

# FARMA CI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

**Volume 18 - n. 3/2019**

---

**Settembre-Dicembre 2019**

Comitato Scientifico Editoriale

ALLEGRA C.	BELLIA V.	CONCIA E.	ESPOSITO S.	OLIVIERI D.	SIRTORI C.
ALTAMURA C.	BIANCHI PORRO G.	CRINÒ L.	FERRARA P.	PACE F.	TODESCO S.
AMBROSIONI E.	CACCIAPUOTI F.	DE GRANDIS D.	MALERBA M.	PUDDU P.	VAIRA D.
BASSETTI M.	CARRATÙ L.	DI BIAGIO A.	MANCINI M.	SCAGLIONE F.	VISCOLI C.

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2019 MEDIZIONI S.r.l.

Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma  
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131  
medizioni@medizioni.it - medizioni@htpec.it

Vol. 18 - n. 3/2019 - settembre-dicembre  
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002  
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl  
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di marzo 2020

# FARMA CI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 18 - n. 3 - settembre-dicembre 2019

## Indice

---

<b>Efficacia di uno spray nasale a base di N-acetilcisteina in soluzione salina ipertonica nel trattamento della rinosinusite cronica, con recidiva precoce dopo intervento di Functional Endoscopic Sinus Surgery</b>	<b>71</b>
<i>Livio Zanetti, Luisa Valetti, Lorenzo Bettoni, Stefano Agostini</i>	
<hr/>	
<b>Un nuovo approccio per il trattamento delle lesioni della cute e della mucosa</b>	<b>79</b>
<i>M. Mansi, E. Magni</i>	
<hr/>	
<b>Confronto tra esperti: il paziente cronico cardiovascolare con comorbidità. Quali accortezze adottare nella pratica clinica per migliorare l'aderenza e la continuità terapeutica</b>	<b>85</b>

---

## COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. CLAUDIO ALLEGRA Primario Divisione Angiologia, Ospedale S. Giovanni Addolorata, Roma	Prof. SILVANO ESPOSITO Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università degli Studi di Napoli
Prof. ALFREDO CARLO ALTAMURA Direttore Cattedra di Psichiatria, Università di Milano	Prof. PIETRO FERRARA Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università Cattolica del S. Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e Università Campus Bio-Medico, Roma
Prof. ETTORE AMBROSIONI Direttore Divisione e Cattedra di Medicina Interna, Policlinico S. Orsola, Bologna	Prof. FRANCO FRASCHINI Direttore Cattedra di Chemioterapia, Dipartimento di Tossicologia Medica, Università di Milano
Dott. MATTEO BASSETTI Direttore Clinica Malattie Infettive, A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine	Dott. MARIO MALERBA Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università, Brescia
Prof. VINCENZO BELLIA Titolare della Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Palermo	Prof. MARIO MANCINI Direttore Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università "Federico II", Napoli
Prof. GABRIELE BIANCHI PORRO Direttore Cattedra di Gastroenterologia, Polo Universitario "L. Sacco", Milano	Prof. DARIO OLIVIERI Direttore Istituto di Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Parma
Prof. FEDERICO CACCIAPUOTI Cattedra di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia, II Università, Napoli	Prof. FABIO PACE UOC di Gastroenterologia ed Endoscopica Digestiva ASST Bergamo Est - Seriate (BG)
Prof. LUIGI CARRATÙ Direttore I Cattedra Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università "Federico II", Napoli	Prof. PAOLO PUDDU Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
Prof. ERCOLE CONCIA Unità Operativa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Verona, Università degli Studi di Verona	Prof. FRANCESCO SCAGLIONE Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano
Prof. LUCIO CRINÒ Dipartimento Oncologia, Primario Unità Operativa di Oncologia, Ospedale Bellaria, Bologna	Prof. CESARE SIRTORI Direttore di Cattedra di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano
Prof. DOMENICO DE GRANDIS Primario Divisione Neurologica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo	Prof. SILVANO TODESCO Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
Prof. ANTONIO DI BIAGIO Clinica Malattie Infettive Ospedale San Martino, Genova	Prof. DINO VAIRA Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna
	Prof. CLAUDIO VISCOLI Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Università di Genova

# Efficacia di uno spray nasale a base di N-acetilcisteina in soluzione salina ipertonica nel trattamento della rinosinusite cronica, con recidiva precoce dopo intervento di Functional Endoscopic Sinus Surgery

Livio Zanetti<sup>1</sup>, Luisa Valetti<sup>1</sup>, Lorenzo Bettoni<sup>2</sup>, Stefano Agostini<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Medico Chirurgo, Specialista in Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Otorinolaringoiatria, ASST Garda, Brescia; <sup>2</sup>Medico Chirurgo, Specialista in Allergologia, Dipartimento di Otorinolaringoiatria, ASST Garda, Brescia; <sup>3</sup>Pharma Line, Milano

## Abstract

A retrospective clinical study was conducted to evaluate the efficacy of a nasal spray containing N-acetylcysteine (NAC) in hypertonic saline solution in improving symptoms in subjects with an early recurrence of chronic rhinosinusitis (CRS) after Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS). Twenty patients (14 males, 6 females, mean age 52.6 years) suffering from bilateral CRS who had already undergone FESS 1 to 4 times were evaluated. The clinical study consisted of two phases: the first lasted 6 months (from T0 to T1). Patients received only the standard drug therapy; the second phase lasted 3 months (T2 after one month of therapy, T3 after 3 months of nasal spray therapy) and was characterized by the combination of nasal spray with the standard therapy.

At the beginning of the study and at each follow up visit, patients completed a generic visual analog scale (VAS) and a specific VAS and underwent nasal endoscopy. From T0 to T1, i.e. following standard therapy alone, patients did not show any significant changes versus baseline in the scores reported on the generic ( $P = 0.145$ ) and specific VAS scales ( $P = 0.106$ ). From T1 to T2, i.e. after combining the nasal spray with the standard therapy for one month, a statistically significant improvement was observed on both the generic and specific VAS scales.

On average, generic VAS scores decreased by about 2.2 and 2.6 points after 1 (T2) and 3 months (T3) from the start of nasal spray therapy ( $P < 0.0001$ ). In addition, the mean values of the specific VAS showed a statistically significant decrease by about 2.9 and 3.4 points after 1 (T2) and 3 months (T3) from the start of nasal spray therapy ( $P < 0.0001$ ).

The endoscopic examination showed that mucus had disappeared or significantly improved after the first month of nasal spray therapy ( $P < 0.001$ ). During the observation period, no patient reported adverse effects that could be related to the nasal spray and no patient discontinued this treatment. The evidence gathered suggests that the combination of standard therapy and a nasal spray containing hypertonic saline solution and NAC in patients with CRS and an early recurrence after FESS, may be potentially beneficial.

## Riassunto

È stato condotto uno studio clinico retrospettivo per valutare l'efficacia di uno spray nasale contenente N-acetilcisteina (NAC) in soluzione salina ipertonica nel migliorare la sintomatologia di soggetti affetti da rinosinusite cronica (RSC), con recidiva precoce dopo intervento di Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS). Sono stati valutati 20 pazienti (14 maschi, 6 femmine, età media 52,6 anni) sofferenti di RSC bilaterale già precedentemente sottoposti a interventi di FESS da 1 a 4 volte. Lo studio clinico è stato suddiviso in due fasi: la prima, durata 6 mesi (da T0 a T1), è stata caratterizzata dall'assunzione, da parte dei pazienti, della sola terapia farmacologica standard; la seconda fase, durata 3 mesi (T2 dopo un mese di terapia, T3 dopo 3 mesi di terapia con lo spray nasale), è stata caratterizzata dall'associazione dell'applicazione dello spray nasale alla terapia standard. All'avvio della sperimentazione e ad ogni controllo, i pazienti hanno compilato una scala analogica visiva (VAS) generica e una VAS specifica e sono stati sottoposti ad endoscopia nasale. Da T0 a T1, quindi a seguito della sola terapia standard, i pazienti non hanno mostrato variazioni significative, rispetto alla condizione iniziale, nei punteggi riportati sulla scala VAS generica ( $P = 0,145$ ) e sulla scala VAS specifica ( $P = 0,106$ ). Da T1 a T2, quindi dopo aver associato per un mese la terapia con lo spray nasale alla terapia standard, si è manifestato un miglioramento statisticamente significativo sia sulla scala Vas generica sia sulla scala Vas specifica. Infatti, in media i valori della VAS generica sono diminuiti di circa 2,2 e 2,6 punti dopo 1 (T2) e 3 mesi (T3) dall'inizio della terapia con lo spray nasale ( $P < 0,0001$ ). Inoltre, i valori medi della VAS specifica sono diminuiti in modo statisticamente significativo di circa 2,9 e 3,4 punti dopo 1 (T2) e 3 mesi (T3) dall'inizio della terapia con lo spray nasale ( $P < 0,0001$ ). Mediante esame endoscopico, nei pazienti è stata rilevata la scomparsa o il miglioramento significativo del muco già dopo il primo mese di terapia con lo spray nasale ( $P < 0,001$ ). Nel periodo di osservazione, nessun paziente ha segnalato effetti avversi attribuibili all'applicazione dello spray nasale e nessun paziente ha interrotto la terapia con tale prodotto. Le evidenze raccolte consentono di suggerire, come potenzialmente utile, l'associazione alla terapia standard di uno spray nasale a base di soluzione salina ipertonica e NAC in pazienti affetti da RSC, che hanno presentato recidiva precoce dopo l'intervento di FESS.

## Introduzione

La rinosinusite cronica (RSC) è una malattia a eziologia infiammatoria della mucosa nasale e dei seni paranasali accompagnata da naso chiuso, rinorrea, vertigini, mal di testa e caratterizzata da sintomi che si alternano (1). La RSC è considerata una delle malattie croniche delle alte vie respiratorie più comuni nei Paesi sviluppati e ci sono evidenze che siano in crescita sia la prevalenza, sia l'incidenza di tale malattia. Le stime attestano che la sua prevalenza nel mondo varia con tassi compresi tra 1,0% e 12,1% (2). Essa condiziona negativamente la qualità di vita del paziente e la sua capacità lavorativa e grava sensibilmente sulla spesa sanitaria (3,4).

