler R, Buhl T, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Kurz J, Kreft B, Lange L, Merk HF, Mockenhaupt M, Mülleneisen N, Ott H, Ring J, Ruëff F, Sachs B, Sitter H, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Zuberbier T. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in cooperation with the German Dermatological Society (DDG), the Association of German Allergologists (ÄDA), the German Society for Pediatric Allergology (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, the Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), the Austrian Society of Dermatology and Venereology (ÖGDV), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), and the German Documentation Center for Severe Skin Reactions (dZh). *Allergol Select*. 2023 Aug 9;7:122-139. doi: 10.5414/ALX02422E. eCollection 2023. PMID: 37705676
163. Kefala K, Ponvert C. Allergic contact dermatitis to chlorhexidine-containing antiseptics and their excipients in children: A series of six cases. *Pediatr Dermatol*. 2023 Jan;40(1):151-153. doi: 10.1111/pde.15127. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36511886
164. Beaumont C, Darrigade AS, Barbaud A, Collet E, Raison-Peyron N, Bourrain JL, Assier H, Giordano-Labadie F, Bara-Passot C, Milpied B, Tétart F, Armingaud P, Castelain F, Benkalfate L, Boulard C, Delaunay J, Mathelier-Fusade P, Pecquet C, Pralong P, Vital-Durand D, Genillier Foin N, Lefèvre MA, Hacard F, Nosbaum A, Pasteur J, Valois A, Vigan M, Ferrier le Bouëdec MC; REVIDAL-GERDA Network. Multiple cases of sensitization to an antiseptic containing chlorhexidine digluconate/benzalkonium chloride/benzyl alcohol with different profiles of sensitization in adults and children. *Contact Dermatitis*. 2022 Jul;87(1):62-70. doi: 10.1111/cod.14085. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35213760.
165. Opstrup MS, Johansen JD, Zachariae C, Garvey LH. Contact allergy to chlorhexidine in a tertiary dermatology clinic in Denmark. *Contact Dermatitis*. 2016 Jan;74(1):29-36. doi: 10.1111/cod.12487. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26560642.
166. Opstrup MS, Johansen JD, Bossi R, Lundov MD, Garvey LH. Chlorhexidine in cosmetic products - a market survey. *Contact Dermatitis*. 2015 Jan;72(1):55
167. Silvestri DL, McEnery-Stonelake M. Chlorhexidine: uses and adverse reactions. *Dermatitis*. 2013 May-Jun;24(3):112-8. doi: 10.1097/DER.0b013e3182905561. PMID: 23665831 Review.
168. Liippo J, Kousa P, Lammintausta K. The relevance of chlorhexidine contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2011 Apr;64(4):229-34. doi: 10.1111/j.1600-0536.2010.01851.x. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21226717

169. Knudsen BB, Avnstorp C. Contact Dermatitis. 1991 Jan;24(1):45-9. doi: 10.1111/j.1600-0536.1991.tb01629.x. PMID: 2044369U9ohu9oh
170. Rosenberg A, Alatary SD, Peterson AF. Safety and efficacy of the antiseptic chlorhexidine gluconate. *Surg Gynecol Obstet.* 1976 Nov;143(5):789-92. PMID: 982260
171. Paulsen E. The sesquiterpene lactone mix: A review of past, present and future aspects. *Contact Dermatitis.* 2023;89(6):434-441.
172. Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, et al. European patch test results with audit allergens as candidates for inclusion in the European Baseline Series, 2019/20: Joint results of the ESSCAA and the EBSB working groups of the ESCD, and the GEIDACC. *Contact Dermatitis.* 2022;86(5):379-389.
173. Breuer K, Uter W, Geier J. Epidemiological data on airborne contact dermatitis – results of the IVDK. *Contact Dermatitis.* 2015;73(4):239-247.
174. Punchihewa N, Palmer A, Nixon R. Allergic contact dermatitis to Compositae: An Australian case series. *Contact Dermatitis.* 2022;87(4):356-362.
175. Bizjak M, Adamič K, Bajrovič N, Eržen R, Jošt M, Kopač P, Košnik M, Lalek N, Zidarn M, Dinevski D. Patch testing with the European baseline series and 10 added allergens: single-centre study of 748 patients. *Contact Dermatitis.* 2022 Nov;87(5):439-446. doi: 10.1111/cod.14178.
176. Angelini G, Bonamonte D, Foti C (eds). *Clinical contact dermatitis: a practical approach.* Springer, 2021. ISBN 978-3-030-49331-8.
177. Fiume MM, Heldreth B, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler D, Marks JG Jr, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA. Safety assessment of triethanolamine and triethanolaminecontaining ingredients as used in cosmetics. *Int J Toxicol.* 2013 May-Jun;32(3 Suppl):59S-83S. doi: 10.1177/1091581813488804.
