



ISF

www.informazionisuifarmaci.it

Anno 35, n.4, 2011

In questo numero

Editoriale

61

**Appunti per vivere -ragionevolmente?-
tempi irragionevoli**

Gianni Tognoni

La Bussola

63

**Desametasone impianto intravitreale,
Tapentadolo, Silodosina**

Mauro Miselli

Rassegne

70

**Stili di vita vs salute e rischi cardiovascolari:
all'ascolto dei risultati dello studio
"Rischio & Prevenzione"**

Maria Giuseppina Silletta e altri

Il Punto su

79

Etnie e farmaci

"Low T": una nuova malattia?

Gruppo di Lavoro AUSL Reggio Emilia

Area Farmacia

**Nuove parole in farmacia: "cosmeceutici"
Farmaci e sindrome del QT lungo**

La Redazione

Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Reggio Emilia



FARMACIE
COMUNALI
RIUNITE

Informazioni sui Farmaci



Informazioni sui Farmaci *non contiene, né prevede, inserzioni pubblicitarie.*
Aderisce all'ISDB

Direttore
ALBANO DEL FAVERO
Direttore CerPEA, Perugia

Comitato di Redazione

CORRADO BARBUI
Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Psichiatria, Università di Verona

ELENA DALRIO
Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

ELISABETTA DE BASTIANI
Servizio Farmaceutico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento

ERMANNO GABBI
Unità Operativa di Malattie Infettive, Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

EMILIO MAESTRI
Endocrinologo, Azienda USL di Reggio Emilia

NICOLA MAGRINI
CEVEAS, Azienda USL di Modena

MAURO MISELLI
Consulente F.C.R. Reggio Emilia

NICOLA MONTANARO
Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Bologna

ALESSANDRO NAVAIO
Direttore UTIC, Ospedale Civile, Guastalla

ITALO PORTIOLI
Consulente Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

PIETRO RAGNI
Direzione Sanitaria, Azienda USL di Reggio Emilia

GIANNI TOGNONI
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano

DANIELA ZANFI
Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

Direzione, Redazione, Amministrazione
Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Tel. 0522/543450-1-2-3 - Fax 0522/550146
www.informazionisuifarmaci.it

Direttore responsabile
GIAN FRANCO NASI

Registrazione presso il Tribunale di Reggio Emilia n.404 del 30/1/1978



**FARMACIE
COMUNALI
RIUNITE**

Appunti per vivere -ragionevolmente?- tempi irragionevoli

Questa nota si chiude all'indomani della lettera "segreta" (ma svelata al momento giusto?) con la quale la BCE entra nel merito dettagliato di ciò che deve essere la versione italiana della "crisi": ennesimo tassello di apparente rigore-pianificazione che pretende di dare risposte "lineari" (è l'aggettivo che sembra calzare meglio per qualificare i "tagli") al caos.

Questo "quadro di riferimento" (al di là della sua apparente estraneità rispetto all'ambito di interessi di *IsF*) è di fatto molto pertinente: sia perché l'universo sanità-welfare è divenuto un vero e proprio parco giochi per i tagli (\pm) lineari, sia perché rimanda alla situazione che già si vive all'interno del mondo della medicina.

L'ipotesi — ovviamente dubitativa — del titolo che ci si è dati per i 2 minuti di attenzione eventualmente dedicati ad un editoriale, è a questo punto molto chiaro: per non identificarci troppo con, e perciò soccombere anche nell'intelligenza, questi tempi può forse valer la pena scambiarsi appunti che ci permettano di "prendere distanza": non per "sopravvivere", ma per camminare con un minimo di autonomia.

1. Appunto n. 1: è il quadro di riferimento: la crisi non è il tutto. Il suo potere più grosso è quello di imporci una sua obbligatorietà – razionalità – globalità. Il meccanismo è lo stesso che si propone per tutti i campi: anche in sanità. E' proibito investire nel futuro. Le "precisazioni" dei banchieri alla sanità seguono le stesse leggi degli oncologi aggressivi per pazienti in fase terminale: e il rischio che "i governatori" (di vario livello) della sanità prestino una "obbedienza dovuta" (in buona o mala fede) è alto.

È bene ricordarsi - visto che la sanità non cessa di essere un "bene comune", a dispetto della BCE - che viviamo in un paese che per il "bene comune" dell'acqua ha fatto vedere quale era l'unica maggioranza vera. Una buona lettura che occupi un minimo di spazio in questa direzione riguarda proprio i beni comuni¹.

2. Il secondo appunto rimanda direttamente ad una "buona notizia" contenuta in questo numero (pag. 70): il lavoro sugli "stili di vita", al di là dei suoi contenuti tecnici, dice che:

a) continua ad esistere una "cultura possibile" della ricerca nella medicina generale;

b) il controllo dei rischi non sta obbligatoriamente nelle prescrizioni più o meno aggressive di verifiche diagnostiche e di farmaci, ma è estremamente efficace se è il prodotto di un'alleanza tranquilla, flessibile, duratura nel tempo tra i cittadini e la loro vita: la medicina può, ed è benvenuta, far parte del dialogo, senza intrusioni. "L'appunto" è importante per questi tempi: la risposta alle restrizioni, non sta in altre restrizioni, ma nell'esplorare altre strade e creare-rendere visibili nuovi spazi.