La RSC si presenta spesso in associazione alla poliposi nasale e all'asma bronchiale (5). La triade di Samter (TS) è una forma di RSC che associa tipicamente poliposi rinosinusale, asma e intolleranza all'aspirina e ai FANS. Grazie all'applicazione diffusa della chirurgia endoscopica dei seni paranasali (Functional Endoscopic Sinus Surgery - FESS), il tasso di successo dell'intervento effettuato sul paziente affetto da RSC è stato notevolmente incrementato (6). Tuttavia, i fattori di rischio che influenzano la prognosi clinica dei pazienti con RSC rimangono sfuggenti e ciò è testimoniato dall'alta incidenza di recidiva dopo il trattamento chirurgico (7).

L'integrità funzionale dei seni paranasali presuppone un continuo scambio aereo con le cavità nasali ed una normale clearance muco-ciliare, in grado di veicolare le secrezioni verso l'esterno. In caso di insufficiente trasporto muco-ciliare si determina ristagno delle secrezioni che favorisce l'impianto di germi patogeni e cronicizzazione del processo flogistico. Nell'insorgenza delle RSC si riconoscono tre diversi aspetti patogenetici: l'ostruzione degli osti di comunicazione, i difetti del trasporto muco-ciliare e le alterazioni quali-quantitative del muco. Le tre condizioni patogenetiche non agiscono isolatamente, ma si integrano in un circolo vizioso che progressivamente favorisce il processo rinosinusitico cronico (8).

Nel Reparto di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale di Mainerbio (BS) è attivo un ambulatorio combinato otorino-allergologico, presso il quale prestano servizio gli autori del presente studio clinico, in cui afferiscono i pazienti sottoposti a FESS per RSC con recidiva precoce della poliposi e dell'infezione rino-sinusale, nonostante la terapia standard post-operatoria.

Tali pazienti vengono studiati dal punto di vista allergologico, immunologico e pneumologico e viene impostata una terapia personalizzata, stabilita dopo una visita congiunta, effettuata dagli specialisti in allergologia e otorinolaringoiatria.

## Scopo dello studio

I pazienti affetti da RSC con poliposi nasale e TS risultano essere i candidati ideali al trattamento chirurgico FESS, volto a mantenere le fisiologiche strutture e il drenaggio muco-ciliare. Tuttavia, la chirurgia funzionale talvolta non è risolutiva, oltre ad essere caratterizzata da frequenti recidive. Entra quindi in gioco la terapia medica basata sull'uso di farmaci atti al controllo della flogosi e della sintomatologia e al trattamento dell'asma. In taluni casi viene intrapresa la terapia per la desensibilizzazione dall'acido acetilsalicilico, che può consentire il miglioramento della rinosinusite e dell'asma. In questi pazienti, all'endoscopia nasale, è molto frequente riscontrare muco nelle fosse nasali o in corrispondenza degli osti sinusali. Tale muco risulta essere ispessito e di consistenza vischiosa, tanto da poter alterare l'attività ciliare delle superfici mucose contrapposte e ciò porta alla persistenza di *noxae* patogene e all'accumulo di muco nei seni paranasali, che determinano uno stato edematoso delle mucose che sfocia nelle sinusiti. I pazienti lamentano un disturbo clinico caratterizzato dalla persistenza di muco con fastidioso scolo rino-faringeo. Allo scopo di rimuovere meccanicamente il muco in eccesso, i pazienti inclusi nello studio sono stati stimolati ad effettuare, durante la giornata, applicazioni dello spray nasale oggetto dello studio, costituito da una soluzione salina ipertonica contenente N-acetilcisteina (NAC).

L'obiettivo principale del presente studio clinico è quindi verificare l'ipotesi che l'associazione di uno spray nasale, a base di NAC in soluzione ipertonica, alla terapia standard possa rappresentare una strategia terapeutica che consenta il miglioramento della sintomatologia e della prognosi clinica e riduca il rischio di recidiva dopo la FESS. L'outcome primario del presente studio clinico è la valutazione dell'efficacia dell'applicazione di Viscoflu® Spray Nasale nei pazienti affetti da RSC e TS, per mezzo della ripetizione periodica dell'esame endoscopico nasale e della compilazione di scale visuali analogiche. L'outcome secondario è la valutazione della sicurezza d'uso dello spray nasale.

## Materiali e metodi

### **Popolazione sottoposta alla valutazione**

Sono stati valutati 20 pazienti (14 maschi, 6 femmine, età media 52,6 anni, età minima 17, età massima 77 anni) sofferenti di RSC bilaterale già precedentemente sottoposti a interventi di FESS da 1 a 4 volte. La diagnosi di RSC è stata ottenuta mediante anamnesi, esame obiettivo, endoscopia nasale e test allergici. I prick test cutanei sono stati condotti in accordo con i criteri validati (9). L'allergia è stata rilevata in 6 pazienti (30%), 5 pazienti risultavano polisensibilizzati (25%), 14

**Tabella I.** Dati clinici dei pazienti coinvolti nello studio. I dati riportati in tabella indicano inoltre che i due gruppi di pazienti, affetti e non affetti da TS, non presentano differenze significative nella prevalenza dei parametri considerati.

Variabile	Tutti i pazienti (n=20)	Pazienti affetti da TS (n=7)	Pazienti non affetti da TS (n=13)	Valore di P
Età (anni), media ± DS (età min. – età max)	53 ± 17 (17 – 77)	53 ± 17 (28 – 70)	52 ± 18 (17 – 71)	0,888
Comorbidità (RGE, ipertensione), % (n)	30 (6)	29 (2)	31 (4)	1,000
Asma, % (n)	74 (14/19)	86 (6)	67 (8/12)	0,603
Allergie, % (n)	30 (6)	43 (3)	23 (3)	0,613
Precedenti interventi ≥ 2, % (n)	45 (9)	57 (4)	38 (5)	0,642

pazienti erano affetti da asma (70%), 2 da reflusso gastroesofageo, 4 da ipertensione, 7 pazienti mostravano intolleranza all'aspirina (acido acetilsalicilico, 35%) e 6 pazienti avevano sensibilità all'aspirina associata all'asma (30%). I dati clinici dei pazienti coinvolti nello studio sono riportati nella tabella I.

#### Dispositivo medico impiegato nello studio

Viscoflu® Spray Nasale (Pharma Line, Milano, in commercio da luglio del 2018) è un dispositivo medico a base di soluzione salina (NaCl) ipertonica al 3%, a pH controllato, e NAC al 6%. Il prodotto è indicato per facilitare la fluidificazione e la rimozione delle secrezioni mucose o mucopurulente ristagnanti nelle cavità nasali e nei seni paranasali, migliorando i sintomi e il decorso delle infiammazioni acute, subacute e croniche delle alte vie aeree. La NAC ha azione mucolitica, che viene attribuita alla sua capacità di scindere i ponti disolfuro che caratterizzano molte mucoproteine, grazie della presenza nella molecola di un gruppo tiolico libero, in grado di interagire con i legami responsabili dell'aggregazione delle mucoproteine e quindi dell'alta viscosità del muco. Come risultato della rottura dei legami, le mucoproteine vengono scisse in unità più piccole dotate di minore viscosità. NAC stimola la biosintesi di glutatione, promuove la disintossicazione e

agisce direttamente nella neutralizzazione dei radicali liberi. Ha quindi attività antiossidante e contrasta la generazione di specie reattive dell'ossigeno (10,11). In alcuni studi è emerso che NAC possiede attività antinfiammatoria grazie all'inibizione del fattore nucleare NF-κB e alla modulazione della sintesi di citochine proinfiammatorie (12,13). Sebbene NAC non sia un antibiotico, possiede proprietà antimicrobiche e di contrasto della formazione dei biofilm batterici (14). La soluzione ipertonica, sfruttando il gradiente osmotico, favorisce il richiamo di acqua dalle cellule e quindi determina la riduzione dell'edema sottomucoso. Inoltre, migliora la clearance muco-ciliare grazie alla stimolazione dell'azione di detersione meccanica e riduce la sintomatologia nei pazienti affetti da malattie delle alte vie aeree (15,16).

#### Disegno dello studio

Si tratta di uno studio clinico retrospettivo.

Lo studio clinico è stato suddiviso in due fasi: la prima è stata caratterizzata dall'assunzione, da parte dei pazienti, della sola terapia standard; la seconda fase è stata caratterizzata dall'associazione dell'applicazione di Viscoflu® Spray Nasale alla terapia standard. La procedura secondo la quale è stato scandito lo studio clinico è schematizzata nella tabella II.

**Tabella II.** Procedura seguita per realizzare lo studio clinico.

PRIMA FASE DI STUDIO		SECONDA FASE DI STUDIO		
T0	T1		T2	T3
Avvio della terapia standard dopo intervento di FESS	Controllo eseguito a 6 mesi dall'inizio della terapia standard	Avvio della terapia con Viscoflu® Spray Nasale in associazione alla terapia standard	Controllo eseguito a 1 mese da T1, dopo un ciclo di terapia con Viscoflu® Spray Nasale	Controllo eseguito a 3 mesi da T1, dopo 3 cicli di terapia con Viscoflu® Spray Nasale

### Prima fase di studio

Nella prima fase dello studio (da T0 a T1), durata 6 mesi, il trattamento medico personalizzato prevedeva, in base alla stadiazione clinica e alla sintomatologia presentata, l'impiego di cicli di somministrazione dei farmaci riportati nella tabella III, che rappresentano la terapia standard.

### Seconda fase di studio

Nella seconda fase di studio (da T1 a T2 a T3), durata 3 mesi, i pazienti hanno proseguito con le terapie che avevano già precedentemente intrapreso, salvo un paziente che ha interrotto la terapia standard.

Da T1 sino a T3, ininterrottamente, i pazienti hanno associato, alla terapia standard, l'assunzione di Viscoflu® Spray Nasale nella misura di 2 erogazioni per narice per 3 volte al giorno, per 10 giorni consecutivi al mese, per 3 mesi consecutivi. In tutte le visite (da T0 sino a T3) alle quali sono stati sottoposti i pazienti è stata ripetuta l'indagine per mezzo di endoscopia nasale con ottica rigida 0 o 30° che comprendeva anche la valutazione visiva del muco.