178. Lessmann H, Uter W, Schnuch A, Geier J. Skin sensitizing properties of the ethanolamines mono-, di-, and triethanolamine. Data analysis of a multicentre surveillance network (IVDK) and review of the literature. *Contact Dermatitis.* 2009 May;60(5):243-55. doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01506.x.
179. Scheuer B. Contact allergy caused by triethanolamine. *Hautarzt.* 1983 Mar;34(3):126-9.
180. Hamilton TK, Zug KA. Triethanolamine allergy inadvertently discovered from a fluorescent marking pen. *Am J Contact Dermat.* 1996 Sep;7(3):164-5.
181. Chu CY, Sun CC. Allergic contact dermatitis from triethanolamine in a sunscreen. *Contact Dermatitis.* 2001 Jan;44(1):41-2. doi: 10.1034/j.1600-0536.2001.440107-8.x.
182. Milanese N, Berti S, Gola M. Allergic contact dermatitis to triethanolamine in a child. *Pediatr Dermatol.* 2015 May-Jun;32(3):e112-3. doi: 10.1111/pde.12537.
183. Dong C, Liu F, Liao Z, Lin L, Wang R, Du J, Huang W. Analysis of Adverse Reactions of Cosmetics in Chinese Han Population in Recent Five Years. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023 Sep 5;16:2419-2428. doi: 10.2147/CCID.S418591
184. de Groot AC. Limonene Hydroperoxides. *Dermatitis.* 2019;30(6):331-335.
185. Limonene Hydroperoxide | Allergic Contact Dermatitis Database. Accessed February 10, 2024. <https://www.contactdermatitisinstitute.com/limonene-hydroperoxide.php>

186. Warshaw EM, Voller LM, Maibach HI, et al. Eyelid dermatitis in patients referred for patch testing: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 1994-2016. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):953-964.
187. Dittmar D, Schuttelaar MLA. Contact sensitization to hydroperoxides of limonene and linalool: Results of consecutive patch testing and clinical relevance. *Contact Dermatitis*. 2019;80(2):101-109.
188. McDaniel LM, Couch SM. Allergic Eyelid Dermatitis as the Sole Manifestation of Gold Hypersensitivity. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2017;33(4):e80-e82.
189. Danesh M, Murase JE. Titanium dioxide induces eyelid dermatitis in patients allergic to gold. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):e21.
190. Steunebrink IM, de Groot AC, Rustemeyer T. Contact allergy to acrylate-containing nail cosmetics: A retrospective 8-year study. *Contact Dermatitis*. 2024 Mar;90(3):262-265. doi: 10.1111/cod.14475. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38093676
191. Aalto-Korte K, Suuronen K. Ten years of contact allergy from acrylic compounds in an occupational dermatology clinic. *Contact Dermatitis*. 2021 Apr; 84(4):240-246. doi: 10.1111/cod.13739. Epub 2020 Dec 1.
192. Bisphenol A dimethacrylate >98% | 3253-39-2. Accessed February 22, 2024. <http://www.sigmaaldrich.com/>
193. DeKoven JG, DeKoven BM, Warshaw EM, et al. Occupational contact dermatitis: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group Data, 2001 to 2016. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 86(4):782-790. doi:10.1016/j.jaad.2021.03.042
194. Hillen U, Jappe U, Frosch PJ, et al. Late reactions to the patch-test preparations para-phenylenediamine and epoxy resin: a prospective multicentre investigation of the German Contact Dermatitis Research Group. *Br J Dermatol*. 2006;154(4):665-670. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07159.x
195. Lee HN, Pokorny CD, Law S, Pratt M, Sasseville D, Storrs FJ. Cross-reactivity among epoxy acrylates and bisphenol F epoxy resins in patients with bisphenol A epoxy resin sensitivity. *Am J Contact Dermat*. 2002;13(3):108-115.