I pazienti hanno compilato, durante tutte le visite, una scala analogica visiva generica (VAS generica) in cui dovevano rispondere al quesito: come sono stati fastidiosi i tuoi sintomi nasali nell'ultimo mese? La scala aveva un'ampiezza da 0 a 10, dove 0 corrisponde a nessun sintomo e 10 corrisponde al massimo fastidio mai provato.

I pazienti hanno inoltre compilato, durante tutte le visite, una scala analogica visiva specifica (VAS specifica) in cui dovevano rispondere al quesito: come sono stati fastidiosi

questi sintomi: ostruzione nasale, dolore facciale, perdita dell'olfatto, scolo mucoso faringeo, rinorrea, prurito nasale, starnuti, prurito oculare, lacrimazione, tosse, costrizione toracica, fiato corto, dispnea nell'ultimo mese? La scala aveva un'ampiezza da 0 a 10, dove 0 corrisponde a nessun sintomo e 10 corrisponde al massimo fastidio mai provato. Infine, in occasione di tutte le visite, ai pazienti è stato richiesto di segnalare qualsiasi disturbo di cui avessero sofferto nel periodo precedente alla visita, in modo da poter rilevare la sicurezza e la tollerabilità della terapia intrapresa.

L'approccio terapeutico standard, basato sulla stadiazione clinica e sulla sintomatologia presentata, è stato seguito da tutti i pazienti, i quali hanno assunto regolarmente la terapia a loro assegnata sia nella prima, sia nella seconda fase di studio.

### Analisi statistica

L'analisi statistica aveva, come principale scopo, quello di valutare l'efficacia di Viscoflu® Spray Nasale, in associazione al protocollo standard per il trattamento di pazienti affetti da RSC con recidiva precoce dopo intervento di FESS, rispetto alla sola terapia farmacologica standard.

Sono stati quindi confrontati i dati ottenuti in 6 mesi di terapia standard con i dati ottenuti dopo 1 mese e dopo 3 mesi di terapia con Viscoflu® Spray Nasale, associato alla terapia standard. Per quanto riguarda la tabella I con i dati demografici e clinici, è stato utilizzato il t-test per l'età, mentre per i dati categorici

**Tabella III.** Terapie farmacologiche alle quali sono stati sottoposti i pazienti nella prima fase dello studio. Nella seconda fase tutti i soggetti proseguono la terapia farmacologica adottata nella prima fase, fatta eccezione per un paziente affetto da TS che interrompe tale terapia. Questo soggetto nella prima fase assumeva corticosteroidi + beta-2 agonista per inalazioni e corticosteroidi spray.

Trattamento*	Tutti i pazienti (n=20)	Pazienti affetti da TS (n=7)	Pazienti non affetti da TS (n=13)	Valore di P
Nessun trattamento, % (n)	15 (3)	14 (1)	15 (2)	1,000
Corticosteroidi + beta-2 agonisti per inalazione, % (n)	40 (8)	57 (4)	31 (4)	0,356
Antileucotrieno, % (n)	20 (4)	43 (3)	8 (1)	0,101
Corticosteroidi per os, % (n)	50 (10)	43 (3)	54 (7)	1,000
Altro, % (n)	25 (5)	57 (4)	8 (1)	0,031

(\*) Il 15% (n = 3) dei pazienti non è stato sottoposto ad alcuna terapia farmacologica, il 50% (n = 10) assume un farmaco (9 no TS, 1 con TS), il 35% (n = 7) due o più farmaci (2 no TS, 5 con TS). Altro: broncodilatatore per inalazioni, corticosteroidi spray, antistaminico per os, statina, anti-IL5, desensibilizzazione ASA.

è stato applicato il test esatto di Fisher. Anche per quanto riguarda la tabella III con le terapie farmacologiche standard, è stato applicato il test esatto di Fisher.

Per quanto riguarda l'analisi longitudinale, è stato applicato un modello lineare misto, con sola intercetta random e la variabile tempo è stata inserita come categorica. Per quanto riguarda la valutazione quali-quantitativa del muco, è stato applicato il test di Stewart-Maxwell.

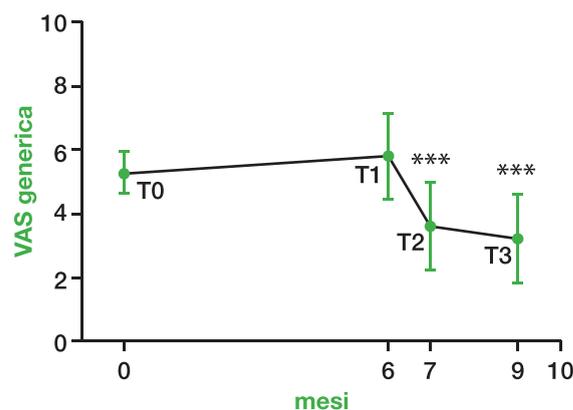
Per l'elaborazione statistica è stato impiegato il software R version 3.6.1 per Windows (R Core Team; 2013. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## Risultati

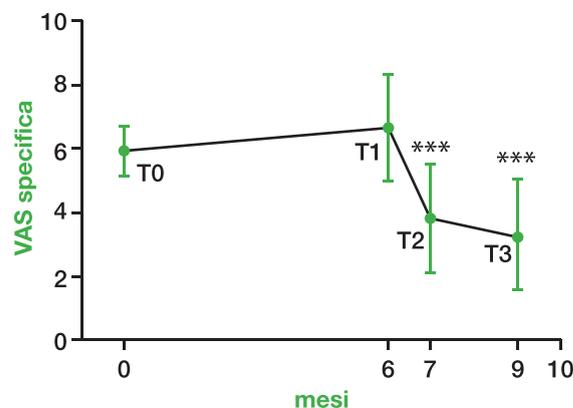
Le medie dei punteggi indicati dai pazienti sulla scala VAS generica e sulla scala VAS specifica sono riportate nella tabella IV. Da T0 a T1, quindi a seguito di 6 mesi di terapia standard, i pazienti non hanno mostrato variazioni significative rispetto alla condizione iniziale nei punteggi riportati sulla scala VAS generica ( $P = 0,145$ ; figura 1) e sulla scala VAS specifica ( $P = 0,106$ ; figura 2). Da T1 a T2, quindi dopo aver associato per un mese la terapia con Viscoflu® Spray Nasale alla terapia standard, si è manifestato un miglioramento statisticamente significativo, considerando la media dei valori riportati sia sulla scala Vas generica sia sulla scala Vas specifica. Infatti, in media i valori della VAS generica sono diminuiti in modo statisticamente significativo di circa 2,2 e 2,6 punti dopo 1 (T2) e 3 mesi (T3) dall'inizio della terapia con Viscoflu® Spray Nasale ( $P < 0,0001$ ; figura 1). Inoltre, i valori medi della VAS specifica sono diminuiti in modo statisticamente significativo di circa 2,9 e 3,4 punti dopo 1 (T2) e 3 mesi (T3) dall'inizio della terapia con Viscoflu® Spray Nasale ( $P < 0,0001$ ; figura 2). Non si osservano differenze nel pattern di risposta tra soggetti affetti o non affetti dalla TS né per quanto riguarda la VAS generica ( $P = 0,248$ ), né per quanto riguarda la VAS specifica ( $P = 0,395$ ).

Mediante esame endoscopico, nei pazienti sono stati rilevati la scomparsa o il miglioramento significativo del muco già dopo il

**Figura 1.** Variazione del punteggio medio sulla scala VAS generica nel periodo di osservazione (T0 = avvio dell'osservazione dei pazienti trattati con terapia farmacologica standard, T1 = visita dopo 6 mesi di terapia standard e inizio della terapia con Viscoflu® Spray Nasale; T2 = visita dopo un mese di terapia con Viscoflu® Spray Nasale; T3 = visita dopo 3 mesi di terapia con Viscoflu® Spray Nasale; \*\*\* =  $P < 0,0001$ ).



**Figura 2.** Variazione del punteggio medio sulla scala VAS specifica nel periodo di osservazione (T0= avvio dell'osservazione dei pazienti trattati con terapia farmacologica standard, T1 = visita dopo 6 mesi di terapia standard e inizio della terapia con Viscoflu® Spray Nasale; T2 = visita dopo un mese di terapia con Viscoflu® Spray Nasale; T3 = visita dopo 3 mesi di terapia con Viscoflu® Spray Nasale; \*\*\* =  $P < 0,0001$ ).

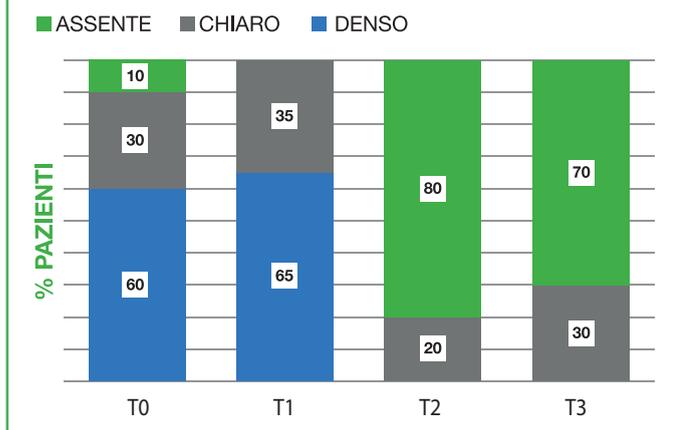


**Tabella IV.** Medie dei punteggi indicati dai pazienti sulla scala VAS generica e sulla scala VAS specifica durante lo studio clinico.

	T0	T1	T2	T3
<b>VAS generica</b>	5,3	5,9	3,7	3,3
Media (95% CI) (*)	(4,7 - 6,0)	(4,5 - 7,2)	(2,3 - 5,0)	(1,9 - 4,6)
<b>VAS specifica</b>	5,9	6,7	3,8	3,3
Media (95% CI) (*)	(5,1 - 6,7)	(5,0 - 8,4)	(2,1 - 5,5)	(1,6 - 4,9)

(\*) i valori sono stati stimati tramite modello lineare misto.