196. Chu CY, Pontén A, Sun CC, Jee SH. Concomitant contact allergy to the resins, reactive diluents and hardener of a bisphenol A/F-based epoxy resin in subway construction workers. *Contact Dermatitis*. 2006;54(3):131-139. doi:10.1111/j.0105-1873.2006.00806.x
197. Spencer A, Gazzani P, Thompson DA. Acrylate and methacrylate contact allergy and allergic contact disease: a 13-year review. *Contact Dermatitis*. 2016;75(3):157-164. doi:10.1111/cod.12647
198. Aminoroaya A, Neisiany RE, Khorasani SN, et al. A review of dental composites: Challenges, chemistry aspects, filler influences, and future insights. *Composites Part B: Engineering*. 2021;216:108852. doi:10.1016/j.compositesb.2021.108852
199. DeKoven JG, Warshaw EM, Zug KA, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015-2016. *Dermatitis*. 2018;29(6):297-309. doi:10.1097/DER.0000000000000417
200. Warshaw EM, Voller LM, Silverberg JI, et al. Contact Dermatitis Associated With Nail Care Products: Retrospective Analysis of North American Contact Dermatitis Group Data, 2001-2016. *Dermatitis*. 2020;31(3):191-201. doi:10.1097/DER.0000000000000583

201. Siegel PD, Fowler JF, Law BF, Warshaw EM, Taylor JS. Concentrations and stability of methyl methacrylate, glutaraldehyde, formaldehyde and nickel sulfate in commercial patch test allergen preparations. *Contact Dermatitis*. 2014;70(5):309-315. doi:10.1111/cod.12169
202. Kostic M, Pejic A, Igic M, Gligorijevic N. Adverse reactions to denture resin materials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(23):5298-5305. doi:10.26355/eurrev_201712_13909
203. Gawkrödger DJ. Investigation of reactions to dental materials. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):479-485. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06821.x
204. Le Q, Cahill J, Palmer-Le A, Nixon R. The rising trend in allergic contact dermatitis to acrylic nail products. *Australas J Dermatol*. 2015;56(3):221-223. doi:10.1111/ajd.12311
205. Lee S, Maor D, Palmer A, Nixon RL. Declining prevalence of allergic contact dermatitis caused by tosylamide/formaldehyde in nail polish. *Contact Dermatitis*. 2018;79(3):184-185. doi:10.1111/cod.13020
206. Rolls S, Chowdhury MM, Cooper S, et al. Recommendation to include hydroxyethyl (meth)acrylate in the British baseline patch test series. *British Journal of Dermatology*. 2019;181(4):811-817. doi:10.1111/bjd.17708
207. Salazar PE, Habib N, Pasha MA. 2-Octyl cyanoacrylate, a hidden allergen, a common cause of postsurgical allergic contact dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(6):529-532. doi:10.2500/aap.2022.43.220070
208. Suuronen K, Ylinen K, Heikkilä J, Mäkelä E, Vastapuu R, Aalto-Korte K, Pesonen M. Acrylates in artificial nails—Results of product analyses and glove penetration studies *Contact Dermatitis 2023* DOI: 10.1111/cod.14474
209. de Groot AC and Rustemeyer T. 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA): A clinical review of contact allergy and allergic contact dermatitis—Part 1. Introduction, epidemiology, case series and case reports. *Contact Dermatitis 2023*: 1-33. DOI: 10.1111/cod.14405
210. de Groot AC and Rustemeyer T. 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA): A clinical review of contact allergy and allergic contact dermatitis. Part 2. Cross- and co-sensitization, other skin reactions to HEMA, position of HEMA among (meth)acrylates, sensitivity as screening agent, presence of HEMA in commercial products and practical information on patch test procedures. *Contact Dermatitis 2023*: 1-16. DOI: 10.1111/cod.14430
211. Gardeen S and Hylwa S. A review of acrylates: Super glue, nail adhesives, and diabetic pump adhesives increasing sensitization risk in women and children *International Journal of women's dermatology 6* (2020), 263-267
212. Bruze M, Bjorkner B, Lepoittevin J-P. Occupational allergic contact dermatitis from ethyl cyanoacrylate. *Contact Dermatitis 1995*; 32: 156–9
213. Baek P and Adler BL. Allergic contact dermatitis to isobornyl acrylate in a home nail glue. *Contact Dermatitis 2024* doi:10.1111/cod.14541
214. DeKoven S, DeKoven J, Holness DL. (Meth)Acrylate Occupational Contact Dermatitis in Nail Salon Workers: A Case Series. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(4):340-344. doi:10.1177/1203475417701420
215. <https://www.chemanalyst.com/industry-report/india-butyl-acrylate-market-747>
216. Davis MDP, Bhate K, Rohlinger AL, Farmer SA, Richardson DM, Weaver AL. Delayed patch test reading after 5 days: the Mayo Clinic experience. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2):225-233. doi:10.1016/j.jaad.2008.04.022

217. Veverka KK, Hall MR, Yiannias JA, et al. Trends in Patch Testing With the Mayo Clinic Standard Series, 2011-2015. *Dermatitis*. 2018;29(6):310-315. doi:10.1097/DER.0000000000000411
218. Tam I, Schalock PC, González E, Yu J. Patch Testing Results From the Massachusetts General Hospital Contact Dermatitis Clinic, 2007-2016. *Dermatitis*. 2020;31(3):202-208. doi:10.1097/DER.0000000000000593
219. Sundquist BK, Yang B, Pasha MA. Experience in patch testing: A 6-year retrospective review from a single academic allergy practice. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(5):502-507. doi:10.1016/j.anaai.2019.02.028
220. Fransway AF, Zug KA, Belsito DV, Deleo VA, Fowler JF Jr, Maibach HI, Marks JG, Mathias CG, Pratt MD, Rietschel RL, Sasseville D, Storrs FJ, Taylor JS, Warshaw EM, Dekoven J, Zirwas M. North American Contact Dermatitis Group patch test results for 2007-2008. *Dermatitis* 2013 Jan-Feb;24(1):10-21. doi:10.1097/DER.0b013e318277ca50. PMID: 23340394.
221. Rastogi S, Patel KR, Singam V, Silverberg JI. Allergic contact dermatitis to personal care products and topical medications in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):1028-1033.e6. doi:10.1016/j.jaad.2018.07.017
222. Ming LJ, Epperson JD. Metal binding and structure-activity relationship of the metalloantibiotic peptide bacitracin. *J Inorg Biochem*. 2002;91(1):46-58. doi:10.1016/s0162-0134(02)00464-6
223. Vilaça S, Lobo I, Selores M. Simultaneous contact allergy to neomycin, bacitracin, polymyxin, and dexamethasone: An often unrecognized cause of allergic contact dermatitis in patients using topical antibiotics. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; 66(4):AB74. doi:10.1016/j.jaad.2011.11.316.
224. Thornton Spann C, Taylor SC, Weinberg JM. Topical antimicrobial agents in dermatology. *Disease-a-Month*. 2004;50(7):407-421. doi:10.1016/j.disamonth.2004.05.011
225. Trookman NS, Rizer RL, Weber T. Treatment of minor wounds from dermatologic procedures: A comparison of three topical wound care ointments using a laser wound model. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(3):S8-S15. doi:10.1016/j.jaad.2010.11.011
226. Isaac J, Scheinman PL. Benzalkonium Chloride: An Irritant and Sensitizer. *Dermatitis*. 2017;28(6):346- 352. doi:10.1097/DER.0000000000000316
227. Zhang AJ, Boyd AH, Schlarbaum JP, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis secondary to the use of a bandage impregnated with benzalkonium chloride. *Contact Dermatitis*. 2018;79(6):387-388. doi:10.1111/cod.13091
228. Oiso N, Fukai K, Ishii M. Irritant contact dermatitis from benzalkonium chloride in shampoo. *Contact Dermatitis*. 2005;52(1):54. doi:10.1111/j.0105-1873.2005.0483j.x
229. Tartari F, Vincenzi C, Di Altobrando A, Bruni F, Neri I. Allergic contact dermatitis to benzalkonium chloride with erythema multiforme-like reaction in a child. *Contact Dermatitis*. 2020;82(6):397-399. doi:10.1111/cod.13481
230. Dear K, Palmer A, Nixon R. Contact allergy and allergic contact dermatitis from benzalkonium chloride in a tertiary dermatology center in Melbourne, Australia. *Contact Dermatitis*. Published online March 3, 2021. doi:10.1111/cod.13826

231. Uter W, Lessmann H, Geier J, Schnuch A. Is the irritant benzalkonium chloride a contact allergen? A contribution to the ongoing debate from a clinical perspective. *Contact Dermatitis*. 2008;58(6):359-363. doi:10.1111/j.1600-0536.2008.01327.x
232. Wentworth AB, Yiannias JA, Davis MDP, Killian JM. Benzalkonium Chloride: A Known Irritant and Novel Allergen. *Dermatitis*. 2016;27(1):14-20. doi:10.1097/DER.0000000000000160
233. Sandre M, Skotnicki-Grant S. A Case of a Paediatric Patient With Allergic Contact Dermatitis to Benzoyl Peroxide. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(2):226-228. doi:10.1177/1203475417733462
234. Ockenfels HM, Uter W, Lessmann H, Schnuch A, Geier J. Patch testing with benzoyl peroxide: reaction profile and interpretation of positive patch test reactions. *Contact Dermatitis*. 2009;61(4):209-216. doi:10.1111/j.1600-0536.2009.01603.x
235. Felton SJ, Orton D, Williams JDL. Benzoyl peroxide in topical acne preparations: an underreported contact allergen? *Dermatitis*. 2013;24(3):146-147. doi:10.1097/DER.0b013e31828d02e2
236. Shwreb C, Lowenstein EJ. Delayed type hypersensitivity to benzoyl peroxide. *J Drugs Dermatol*. 2004;3(2):197-199.
237. Lindemayr H, Drobil M. Contact sensitization to benzoyl peroxide. *Contact Dermatitis*. 1981;7(3):137-140. doi:10.1111/j.1600-0536.1981.tb04585.x
238. Adelman M, Mohammad T, Kerr H. Allergic Contact Dermatitis Due to Benzoyl Peroxide From an Unlikely Source. *Dermatitis*. 2019;30(3):230-231. doi:10.1097/DER.0000000000000470
239. Sachs B, Erdmann S, Al Masaoudi T, Merk HF. Molecular features determining lymphocyte reactivity in allergic contact dermatitis to chloramphenicol and azidamphenicol. *Allergy* 2001, 56(1), 69-72.