**Figura 3.** Risultati della valutazione del muco durante l'esame endoscopico (6 mesi di terapia standard versus un mese di terapia standard associata a Viscoflu® Spray Nasale: chi-squared = 17,333, df = 2, P < 0,001).



primo mese di terapia con Viscoflu® Spray Nasale. Il dato risulta statisticamente significativo (P < 0,001; figura 3).

Nel periodo di osservazione, nessun paziente ha segnalato effetti avversi attribuibili all'applicazione di Viscoflu® Spray Nasale e nessun paziente ha interrotto la terapia con tale prodotto.

## Discussione

I pazienti affetti da RSC presentano manifestazioni cliniche, gravità della malattia e prognosi significativamente diverse. Attualmente la FESS è divenuta una consolidata strategia per il trattamento della RSC refrattaria al trattamento con i farmaci. Tuttavia, a causa della complessa ed elusiva influenza di vari fattori, rimane una sfida prevedere la prognosi clinica dei pazienti con RSC sottoposti alla FESS. L'impiego della terapia farmacologica standard post-FESS non sempre consente il raggiungimento di un risultato terapeutico soddisfacente. Per tal motivo l'obiettivo di questo studio è fornire dati riguardanti il trattamento dei pazienti sottoposti a FESS che presentano recidiva precoce con una soluzione terapeutica aggiuntiva, che non è inclusa nella terapia farmacologica standard.

In questo studio clinico retrospettivo l'applicazione per 10 giorni consecutivi al mese, per 3 mesi consecutivi, di uno spray nasale contenente NAC e soluzione salina ipertonica è risultata associata al miglioramento della sintomatologia percepita, in soggetti affetti da RSC già sottoposti a intervento di FESS. In particolare, è diminuito il valore medio indicato sulla scala VAS generica e sulla VAS specifica

dai pazienti stessi e gli sperimentatori hanno assistito alla scomparsa del muco o al miglioramento della sua qualità. L'applicazione di Viscoflu Spray Nasale è stata molto ben tollerata, come attestato dall'assenza di segnalazioni di eventi avversi.

Questi risultati promettenti sono di particolare interesse e rilevanza quando considerati nel contesto della RSC con recidiva precoce dopo intervento di FESS, una condizione che pone un bisogno medico non ancora pienamente soddisfatto nonostante la sua prevalenza nella popolazione, altresì associata a un peggioramento della qualità di vita non trascurabile. Di rilevante interesse è anche l'elevata tollerabilità e il gradimento manifestato da parte dei pazienti nei confronti della soluzione terapeutica proposta nel presente lavoro.

Una limitazione del presente studio potrebbe essere la mancanza di un braccio sottoposto ad un trattamento che funga da controllo, ma è bene sottolineare che i medesimi pazienti sono dapprima stati sottoposti alla terapia farmacologica standard e, dati i risultati non pienamente soddisfacenti, hanno successivamente applicato lo spray nasale accanto alla terapia standard, che hanno comunque proseguito. Questa procedura ha consentito di disporre di un dato di confronto che, nonostante la modesta numerosità del campione trattato, può fungere da premessa per ulteriori futuri studi clinici in merito. In letteratura, d'altra parte, sono già stati evidenziati i benefici derivanti dall'impiego della NAC e della soluzione ipertonica sulle mucose respiratorie (10-18).

## Conclusioni

Il paziente affetto da RSC, dopo l'intervento di FESS, necessita di controlli periodici, per verificare gli esiti chirurgici e lo stato infiammatorio della mucosa nasale, necessari per impostare un'adeguata terapia medica postoperatoria. Il management postchirurgico prevede l'utilizzo di tutti i farmaci necessari secondo il concetto di terapia personalizzata (medicina di precisione) (19). In considerazione del frequente riscontro endoscopico di muco denso e persistente si è pensato di introdurre, in aggiunta alle terapie standard, l'utilizzo di Viscoflu® Spray Nasale rispettando la posologia prevista nel foglio illustrativo (2 erogazioni per narice per 3 volte al dì per 10 giorni consecutivi). Verificata l'efficacia di tale terapia si è pensato di ripetere i cicli per almeno 3 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico dimostrano l'efficacia e la sicurezza dell'associazione del dispositivo medico Viscoflu® Spray Nasale alla terapia standard per migliorare la sintomatologia, per ridurre il muco e migliorarne le caratteristiche e per prevenire l'insorgenza di polipi nasali

in pazienti affetti da RSC e TS, che abbiano presentato recidiva precoce dopo l'intervento di FESS.

La terapia con Viscoflu® Spray Nasale si è dimostrata sicura e ben tollerata, in quanto nessun paziente ha segnalato effetti avversi e nessun paziente ha interrotto l'applicazione del prodotto.

Nonostante i limitati dati clinici disponibili, le evidenze raccolte consentono di suggerire, come potenzialmente utile, l'associazione alla terapia standard di uno spray nasale a base di soluzione salina ipertonica al 3% e NAC al 6% in pazienti affetti da RSC e TS, che abbiano presentato recidiva precoce dopo l'intervento di FESS.

## Bibliografia

1. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(3 Suppl.):S1-32.
2. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C et al. Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease: a GA2LEN study. *Allergy* 2011;66(9):1216-1223.
3. Rudmik L. Chronic rhinosinusitis: An under-researched epidemic. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;44:11.
4. Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ et al. Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2011; 121(12):2672-78.
5. Varyanskaya A, Lopatin A. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4(7):533-41.
6. Rudmik L, Smith TL, Schlosser RJ et al. Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2014;124(9):2007-12.
7. Juan F, Ayiheng Q, Yuqin F et al. Risk Factors of Chronic Rhinosinusitis After Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Med Sci Monit* 2017;28;23: 1064-1068.
8. Gelardi M, Russo C, Fiorella ML. Fisiopatologia della rinosinusite. *Argomenti di ACTA otorhinolaryngologica italiana* 2008; 2:15-17
9. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C et al. Global Allergy and Asthma European Network, author. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
10. Mokhtari V, Afsharian P, Shahhoseini M et al. A Review on Various Uses of N-Acetyl Cysteine. *Cell J* 2017;19(1):11-17.
11. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Current Opinion in Pharmacology* 2007; 7(4):355-359.
12. Berk M, Malhi GS, Gray LJ et al. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends in Pharmacological Sciences* 2013;34(3):167-177.
13. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacology & Therapeutics* 2014;141(2):150-159.
14. Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G et al. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms: a systematic review. *European Review for Medical Oxidative Medicine and Cellular Longevity and Pharmacological Sciences* 2014;18(19):2942-2948.
15. Rabago D, Zgierska A, Mundt M et al. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002;51(12):1049-55.
16. Kanjanawasee D, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W et al. Hypertonic Saline Versus Isotonic Saline Nasal Irrigation: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32(4):269-279.
17. Elkins MR, Bye PTP. Mechanisms and applications of hypertonic saline. *J R Soc Med* 2011;104:S2-S5.
18. Sadowska AM. N-Acetylcysteine mucolysis in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6(3): 127-35.
19. Gelardi M, Iannuzzi L, De Giosa M et al. Non-surgical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on clinical-cytological grading: a precision medicine-based approach. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017;37(1):38-45.



# Un nuovo approccio per il trattamento delle lesioni della cute e della mucosa

M. Mansi<sup>1</sup>, E. Magni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Specialista in Dermatologia – CAB Centro Polidiagnostico di Barzanò (LC); <sup>2</sup>MBSc – GK Pharma Consultants - Chiasso - Svizzera

## Introduzione

Una soluzione di continuità della cute e/o delle membrane mucose determina un richiamo di essudato, l'insorgenza di edema, con conseguente aumento della pressione nel sito interessato, e la separazione dei bordi della lesione e delle cellule dell'epidermide.

La successione degli eventi descritti è quella che si osserva con l'instaurarsi di un processo infiammatorio che si manifesta a seguito di una lesione di origine meccanica, di una ustione, di una infezione virale (i.e. herpes labiale) e/o di altra origine (i.e. psoriasi, vitiligine, rosacea)

Il fenomeno che riguarda l'aumento della pressione nella sede dell'infiammazione è il più evidente. Il richiamo di essudato endogeno si manifesta come dolore locale che, per esempio nel caso di una ustione, scompare con la rottura delle vescicole mentre nel caso in cui non ci sia formazione di vescicole, il transitorio aumento di pressione favorisce la divaricazione dei margini della lesione, la contemporanea fuoriuscita di sangue e di essudato infiammatorio.

L'aumento della pressione idrostatica a livello dei tessuti lesionati determina, a causa di una distensione degli strati cellulari, una trasudazione che porta alla desquamazione cutanea e all'essudazione mucosa, perdita di liquidi e possibile ulcerazione della lesione stessa.

Una qualunque soluzione di continuità della pelle e della mucosa comporta pertanto la perdita di acqua e di sostanze bioattive quali substrati energetici (glucidi e lipidi) e fattori d'attività cellulare (proteine, citokine, oligo elementi e vitamine) endogeni.

Gli obiettivi principali verso cui orientarsi nella scelta di una medicazione adeguata che consenta la riparazione di lesioni della cute e/o della mucosa sono i seguenti:

- gestire l'essudato della lesione;
- creare o mantenere un ambiente umido;
- preservare i margini della lesione;
- prevenire o trattare l'infezione;
- rimuovere il tessuto devitalizzato;
- controllare il dolore.

Il medico in generale interviene riducendo la lesione, utilizzando bende o compresse per ridurre la lesione e proteggerla da possibili infezioni.

Nel momento in cui la lesione è compressa e protetta, è necessario che il processo di cicatrizzazione sia sostenuto da un adeguato substrato metabolico. In mancanza di un metabolismo cellulare significativo, il processo di cicatrizzazione non raggiunge un risultato ottimale.

## Meccanismo di azione

Un device efficace nell'intervenire sui meccanismi descritti deve:

- proteggere la parte lesionata;
- agire sul liquido extra cellulare responsabile dell'edema e della sintomatologia dolorosa;
- favorire la conservazione di tutti i mediatori infiammatori e più in generale dell'essudato intracellulare, per stimolarne le proprietà cicatrizzanti.

È noto che contusioni, irritazioni, escoriazioni, ferite o ustioni cutanee, così come altre patologie della cute (psoriasi, vitiligine, rosacea) innescano una reazione infiammatoria locale caratterizzata da rossore, tumefazione, calore, dolore, desquamazione e depigmentazione.

Il processo infiammatorio si manifesta con una essudazione di intensità variabile, con perdite di acqua, di substrati energetici (glucidi, lipidi, proteine) e di effettori biologici (citokine, oligo elementi, ecc), che alterano la composizione dell'ambiente interno. Allo scopo di prevenire la carenza di fattori che favoriscano il ripristino cellulare evitando alterazioni qualitative e quantitative della cicatrizzazione, la riduzione della fuoriuscita dell'essudato rappresenta un'evento terapeutico maggiore. Per raggiungere gli obiettivi della guarigione un device efficace potrebbe contenere associazione di surfattanti steroidei e betainici, insieme con un antimicrobico tamponante il pH, in grado di attenuare la sintomatologia clinica e favorire la rapida guarigione di lesioni cutanee e mucose, quali la rapida guarigione di lesioni cutanee e mucose.

La composizione del device in questione (Ensudex®) prevede l'impiego di:

- sale sodico dell'acido colico, surfattante polianionico tensioattivo;
- carnitina, surfattante di tipo betainico;
- sale sodico dell'acido acetico antimicrobico, pH tampone.

### Sale sodico dell'acido colico

Il sale sodico dell'acido colico favorisce la ripartizione degli ingredienti della preparazione, grazie a:

- effetto emolliente e modificatore della permeabilità cutanea;
- azione dissociativa delle membrane;
- emulsionante;
- attivatore dell'idrolisi enzimatica dei lipidi cellulari.

L'azione liposolvente cutanea del sale sodico dell'acido colico è nota e gli effetti descritti sopra possono apparire paradossali. In realtà, numerosi lavori hanno dimostrato che surfattanti polianionici tensioattivi quali il sale sodico dell'acido colico possiedono oltre ad un effetto anti-infettivo anche una azione lipodissolvente che stimola la penetrazione di una pelle normale da parte di numerosi composti.

Nella composizione proposta, il sale sodico dell'acido colico in effetti favorisce la penetrazione intracellulare di carnitina, la quale, una volta all'interno della lesione, grazie ai suoi effetti osmoprotettori, anti-apoptotici e attivanti il metabolismo energetico, accelera la rigenerazione tissutale. Con l'aumento della disponibilità di substrati energetici per un maggior numero di cellule in fase di rigenerazione, aumenta anche il prelievo attivo di acqua e di sostanze bioattive che provengono dal medium interstiziale.

Questo prelievo determina:

- la diminuzione della pressione idrostatica;
- il riassorbimento dell'edema;
- la riduzione fino all'arresto dell'essudazione.

Le sostanze bioattive (citokine, elettroliti, oligo-elementi, e substrati energetici) che non vengono eliminate per desfoliazione, vengono inoltre riutilizzate in favore della rigenerazione cellulare.

In conclusione va ricordato inoltre che l'acido colico ha dimostrato di possedere attività antivirali e antibatteriche.

### Carnitina

Questa molecola è nota per le sue caratteristiche osmoprotettrici che:

- impediscono il versamento extravasale dell'essudato infiammatorio, contribuendo così alla sintesi di collagene;
- accelerano la ri-epitelizzazione della superficie della pelle;
- favoriscono l'utilizzazione del substrato del catabolismo intermedio da parte delle cellule, in particolare dell'acetato di sodio, terzo componente di Ensudex®.

La carnitina è un prodotto ben tollerato che si comporta da "carrier" degli acidi grassi, consentendo ai mitocondri utilizzare tali acidi grassi per la produzione di ATP e favorendo l'utilizzazione degli intermedi metabolici quali substrati energetici derivati dal catabolismo glucidico, lipidico e protidico. Carnitina possiede proprietà anti apoptotiche nei mammiferi, in altre parole si oppone al processo attivo di autodistruzione per frammentazione di certe cellule, quali i linfociti, favorendo il processo di fagocitosi, quest'ultimo un processo di distruzione programmato geneticamente e non conseguente ad una aggressione dell'organismo.

Carnitina manifesta inoltre un'azione osmo-protettrice, dovuta ai suoi effetti sulla secrezione delle citochine attivanti l'endotelio vascolare che sul TNFalfa (con un'azione distruttrice delle cellule tumorali) e l'Interleukina 6(IL6) (attivatore dei linfociti T nei confronti di agenti esterni).

## Meccanismo d'azione e modo d'uso

Lesioni cutanee o mucose possono determinare importanti perdite di acqua, substrati energetici (glucidi, lipidi, proteine) ed effettori biologici (citochine, oligo elementi, ecc) che localmente alterano in modo significativo la composizione biochimica dell'ambiente interno.

In un contesto dove è necessario ridurre il dolore e prevenire la mancanza di fattori di riparazione cellulare senza una modifica quali-quantitativa del meccanismo di cicatrizzazione, la riduzione e il contenimento dell'essudato devono essere considerati come un intervento terapeutico maggiore.

Se ci limitassimo a considerare l'effetto liposolvente del surfattante che compone il device il risultato potrebbe apparire paradossale.

Tuttavia numerosi studi hanno dimostrato che questo genere di molecole, oltre ad un effetto antibatterico, favorisce la penetrazione attraverso la cute di numerose molecole farmacologicamente attive.

Per questa ragione l'applicazione topica del device sui tessuti lesionati aumenta sinergicamente la concentrazione subcutanea dei suoi componenti tensioattivi.

L'attività antimicrobica e antivirale dei sali biliari (acido colico) in aggiunta agli effetti osmolitico e mediatore del catabolismo della carnitina, riducono la pressione idrostatica locale e il flusso dell'essudato, in particolare sulla superficie cutanea. L'applicazione topica del device equivale all'apposizione di un bendaggio leggermente compressivo dove i suoi componenti proteggono il sito della lesione e contemporaneamente, grazie agli effetti anti-essudanti, permette di accelerare la cicatrizzazione di numerose lesioni cutanee e mucose.

Per verificare l'ipotesi descritta sono stati condotti studi

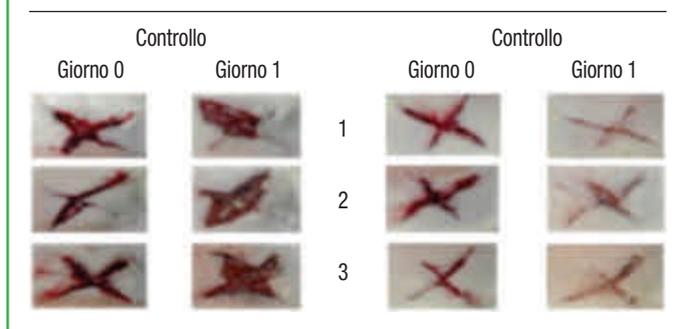
sulle caratteristiche chimico-fisiche del device relativi all'adesività delle sue due forme, gel e spray.

Lo studio tensiometrico ha evidenziato caratteristiche di adesività spiccate funzionali alla applicazione del device nelle diverse condizioni.

## Evidenze sperimentali

Effetto anti-infiammatorio acuto: incisione cutanea nel ratto. In questo modello sperimentale, la lesione attiva un processo infiammatorio con edema sub-lesionale, divaricazione dei bordi della lesione e conseguente perdita di essudato (Fig. 1). L'effetto di Ensudex® sulla reazione infiammatoria determina un evidente riassorbimento dell'edema sub-lesionale, il riavvicinamento dei bordi della lesione e l'inibizione della perdita di essudato.

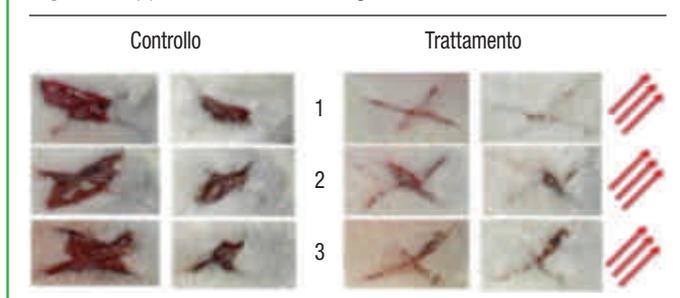
**Figura 1.** Applicazioni in dermatologia.



## Effetto anti-infiammatorio cicatrizzante: incisione cutanea nel ratto

L'effetto cicatrizzante si definisce come il ripristino dei tessuti lesionati a seguito del riassorbimento dell'edema, la retrazioni dei bordi della lesione, l'inibizione della perdita di essudato e la conseguente cicatrizzazione (Fig. 2).

**Figura 2.** Applicazioni in dermatologia.



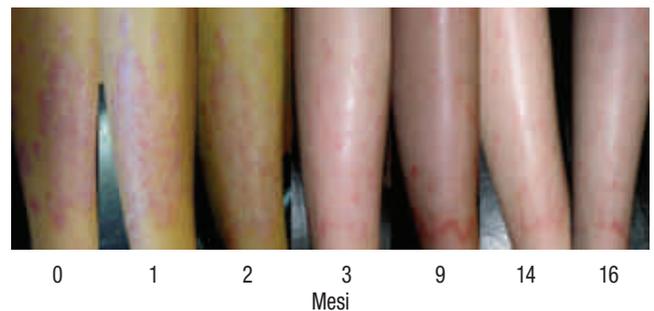
## Applicazioni in dermatologia

Il device, applicato in soggetto affetto da psoriasi del ginocchio, dopo due settimane di trattamento determina una diminuzione delle papule, squame e placche, potenziando un concomitante trattamento con UV (Figg. 3-6).