240. Jappe U, Schnuch A, Uter W. Frequency of sensitization to antimicrobials in patients with atopic eczema compared with nonatopic individuals: analysis of multicentre surveillance data, 1995-1999. *Br J Dermatol* 2003;149(1):87-93
241. Green CM, Holden CR and Gawkrödger D. Contact Allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age-stratified study. *Contact Dermatitis* 2007; 56:229-231
242. Liippo J, Lammintausta K. Positive patch test reactions to gentamicin show sensitization to aminoglycosides from topical therapies, bone cements, and from systemic medication. *Contact Dermatitis* 2008 Nov;59(5):268-72. doi: 10.1111/j.1600-0536.2008.01419.x. PMID: 18976376.
243. Corazza M., Forconi R., Toni G., Scuderi V., Mantovani L. & Borghi A. Systemic allergic dermatitis due to gentamicin. *Contact Dermatitis* 2019, 81(5), 402-403.
244. Britton JER., Wilkinson SM. The British standard series of contact dermatitis allergens: validation in clinical practice and value for clinical governance. *British Journal of Dermatology* 2003: 148:259-264
245. Mi-Ran P, Do-Soo K, Jihyn K, Kangmo A. Anaphylaxis to topically applied Sodium Fusidate. *AAIR* 2013; 5:110-112.

246. Kothari M, Jain R, Khadse N, Rathod V, Mutha S. Allergic reactions to atropine eye drops for retardation of progressive myopia in children. *Indian Journal of Ophthalmology* 2018, 66(10), 1446-1450. doi:10.4103/ijo.IJO_165_18
247. Decraene T, Goossens A. Contact allergy to atropine and other mydriatic agents in eye drops. *Contact Dermatitis* 2001 Nov;45(5):309-10. doi: 10.1034/j.1600-0536.2001.450519.x.
248. de Misa RF, Suárez J, Feliciano L. Allergic periocular contact dermatitis due to atropine *Clin Exp Dermatol* 2003 Jan;28(1):97-8. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01156_5.x.
249. Silverberg JI, Hou A, Warshaw EM, Maibach HI, Belsito DV, DeKoven JG, ... & Marks JG (2022). Prevalence and trend of allergen sensitization in patients with a diagnosis of stasis dermatitis referred for patch testing, North American contact dermatitis group data, 2001–2016. *Arch Dermatol Res* 2022 Nov;314(9):857-867. doi: 10.1007/s00403-021-02295-y.
250. Romita P, Stingeni L, Hansel K, Ettorre G, Bosco A, Ambrogio F, Foti C. Allergic contact dermatitis caused by chloramphenicol with prurigo nodularis-like spreading *Contact Dermatitis* 2019 Apr;80(4):251-252. doi: 10.1111/cod.13187.
251. Gilissen L, De Decker L, Hulshagen T, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by topical ophthalmic medications: Keep an eye on it! *Contact Dermatitis* 2019 May;80(5):291-297. doi:10.1111/cod.13209
252. Jorge Magdaleno-Tapia. Allergic contact dermatitis to chlorhexidine in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*; 36(4):540-541. doi: 10.1111/pde.13808.
253. Toholka R, Nixon R. Allergic contact dermatitis to chlorhexidine. *Australas J Dermatol* 2013 Nov;54(4):303-6 doi: 10.1111/ajd.12087. Epub 2013 Jun 23
254. Kanclerz P, Myers WG. Chlorhexidine and other alternatives for povidone-iodine in ophthalmic surgery: review of comparative studies. *J Cataract Refract Surg* 2022 Mar 1;48(3):363-369 doi:10.1097/j.jcrs.0000000000000754. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000754
255. Miyazato H, Yamaguchi S, Taira K, Asato Y, Yamamoto Y, Hagiwara K, Uezato H. Allergic contact dermatitis due to diclofenac sodium in eye drops. *J Dermatol* 2011 Mar;38(3):276-9. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00934.x.
256. Beutner C, Forkel S, Kreipe K, Geier J, Buhl T. Contact allergy to topical diclofenac with systemic tolerance. *Contact Dermatitis* 2022 Jan;86(1):41-43 doi: 10.1111/cod.13961.
257. Moreno-Ancillo A, Munoz-Robles ML, Cabañas R, Barranco P, Lopez-Serrano MC. Allergic contact reactions due to phenylephrine hydrochloride in eyedrops. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997 Jun;78(6):569-72. doi: 10.1016/s1081-1206(10)63217-6. PMID: 9207720.
258. Raison-Peyron N, Du Thanh A, Demoly P, Guillot B. Long-lasting allergic contact blepharoconjunctivitis to phenylephrine eyedrops. *Allergy.* 2009 Apr;64(4):657-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01925.x. Epub 2009 Feb 25. PMID: 19254293.
259. Madsen JT, Andersen KE. Phenylephrine is a frequent cause of periorbital allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2015 Jul;73(1):64-5. doi: 10.1111/cod.12394. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25854916.

260. Borch JE, Elmquist JS, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Phenylephrine and acute periorbital dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005 Nov;53(5):298-9. doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.0654a.x. PMID: 16283909.
261. Rafael M, Pereira F, Faria MA. Allergic contact blepharoconjunctivitis caused by phenylephrine, associated with persistent patch test reaction. *Contact Dermatitis* 1998 Sep;39(3):143-4. doi:10.1111/j.1600-0536.1998.tb05874.x. PMID: 9771999.
262. Añíbarro B, Barranco P, Ojeda JA. Allergic contact blepharoconjunctivitis caused by phenylephrine eyedrops. *Contact Dermatitis* 1991 Nov;25(5):323-4. doi: 10.1111/j.1600-0536.1991.tb01882.x. PMID: 1809535.
263. Herbst RA, Uter W, Pirker C, Geier J, Frosch PJ. Allergic and non-allergic periorbital dermatitis: patch test results of the Information Network of the Departments of Dermatology during a 5-year period. *Contact Dermatitis*. 2004 Jul;51(1):13-9. doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.00334.x. PMID: 15291826
264. Landeck L, John SM, Geier J. Periorbital dermatitis in 4779 patients - patch test results during a 10-year period. *Contact Dermatitis*. 2014 Apr;70(4):205-12. doi: 10.1111/cod.12157. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24325408.
265. Landeck L, John SM, Geier J. Topical ophthalmic agents as allergens in periorbital dermatitis. *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb;98(2):259-62. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304197. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24276696
266. Temesvári E, Pónyai G, Németh I, Hidvégi B, Sas A, Kárpáti S. Periocular dermatitis: a report of 401 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Feb;23(2):124-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02949.x. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18761544.
267. Mughal AA, Kalavala M. Contact dermatitis to ophthalmic solutions. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Aug;37(6):593-7; quiz 597-8. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04398.x. PMID: 22816984.
268. Jappe U, Schnuch A, Uter W. Rosacea and contact allergy to cosmetics and topical medicaments-retrospective analysis of multicentre surveillance data 1995-2002. *Contact Dermatitis*. 2005 Feb;52(2):96-101. doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00514.x. PMID: 15725288.
269. Binenbaum G, Bruno CJ, Forbes BJ, Snyder M, Mollen TJ, Schmidt B, Peterside I. Periocular ulcerative dermatitis associated with gentamicin ointment prophylaxis in newborns. *J Pediatr*. 2010 Feb;156(2):320-1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.060. PMID: 20105641; PMCID: PMC2828447.
270. Novitskaya ES, Dean SJ, Craig JP, Alexandroff AB. Current dilemmas and controversies in allergic contact dermatitis to ophthalmic medications. *Clin Dermatol*. 2011 May-Jun;29(3):295-9. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.11.008. PMID: 21496737.
271. Ventura MT, Viola M, Gaeta F, Di Leo E, Buquicchio R, Romano A. Hypersensitivity reactions to ophthalmic products. *Curr Pharm Des*. 2006;12(26):3401-10. doi: 10.2174/138161206778194024. PMID: 17017934.
272. Cooper SM, Shaw S. Eyelid dermatitis: an evaluation of 232 patch test patients over 5 years. *Contact Dermatitis*. 2000 May;42(5):291-3. PMID: 10789855.

273. Ockenfels HM, Seemann U, Goos M. Contact allergy in patients with periorbital eczema: an analysis of allergens. Data recorded by the Information Network of the Departments of Dermatology. *Dermatology*. 1997;195(2):119-24. doi: 10.1159/000245712. PMID: 9310716.
274. de Pádua CA, Schnuch A, Nink K, Pfahlberg A, Uter W. Allergic contact dermatitis to topical drugs-epidemiological risk assessment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Aug;17(8):813-21. doi:10.1002/pds.1588. PMID: 18383004.
275. de Pádua CA, Uter W, Schnuch A. Contact allergy to topical drugs: prevalence in a clinical setting and estimation of frequency at the population level. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Apr;16(4):377-84. doi: 10.1002/pds.1268. PMID: 16981214.
276. Suresh R, Murase JE. The role of expanded series patch testing in identifying causality of residual facial dermatitis following initiation of dupilumab therapy. *JAAD Case Rep*. 2018 Oct 3;4(9):899-904. doi:10.1016/j.jidcr.2018.08.027. PMID: 30306123; PMCID: PMC6172478.Abstract
277. Kreft B, Wohlrab J. Contact allergies to topical antibiotic applications. *Allergol Select*. 2022 Feb 1;6:18-26. doi: 10.5414/ALX02253E. PMID: 35141463; PMCID: PMC8822519.
278. Gilissen L, Schollaert I, Huygens S, Goossens A. Iatrogenic allergic contact dermatitis in the (peri)anal and genital area. *Contact Dermatitis*. 2021 Jun;84(6):431-438. doi: 10.1111/cod.13764. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33350482
279. González-Pérez R, Sánchez-Martínez L, Piqueres Zubiaurre T, Urtaran Ibarzábal A, Soloeta Arechavala R. Patch testing in patients with perianal eczema. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Sep;105(7):694-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2013.12.009. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24626103.