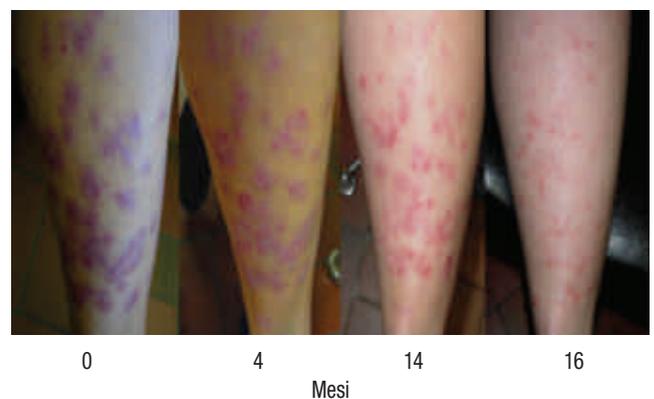
**Figura 3.** Psoriasi del ginocchio: evoluzione in soggetto trattato (da: G. Alcindor 2016; mod.).



**Figura 4.** Psoriasi a placche: evoluzione in soggetto trattato (da: G. Alcindor 2017; mod.).



**Figura 5.** Psoriasi a placche: evoluzione in soggetto trattato (da: G. Alcindor 2017; mod.).



**Figura 6.** *Trattamento psoriasi del ginocchio: evoluzione in soggetto trattato (da: G. Alcindor 2017; mod.).*



### Trattamento della psoriasi: valutazione di confronto device vs carnitina

Allo scopo di valutare l'effetto sinergico dei componenti la formulazione di device nei confronti della sola carnitina, quattro pazienti adulti affetti da psoriasi da diversi anni sono stati trattati con device oppure con carnitina.

Nello stesso soggetto veniva applicato su un arto ENSUDEX(R) spray mentre sull'altro la medesima forma farmaceutica contenente esclusivamente carnitina.

Il confronto con Carnitina è stato preferito al confronto con il sale sodico dell'acido colico sulla base delle caratteristiche diverse di questi due componenti del device.

La durata media del trattamento è stata di 50 giorni (43-73 giorni).

La valutazione clinica della terapia è stata fatta sulla base di:

- esame clinico, con riferimento allo stato infiammatorio e prurito;
- esame obiettivo documentato da fotografie all'inizio, durante e al termine del trattamento.

### Esame clinico

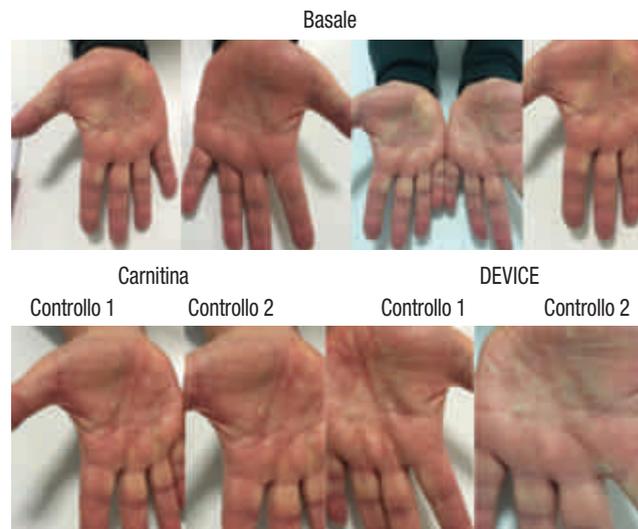
**Risultati:** al controllo finale è stata osservata una diminuzione significativa del prurito sulle superfici trattate con device.

Al contrario, sulle superfici trattate con solo carnitina permaneva prurito, sia pure in misura minore rispetto ai valori basali e un leggero stato infiammatorio.

**Esame obiettivo:** per quanto concerne le superfici trattate con device sono stati osservati un miglioramento in due soggetti, un significativo miglioramento in un soggetto, e la completa risoluzione in un altro soggetto.

Le superfici trattate con sola carnitina pur evidenziando un certo effetto non presentavano miglioramenti uguali o migliori di quelli osservati con device (Figg. 7-9).

**Figura 7.** *Trattamento della psoriasi palmare: evoluzione in soggetto trattato con device vs carnitina.*



**Figura 8.** *Trattamento della psoriasi a placche: evoluzione in soggetto trattato con device vs carnitina.*



**Figura 9.** *Valutazione clinica dopo 50 giorni di trattamento: arto destro trattato con carnitina, arto sinistro trattato con device.*



## Trattamento delle lesioni della mucosa buccale in odonto stomatologia

Device è stato impiegato quale coadiuvante nei processi rigenerativi e cicatrizzanti della mucosa lesa in seguito a:

- estrazioni o impianti dentali;
- gengiviti e stomatiti;
- afte buccali.

Lo studio pilota, aperto, osservazionale senza gruppo di controllo è stato condotto su soggetti di entrambi i sessi, con età non inferiore a 18 anni, con lesioni della mucosa in seguito a estrazioni o impianti dentali, gengiviti e stomatiti e/o afte buccali.

La modalità di applicazione prevedeva la pulitura ed eventualmente la disinfezione della lesione seguita dall'applicazione del device ogni 12 ore il primo giorno, seguito da due applicazioni ogni 24 ore nei giorni successivi.

Nel caso in cui il sito di applicazione fosse difficile da raggiungere la forma spray, diluita in un modesto volume d'acqua, è stata utilizzata come un collutorio mantenendo lo schema di 2 sciacqui a distanza di 12 ore.

La durata massima del trattamento è stata di 7 giorni, evitando trattamenti concomitanti per le indicazioni oggetto dello studio.

L'efficacia dell'applicazione prendeva in considerazione scale di punteggio da 1 a 10 (es.: massima gravità 10) che misuravano l'infiammazione, la situazione clinica, e altri sintomi rilevanti.

Nel gruppo di cinque soggetti nei quali è stato applicato il device si è osservata una rapida riduzione dei punteggi nei primi 4-5 giorni con una risoluzione completa del processo infiammatorio. Non

sono stati osservati segni o sintomi indesiderati, fatta eccezione per il sapore amaro del device lamentato da due soggetti.

## Conclusioni

Device applicato topicamente sulla sede lesionata della pelle, in virtù della sua composizione, protegge la sede della lesione, aumentando la concentrazione locale di steroidi e di betaina (carnitina). Gli effetti di carnitina, osmolitici e stimolanti il catabolismo energetico, modificano i volumi e l'orientamento dei fluidi transcutanei, riducendo la pressione idrostatica e l'essudazione nei tessuti cutanei attinti dalle lesioni.

Questi risultati sono favoriti dagli effetti multipli e congiunti del sale sodico dell'acido colico, della carnitina e del sale sodico dell'acido acetico, effetti peraltro osservati separatamente, soprattutto per la carnitina, ma mai descritti come possibilmente utilizzabili in una sola composizione.

Il meccanismo d'azione di device si fonda pertanto sul ripristino dell'ambiente e sull'accelerazione del rinnovo cellulare a livello dei tessuti lesionati grazie all'effetto congiunto dei suoi componenti.

Device consente il riassorbimento dell'edema che sottende la lesione, corregge il gonfiore e la distensione tissutale che rendono fragili gli strati cellulari superficiali della pelle e della mucosa, originando arrossamenti, dolore e la sensazione di calore che accompagna gran parte delle dermopatie, e limita le perdite delle sostanze bioattive a livello delle lesioni cutanee o mucose a seguito di desquamazione, esfoliazione e essudazione.

## Bibliografia

- Alesse E, Di Marzio L, Roncaioli P et al. Effect of L-carnitine on Fas-induced apoptosis and sphingomyelinase activity in human T cell lines, In carnitine today, De Simone C, and Famularo G eds, Landes Biosciences, Austin Texas USA 1997;105-117.
- Cvec G, Blume G. Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradient and hydration force. *Biochim Biophys Acta* 1992;1104:226-232.
- Extrand CW, In Moon S. Contact Angles of Liquid Drops on Super Hydrophobic Surfaces: Understanding the Role of Flattening of Drops by Gravity. *Langmuir* 2010;26(22):17090-17099.
- Fritz IB. The effects of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand* 1955;59(34):367-385.
- Hong SD, Ha MY, Balachandrar S. Static and dynamic contact angles of water droplet on a solid surface using molecular dynamics simulation. *Journal of Colloid and Interface Science* 2009;339:187-195.
- Junginger HE, Hoogstraate JA, Coos Verhoef J. Recent advances in buccal drug delivery and absorption - in vitro and in vivo studies. *Journal of Controlled Release* 1999;62:149-159.
- Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 1992;258:593-597.
- Mantovani A, Bussolino F, Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunol Today* 1997;18:231-224.
- McNeil SD, Nuccio ML, Hanson AD. Betaines and related osmoprotectants. Targets for metabolic engineering of stress resistance. *Plant Physiol* 1999;120:945-949.
- Planas ME, Gonzalez P, Rodriguez L, Sanchez S, Cvec G. Non invasive percutaneous induction of topical analgesia by a new type of drug carrier and prolongation of local pain insensitivity by anesthetic liposomes. *Anesth Analg* 1992;75:615-621.
- Vassali P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992;10:411-452.
- Vyvoda OS, Coleman R, Holdsworth G. Effects of different bile salts upon the composition and morphology of a liver plasma membrane preparation. Deoxycholate is more membrane damaging than cholate and its conjugates. *Biochim Biophys Acta* 1977;465:68-76.

## Nota

Ensudex® (marchio registrato in EU e Svizzera) gel e spray, sono devices brevettati e registrati in EU.

# Confronto tra esperti: il paziente cronico cardiovascolare con comorbidità. Quali accortezze adottare nella pratica clinica per migliorare l'aderenza e la continuità terapeutica

19 OTTOBRE 2019 - BOLOGNA

I Portici Hotel Bologna

## Il ruolo del farmaco equivalente per una migliore appropriatezza e aderenza alle terapie

**Enrico Strocchi**

*Ricercatore Confermato Università di Bologna*

Ancora oggi troppi Medici e troppi pazienti considerano i farmaci equivalenti inferiori a quelli di riferimento in termini di efficacia e sicurezza, e questo accade per la mancanza di una corretta informazione. A sostenerlo è la Società italiana di farmacologia (SIF) che ha deciso di pubblicare un nuovo Position Paper, diffuso tramite una nota, su "I farmaci equivalenti", per un "aggiornamento continuo del cittadino come tale, come consumatore e paziente, da tutelare in ogni fase del suo approccio al farmaco".

Per essere considerato tale un medicinale deve avere delle caratteristiche sostanziali (come natura dei componenti, composizione quali-quantitativa, via di somministrazione e comprovata attività farmacologica) e formali.

Rispetto al passato quando i farmaci erano derivati da fonti naturali, con pochi controlli, nessuno studio controllato e, molto spesso, senza informazioni sul meccanismo d'azione, oggi è la ricerca che mette a disposizione del clinico medicinali sviluppati per rispondere a specifiche esigenze di terapia. Tutto questo richiede tempo (in media 15 anni) e un notevole dispendio di risorse (100-500 milioni di Euro) per portare sul mercato un nuovo medicinale, considerato che la maggior parte delle molecole inizialmente prodotte viene abbandonata (si calcola che raggiunga il mercato solo 1 molecola su 10000).

Nello sviluppo di un farmaco dopo la fase preclinica, i primi studi nell'uomo sono finalizzati a confermare la tollerabilità del nuovo farmaco, a definirne le dosi utilizzabili e solo successivamente a valutarne l'efficacia in confronto alle migliori terapie già disponibili.

Un farmaco equivalente, o "generico", segue il medesimo iter per autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco originatore e deve avere, per legge, la medesima composizione quali-quantitativa in principi attivi, la medesima forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché una bioequivalenza dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità (D.L. 219, 2006).

Affinché due farmaci abbiano un'equivalenza terapeutica devono avere due caratteristiche: la prima è avere equivalenza farmaceutica, ovvero stessi principi attivi, con medesima forma, via di somministrazione e quantità, e standard di qualità identici.

La seconda è la bioequivalenza, che si ottiene quando la biodisponibilità (che misura sia la concentrazione che raggiunge il circolo ematico, che la velocità con cui ciò avviene) dopo somministrazione della stessa dose molare non sono tra di loro statisticamente diverse, in altre parole sono contenute entro limiti predefiniti.

Ciò che invece può variare sono gli eccipienti, composti privi di azione farmacologica con diverse funzioni, come ad esempio proteggere il principio attivo, modulare il volume fisico del medicinale o il sapore, facilitarne l'assorbimento.

Lo studio di bioequivalenza utilizza metodiche sperimentali standard (doppio cieco, crossover, randomizzazione, etc.) in gruppi di soggetti (volontari sani) numericamente adeguati per consentire risultati statisticamente validi nonostante la variabilità fisiologica.

Solo quando non c'è differenza statisticamente significativa nei principali valori (Concentrazione, Tempo, AUC), due farmaci vengono definiti bioequivalenti.

SIF ribadisce: "Per farmaci che contengono lo stesso principio attivo nella medesima quantità, occorre dimostrare che il tempo di assorbimento e la concentrazione massima raggiunta nel sangue siano sovrapponibili. Come per qualsiasi altro farmaco i controlli sugli equivalenti sono rigorosi e continui, e per quei farmaci con basso indice terapeutico

(antiepilettici, anticoagulanti orali, antiaritmici e altri), gli intervalli per i criteri di bioequivalenza sono più stretti".

(L'indice terapeutico è il rapporto tra la concentrazione terapeutica e quella necessaria per causare effetti negativi, e rappresenta quindi un indicatore di sicurezza e della maneggevolezza di un trattamento farmacologico.)

Nel paper, SIF invita i cittadini a fidarsi delle fonti corrette: "Ancora oggi troppi operatori sanitari e troppi pazienti considerano, per mancanza di una corretta informazione, gli equivalenti come farmaci inferiori rispetto a quelli di riferimento in termini di efficacia clinica, tollerabilità e, addirittura, di qualità. Ciò, ovviamente, è del tutto falso; l'esperienza nell'uso clinico quotidiano, i dati provenienti dalla letteratura scientifica, la qualità dei percorsi autorizzativi e dei controlli da parte delle autorità regolatorie deve rassicurare sanitari e pazienti sulla loro sovrapposibilità in termini di qualità, efficacia e sicurezza".

## La mancata aderenza alla terapia farmacologica: dimensioni del problema ed effetti clinici

Liuba Fusco

Cardiologa Villa Laura Bologna - West Middlesex Hospital London

In questo momento storico viviamo una situazione nuova dell'umanità, ovvero un incredibile allungamento dell'aspettativa di vita rispetto a ogni periodo storico precedente. L'Italia è al secondo posto in Europa per indice di vecchiaia, con picchi di 81,4% di cittadini in buona salute in Trentino Alto Adige. A questo non può che corrispondere un aumento delle patologie croniche (tra tutte l'ipertensione) con incredibili spese sanitarie: in UK sono stati spesi quasi 10 mila milioni di sterline solo nel 2015, e negli USA si è passati al 77% di adulti ipertesi, molti dei quali in trattamento polifarmacologico: il 22,1% assume almeno 10 principi diversi. Secondo il rapporto OSMED del 2018, il 98% dei pazienti geriatrici è in trattamento e ogni singolo paziente tra gli 80 e 84 anni costa al sistema circa 782 euro.

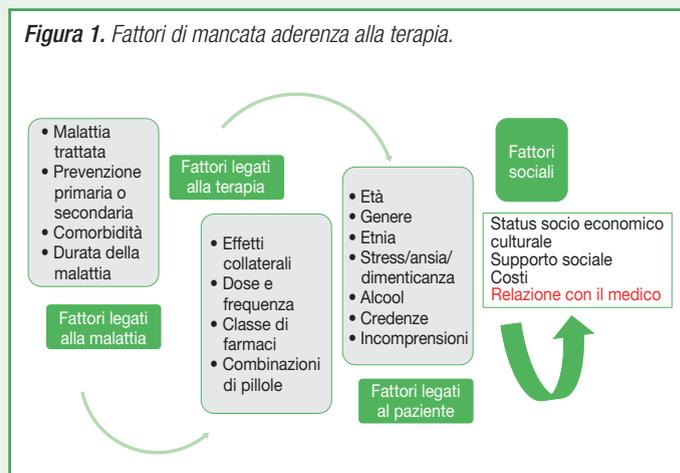
La WHO, pronunciandosi in termini di aderenza ai trattamenti a lungo termine, ha sottolineato nel 2003 l'importanza non solo della compliance passiva da parte del paziente, ma dell'aderenza come ruolo proattivo e della relazione tra pazienti e tutti i membri dello staff sanitario, con la neces-

sità di concordare tra questi un regime terapeutico. Questo è necessario affinché si gestisca aderenza e persistenza, raggiungendo almeno l'80% di assunzione corretta di terapia per la durata necessaria. Secondo diverse meta analisi, più del 50% ha aderenza non sufficiente, intenzionalmente o meno: questa situazione non solo peggiora l'outcome in termini di salute, ma costa al sistema sanitario circa 125 miliardi di euro per ricoveri con aumento della mortalità di quasi il doppio (4,7% di decessi tra i pazienti e aderenti e 8,5% dei non aderenti). Questo aumento di spese sarebbe dovuto alle complicanze, al passaggio a terapie più costose, all'aumento del numero dei farmaci necessari, all'utilizzo di maggiori risorse ospedaliere e alla riduzione della produttività della popolazione, più assente per malattia: fino a 300 miliardi di dollari potrebbero essere risparmiati indirizzando i pazienti verso l'aderenza, soprattutto per quanto riguarda diabete e affezioni cardiovascolari.

La non aderenza, intenzionale o meno, può essere dovuta a diversi fattori. Vi sono quelli legati alla malattia, alla terapia, al soggetto e al suo ambiente e infine al rapporto con lo staff medico. Disponiamo oggi di diversi parametri, soggettivi (come percezione del medico e self reporting) ed oggettivi (come test biochimici o conteggio delle pasticche), per la valutazione.

Il messaggio finale è che l'aumento di aderenza alla terapia è a beneficio di tutti: in primis del paziente (l'OMS riferisce che l'aderenza ha un impatto sull'outcome maggiore rispetto al trattamento stesso, con influenza sulla qualità e durata della vita), del medico e del sistema sanitario, con costi e gestione delle complicazioni molto diversi in caso di mancata aderenza. Per cui è interesse di tutti portare ad un'educazione e quindi coinvolgimento attivo del paziente, con terapia nei limiti del possibile semplificata, sfruttando le nuove tecnologie per ricordare i tempi e le modalità di assunzioni.

Figura 1. Fattori di mancata aderenza alla terapia.



## L'importanza dell'organizzazione della medicina generale nel monitoraggio del paziente

Giuliano Ermini  
MMG Bologna

In un contesto storico e culturale in cui l'età media della popolazione non fa che aumentare, ci si confronta con l'insorgenza di una serie di patologie croniche, tra tutte l'ipertensione arteriosa.

Anche la migliore terapia, in termini di efficacia, assenza di effetti indesiderati e costi, è nulla il momento cui rimane solo una prescrizione e non viene adottata dai pazienti. Dal Rapporto Nazionale del 2015 sull'uso di farmaci, si evince come quasi il 30% dei pazienti affetti da ipertensione a cui siano stati prescritti medicinali risultino non aderenti al trattamento: questo chiaramente vanifica gli sforzi e aumenta i costi a dismisura.

Per capire l'entità del problema riflettiamo sui dati del Rapporto Nazionale del 2018, che osservano come nella popolazione con più di 65 anni, il 74,3% abbia a tra i 5 e 10 problemi diversi registrati in cartella clinica, e il 65,9% ha ricevuto una prescrizione di un minimo di 5 sostanze fino a più di 10.