280. Warshaw EM, Kimyon RS, Silverberg JI, Belsito DV, DeKoven JG, Maibach HI, Zug KA, Atwater AR, Mathias T, Sasseville D, Fowler JF Jr, Marks JG Jr, Reeder MJ, DeLeo VA, Pratt MD, Zirwas MJ, Taylor JS, Fransway AF. Evaluation of Patch Test Findings in Patients With Anogenital Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2020 Jan 1;156(1):85-91. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3844. PMID: 31774454; PMCID: PMC6902099
281. Gomes TF, Calado R, Matos AL, Gonçalo M. Contact allergy to antifungals: Results of a 12-year retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2022 Jun;86(6):539-543. doi: 10.1111/cod.14076. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35175644
282. Yale K, Awosika O, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Genital Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis*. 2018 May/Jun;29(3):112-119.
283. Hansel K, Sensini C, Caposciutti P, Marietti R, Tramontana M, Bianchi L, Stingeni L. Systemic allergic dermatitis during tetracaine hydrochloride patch testing. *Contact Dermatitis*. 2021 Nov;85(5):596-598.
284. Vandeweege S, Debaene B, Lapeere H, Verstraelen H. A systematic review of allergic and irritant contact dermatitis of the vulva: The most important allergens/irritants and the role of patch testing. *Contact Dermatitis*. 2022;88(4):249-262. doi:10.1111/cod.14258
285. Balato N, Cusano F, Lembo G, Ayala F. Ethylenediamine contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1984 Aug;11(2):112-4. doi: 10.1111/j.1600-0536.1984.tb00937.x. PMID: 6488766.

286. Bruynzeel DP, Andersen KE, Camarasa JG, Lachapelle JM, Menné T, White IR. The European standard series. European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG). *Contact Dermatitis*. 1995 Sep;33(3):145-8. doi: 10.1111/j.1600-0536.1995.tb00534.x. PMID: 8565452.
287. Marzulli FN, Maibach HI. Contact allergy: predictive testing in man. *Contact Dermatitis*. 1976 Feb;2(1):1-17. doi: 10.1111/j.1600-0536.1976.tb02972.x. PMID: 801606.
288. Enders F, Przybilla B, Fuchs T, Schulze-Dirks A, Frosch PJ. Ethylenediamine contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1991 Oct;25(4):266-7. doi: 10.1111/j.1600-0536.1991.tb01867.x. PMID: 1799993.
289. Doumit J, Pratt M. Comparative study of IQ-ultra and Finn Chambers test methodologies in detecting 10 common standard allergens that cause allergic contact dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2012 Jan-Feb;16(1):18-22. doi: 10.1177/120347541201600105. PMID: 22417991.
290. Warshaw EM, Nelsen DD, Sasseville D, Belsito DV, Maibach HI, Zug KA, Fowler JF Jr, Taylor JS, DeLeo VA, Marks JG Jr, Storrs FJ, Mathias CG, Pratt MD, Rietschel RL. Positivity ratio and reaction index: patch-test quality-control metrics applied to the north american contact dermatitis group database. *Dermatitis*. 2010 Mar-Apr;21(2):91-7. PMID: 20233547.
291. Magen E, Mishal J, Schlesinger M. Sensitizations to allergens of TRUE test in 864 consecutive eczema patients in Israel. *Contact Dermatitis*. 2006 Dec;55(6):370-1. doi: 10.1111/j.1600-0536.2006.00878.x. PMID: 17101019.
292. Terzian CG, Simon PA. Aminophylline hypersensitivity apparently due to ethylenediamine. *Ann Emerg Med*. 1992 Mar;21(3):312-4. doi: 10.1016/s0196-0644(05)80895-9. PMID: 1536494.
293. White MI, Douglas WS, Main RA. Contact dermatitis attributed to ethylenediamine. *Br Med J*. 1978 Feb 18;1(6110):415-6. doi: 10.1136/bmj.1.6110.415. PMID: 624038; PMCID: PMC1602956.
294. Brenan JA, Dennerstein GJ, Sfameni SF, Drinkwater P, Marin G, Scurry JP. Evaluation of patch testing in patients with chronic vulvar symptoms. *Australas J Dermatol*. 1996 Feb;37(1):40-3. doi: 10.1111/j.1440-0960.1996.tb00993.x. PMID: 8936070.
295. dal Monte A, de Benedictis E, Laffi G. Occupational dermatitis from ethylenediamine hydrochloride. *Contact Dermatitis*. 1987 Oct;17(4):254. doi: 10.1111/j.1600-0536.1987.tb02731.x. PMID: 2962829.
296. Zuidema J. Ethylenediamine, profile of a sensitizing excipient. *Pharm Weekbl Sci*. 1985 Aug 23;7(4):134-40. doi: 10.1007/BF02097249. PMID: 3900925.