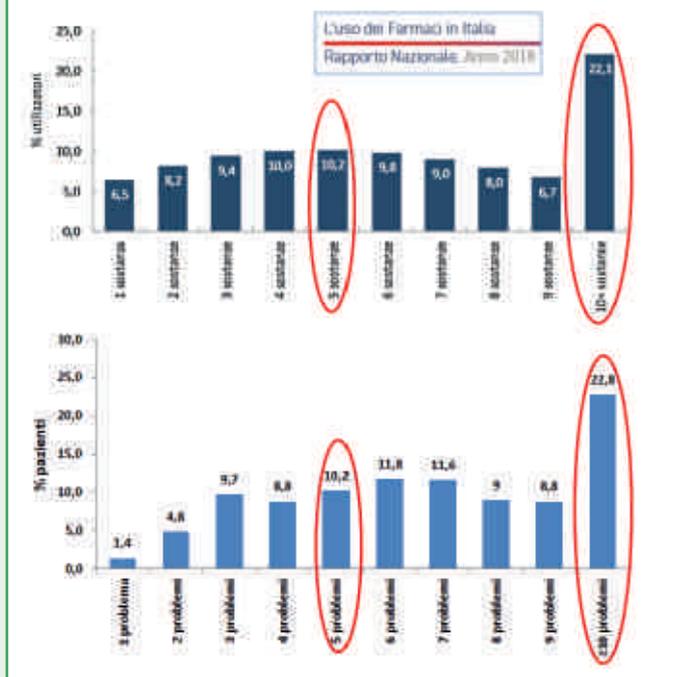
Ancor più grave è ragionare sul fatto che la non-aderenza, specialmente per le prescrizioni terapeutiche cardiovascolari, è un problema multifattoriale e molto diffuso. Per ovviare alla situazione sono al momento in atto numerose strategie: tra tutte la prima è quella di fornire i pazienti di sistemi di auto-monitoraggio tecnologici, che possono usare con l'ausilio di normali telefonini, come ad esempio per misurare i valori pressori al bisogno e tenere un diario dello storico.

Chiaramente fondamentale è il ruolo svolto dal medico di medicina generale. Nuovi sistemi telematici a disposizione (tra cui MilleGPG) consentono la valutazione e l'analisi dei pazienti, identificati e raggruppati oltre che per i dati personali, in base alla patologia da cui sono affetti, alla terapia in atto o allo stadio del rischio a cui si trovano.

Questi sistemi consentono di tenere informaticamente sotto controllo tutti i parametri fisiologici e patologici delle diverse affezioni, raggruppare i pazienti per caratteristiche molto specifiche (come data ultimo esame effettuato, valori registrati etc.) e visualizzare graficamente lo storico delle analisi effettuate con i punteggi di tutti gli score di rischio.

Per andare ancora più incontro al paziente poco aderen-

Figura 2. Corrispondenza sostanze usate e patologie.



te, possono essere adottate ulteriori strategie come telefonate e avvisi da parte delle segreterie mediche e controlli ulteriori da parte dello staff infermieristico.

## Bassa aderenza: la responsabilità del medico

Ivano Boscardini

C.R.E.M.S. - Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale, Università Cattaneo, LIUC - Castellanza (VA)

La concordanza terapeutica è un requisito fondamentale di ogni prestazione medica. Il suo scopo è quello di migliorare innanzitutto la soddisfazione dell'atto sanitario da parte di entrambe le parti, con un più efficace rapporto medico-paziente. Questo può avvenire, per esempio, incoraggiando il paziente a prendere decisioni informate ed essere parte attiva, piuttosto che semplice fruitore passivo, riducendo in questo modo lo spreco di risorse da parte del sistema sanitario.

L'aderenza è un aspetto profondo che deve essere capito e approfondito per apportare migliorie e già dal 2003 la World Health Organization ne parla con interes-

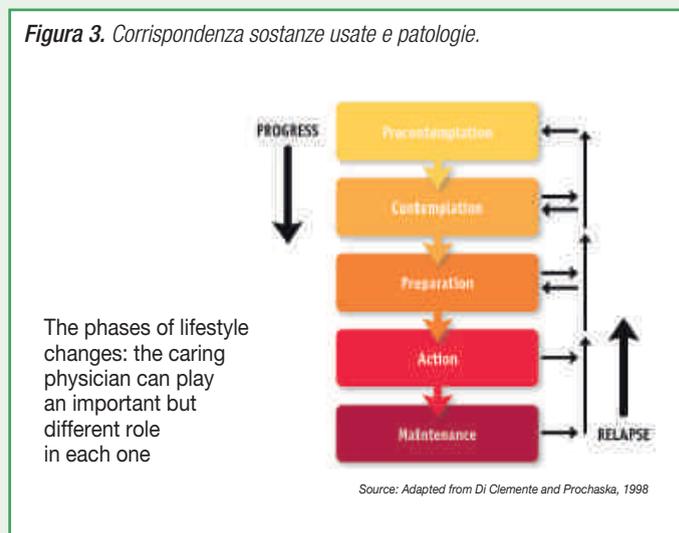
se. L'aderenza si basa infatti su pilastri molto complessi, come aspetti socioeconomici, aspetti legati alla terapia, alle caratteristiche del paziente e della malattia, alla capacità del medico di instaurare un rapporto di fiducia attraverso una comunicazione costruttiva e un vero e proprio processo educativo, etc.

Una prima distinzione va fatta tra non aderenza "intenzionale" e "non intenzionale": dagli studi emerge che solo il 9% dei pazienti riferisce una non aderenza volontaria, mentre per ben il 31% questa era non intenzionale. Una volta interrogati sui motivi che avevano spinto i pazienti ad assumere la terapia regolarmente, questi hanno elencato al primo posto il rapporto di fiducia che si era instaurato con i medici grazie ai loro consigli, e un migliorato livello di salute riferito.

Ulteriori studi (Ross et AL, J Human Hypertension 2004 - Svensson et al, Int J Cardiol 2000 - Jones et Al, 2012) confermano come un dialogo chiaro tra medico e paziente, in cui sia fatta presente e spiegata in maniera approfondita la necessità di assumere la terapia e come evitare possibili effetti indesiderati, sia la base imprescindibile di qualsiasi prescrizione terapeutica di successo. Questo è ancor più vero in situazioni che, come le affezioni cardiovascolari o metaboliche, richiedono una aderenza a lungo termine da parte del paziente.

Durante il XXVII Congresso della European Society of Hypertension sono state presentate le nuove Linee Guida ESC-ESH 2018 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, che possono e dovrebbero essere seguite anche in ogni altro campo medico. Tra queste figurano gli interventi che devono essere adottati da entrambe le parti, per migliorare l'outcome finale. I medici avranno il compito di fornire informazioni chiare riguardo i rischi della patologia se non trattata, dei benefici che può apportare la terapia per il benessere e la qualità della vita; dovranno inoltre occuparsi dell'empowerment del pa-

Figura 3. Corrispondenza sostanze usate e patologie.



ziente, richiedere e prendere in considerazione i suoi feedback, e collaborare con gli altri membri dello staff sanitario per cercare di assestare, dove possibile, la terapia sulle sue necessità.

D'altro canto il paziente sarà invitato all'automonitoraggio (anche con i mezzi tecnologici di ultima generazione, se questo facilita il processo), ad informarsi sulle linee guida (imparando a gestirle ed adattarle alla propria persona), e organizzare il proprio ambiente familiare e sociale per non avere impedimenti all'assunzione della terapia.

Tutto questo senza dimenticarci il ruolo fondamentale del sistema sanitario, che potrà agire a livello della semplificazione dei farmaci da assumere (modificando i regimi terapeutici e avendo confezioni con reminder), aumentando i sistemi di controllo come il tele-monitoraggio, supportando la collaborazione e comunicazione tra tutti i fruitori del servizio (medici, infermieri, farmacisti, e pazienti) e sviluppando database nazionali con informazioni sanitarie utili a questo scopo.

## Conclusioni,

**Leo Orselli**

*Cardiologo Territoriale AUSL Bologna*

Da quanto emerso nell'incontro ci sono almeno tre aspetti che oggi devono essere necessariamente presi in considerazione nella pratica clinica di tutti i giorni al fine di aumentare l'aderenza e la continuità terapeutica dei pazienti:

1. L'importanza di creare un'alleanza terapeutica medico-paziente, che come descrive Bordin (1979) è costituita da tre componenti:
  - l'esplicita condivisione di obiettivi da parte di paziente e terapeuta;
  - la chiara definizione di compiti reciproci all'inizio

del trattamento;

- il tipo di legame affettivo che si costituisce fra i due, caratterizzato da fiducia e rispetto.

2. Il ruolo dei farmaci equivalenti, come valido e sicuro supporto, per una terapia efficace e che permetta di dare un valido contributo alla sostenibilità della spesa farmaceutica.
3. La necessità di utilizzare nei pazienti cronici la clausola della non sostituibilità accompagnata da una sintetica motivazione che risulta vincolante per il farmacista.

## NORME PER GLI AUTORI

I lavori vanno inviati alla redazione via posta elettronica, completi delle eventuali figure e tabelle, come documenti word. Ogni articolo deve essere corredato di un riassunto e di un summary che non superi, in lunghezza, i 1.100 caratteri (spazi inclusi); per figure e tabelle è necessario sempre specificare il riferimento bibliografico. Le voci che costituiscono la bibliografia devono essere numerate secondo l'ordine numerico in cui compaiono nel testo; nel caso di una bibliografia generale, per cui non siano previste citazioni nel testo, le voci vanno elencate in ordine alfabetico senza numeri: in entrambi i casi seguendo le norme della letteratura internazionale come mostrato di seguito.

- Articoli da riviste: cognome e iniziale del nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome della rivista, anno, volume,

pagine (es: Pern F, Miller F. Treatment of bronchitis. *N Engl J Med* 1990;8:14-19).

- Capitoli di libri: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome Autori del libro, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, Anno, pagine.
- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe.

Ogni lavoro viene sottoposto alla valutazione della direzione medica. Una volta approvati, gli articoli vengono revisionati, impaginati e corretti dalla redazione, che provvede ad inviarli all'Autore per l'autorizzazione alla stampa.

## NORME AMMINISTRATIVE

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali sulla stampa.

È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "Farmaci" e ne è vietata la riproduzione anche parziale (Figure etc.) anche citando la fonte. La proprietà è riservata anche per i Supplementi e per gli Estratti curati dalla rivista.

Medizioni S.r.l. non garantisce sull'efficacia e la qualità dei prodotti descritti nelle pagine commerciali.

Direzione della rivista:

Medizioni S.r.l. - Via Monte delle Gioie,13 - 00199 Roma

Condizioni di abbonamento:

Anno 2019 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email: [amministrazione@medizioni.it](mailto:amministrazione@medizioni.it)