297. Chieragato C, Vincenzi C, Guerra L, Farina P. Occupational allergic contact dermatitis due to ethylenediamine dihydrochloride and cresyl glycidyl ether in epoxy resin systems. *Contact Dermatitis*. 1994 Feb;30(2):120. doi: 10.1111/j.1600-0536.1994.tb00584.x. PMID: 8187496.
298. Matthieu L, Weyler J, Deckers I, van Sprundel M, van Andel A, Dockx P. Occupational contact sensitization to ethylenediamine in a wire-drawing factory. *Contact Dermatitis*. 1993 Jul;29(1):39. doi:10.1111/j.1600-0536.1993.tb04535.x. PMID: 8365152.

299. Isaksson M, Ljunggren B. Systemic contact dermatitis from ethylenediamine in an aminophylline preparation presenting as the baboon syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(1):69-70. doi:10.1080/00015550310002837. PMID: 12636035.
300. Corazza M, Mantovani L, Trimurti S, Virgili A. Occupational contact sensitization to ethylenediamine in a nurse. *Contact Dermatitis.* 1994 Nov;31(5):328-9. doi: 10.1111/j.1600-0536.1994.tb02035.x. PMID: 7867338.
301. Sasseville D, al-Khenaizan S. Occupational contact dermatitis from ethylenediamine in a wire-drawing lubricant. *Contact Dermatitis.* 1997 Apr;36(4):228-9. doi: 10.1111/j.1600-0536.1997.tb00278.x. PMID: 9165211.
302. Fryer AD, Kromidas L, La Cava S, Lalko JF, Lapczynski A, Liebler DC, Penning TM, Politano VT, Ritacco G, Salvito D, Schultz TW, Shen J, Sipes IG, Wall B, Wilcox DK. RIFM fragrance ingredient safety assessment, linalyl benzoate, CAS Registry Number 126-64-7 *Food and Chemical Toxicology* 97 (2016) S180eS191
303. Nair B. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final Report on the Safety Assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. *International Journal of Toxicology*, 20(Suppl. 3):23–50, 2001
304. Németh D, Pónyai G. Contact Allergy in the Elderly: A Study of 600 Patients. *Life* 2022, 12,1228. 305. Tracz ES, Sommerlund M, Bregnhøj A. Pustular allergic contact dermatitis caused by a sunscreen. *Contact Dermatitis.* 2020;83:328–329.
306. Dendooven E, Kerre S, Foubert K, et al. Allergic contact dermatitis from potassium sorbate and sorbic acid in topical pharmaceuticals and medical devices. *Contact Dermatitis.* 2021;85:171–177.
307. Geier J, Ballmer-Weber B, Buhl T, Rieker-Schwiebacher J, Mahler V, Dickel H, ... & Skudlik C. (2022). Is benzyl alcohol a significant contact sensitizer? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(6), 866-872.
308. Alavi A, Goldenberg A, Jacob S, Shelley A & Kirsner RS. Contact dermatitis: an important consideration in leg ulcers. *International journal of women's dermatology* 2021, 7(3), 298-303.
309. Brandão, F. M., & Goossens, A. Topical drugs. *Contact dermatitis* 2011, 729-762. DOI 10.1007/978-3-642-03827-3_38
310. Corazza and Borghi in *Clinical Contact Dermatitis: A Practical Approach* – Angelini G., Bonamonte D, Foti C Springer 2021 doi.org/10.1007/978-3-030-49332-5
311. Erdinest N, Nche E, London N, Solomon A. (2020). Ocular allergic contact dermatitis from topical drugs. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 20(5), 528-538.
312. Alves PB, Figueiredo AC, Codeço C, Regateiro FS, Gonçalo M. A closer look at allergic contact dermatitis caused by topical ophthalmic medications. *Contact Dermatitis* 2022, 87(4), 331-335.
313. Huang CX, Yiannias JA, Killian JM, Shen JF. Seven common allergen groups causing eyelid dermatitis: education and avoidance strategies. *Clinical Ophthalmology* 2021, 1477-1490.
314. Admani S, Maghfour J, Jacob SE. Localized systemic contact dermatitis: The vulva as a clue to identify allergen ingestion. *International Journal of Women's Dermatology* 2021, 7(5Part B), 843.

315. Goossens A & Medeiros S. Allergic contact dermatitis from topical medicaments. *Expert Review of Dermatology* 2008, 3(1), 37-42.
316. Choi C, Vafaei-Nodeh S, Phillips J & de Gannes G. Approach to allergic contact dermatitis caused by topical medicaments. *Canadian Family Physician* 2021, 67(6), 414-419.
317. Goossens RA. Allergic contact dermatitis from the vehicle components of topical pharmaceutical products. *Immunology and Allergy Clinics* 2014, 34(3), 663-670.
318. Caballero ML & Quirce S. Delayed hypersensitivity reactions caused by drug excipients: a literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020, 30(6), 400-408.
319. Nguyen HL & Yiannias JA. Contact dermatitis to medications and skin products. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2019, 56, 41-59.