3. Per chi volesse confermarsi "scientificamente" in questo atteggiamento che chiede di mantenere bene aperti gli occhi, e di non subire con passività e rassegnazione le direttive dall'alto, può essere utile la lettura del dossier sul ruolo della libertà clinica in tempi in cui la razionalità possibile della EBM rischia di divenire succube

della irrazionalità del mercato². Come suggerisce il lavoro sugli "stili di vita", l'evidenza che serve è quella che accompagna-sostiene la libertà di essere "normalmente" responsabili di quello che si è e si vive.

4. L'appunto sulla priorità della responsabilità intelligente rispetto alla pseudo-scientificità degli algoritmi, delle proiezioni, dei modelli, dei marcatori, delle governance (...strane ed istruttive coincidenze logiche e linguistiche tra le misure ed i criteri di qualità che fanno furore nelle amministrazioni sanitarie, e quelle che sono usate da banchieri e governatori per dar peso agli indici e cancellare le persone) deve essere particolarmente importante, visto che lo si trova ripetuto e confermato con enfasi anche in riviste "istituzionali"³⁻⁶. Che insistono: non fidatevi di "proiettare" aspettative. Per ottimizzare la gestione clinica bisogna investire nell'attenzione alle persone e alla loro storia. Il fallimento di modelli cui obbedire è un'opportunità per diversificarsi, non un invito a ritentare le stesse strade.

5. La notizia del fallimento sostanziale, in termini di proposte intelligenti ed innovative, del vertice delle Nazioni Unite sulle malattie croniche è un "appunto" importante, anche se tutt'altro che inatteso. Dice - ed è anche qui stupefacente la coerenza tra ciò che capita nella medicina e nella società - che la pretesa di ricondurre tutto all'una o all'altra delle governance globali deve essere (a priori, ormai, visto il loro ricorrente impatto peggiorativo sulle crisi) considerata un rischio grave: perché tocca e dichiara "illegali"

le necessità della dialettica, della diversità, della sperimentazione fatta sulla concretezza dei bisogni delle popolazioni reali⁷⁻⁹.

6. "Incorporate clinical research within the learning health system, so that evidence generation becomes integral to the culture of clinical practice"¹⁰.

Si è lasciata la stringatezza compatta dell'inglese a questa citazione di due "autori" chiave della ricerca e della salute pubblica degli USA, che chiude come un imperativo un loro articolo sulla gravità (altrimenti irreversibile, dichiarano) della ricerca USA, intrappolata negli interessi, economici dell'industria e delle assicurazioni. E' bene che ognuno si faccia la sua traduzione. Quella che qui proponiamo è di nuovo il rimando alla esperienza di ricerca sui/con gli stili di vita: le risposte bisogna trovarle là dove ci sono le domande, e devono essere trovate insieme, "facendo cammino": non formandosi (obbligati? o illusi?) in attesa di risposte da governi tecnici, o da tavoli di concertazione.

7. Una traduzione simile, e complementare, viene proposta da

un altro "appuntamento", lungo, eloquente, che si ritrova in un "articolo speciale" pubblicato in sede certo non sospetta¹¹, importante per due aspetti che si spera contribuiscano a stimolare la lettura di tutto l'articolo:

a) **il messaggio**: cambiare di quartiere, da uno molto povero, ad uno anche solo un poco meno povero, previene l'obesità ed il diabete: come quando si diceva: "basta cambiare un po' l'aria": il bene comune del vivere in un ambiente solo un po' meno umanamente indegno è più efficace (senza interventi "personalizzati") di farmaci, diete, raccomandazioni, elucubrazioni, previsioni, tipo quelle delle N.U. (v. appunto 5).

b) **la seconda parte del titolo**: "A randomized social experiment". E' la società che deve essere non solo oggetto, ma soggetto di sperimentazione. Passo in avanti importante, e complementare, rispetto all'appunto 6: come dice la conclusione dell'articolo: il perché ciò succede non è del tutto chiaro, ma è la strada su cui investire: è affascinante e fa bene". E' bene

essere obbligati a camminare nell'incertezza.

8. Un editoriale di Lancet¹² propone di estendere l'approccio, e la libertà di pensiero, dell'appunto precedente, ad una situazione infinitamente diversa, ma che nella stessa maniera intreccia medicina e società, come è la fine della vita. "L'evidenza" è la flessibilità-libertà-responsabilità di prendere sul serio, ed essere "accountable for", la specificità dei bisogni che non è quantificabile secondo, criteri definibili (e finanziabili o meno) a tavolino.

9. Tempi di crisi, di tagli, di essenzialità: e se fosse l'opportunità di pensieri di "decrescita"? non per echeggiare-sposare dottrine più o meno suggestive, ma per riprendere la fiducia di avere il diritto-dovere di ri-definire che cosa sono gli "essential health benefits"¹³. Un tempo il termine essenziale coincideva con le maggioranze portatrici di bisogni: ora rischia di delimitare le aree che il mercato - economico e politico - ritiene per sé convenienti.

Bibliografia

1. Mattei U. Beni comuni: un manifesto. Laterza, 2011.
2. *Int J Epidemiology* 2011; 40: 849-861.
3. Kansagara D et al. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. *JAMA* 2011; 306:1688-98.
4. Maisel A. Biomonitoring and biomarker-guided therapy the next step in heart failure and biomarker research. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1890-2.
5. Gheorghiadu M, Braunwald E. Hospitalizations for heart failure in the United States -a sign of hope. *JAMA* 2011; 306:1705-6.
6. Rodeheffer RJ. Hypertension and Heart Failure: The ALLHAT Imperative. *Circulation* 2011; 124:1803-5.
7. Cohen D. Will industry influence derail UN summit? *BMJ* 2011; 343:d5328.

8. Stuckler D et al. Commentary: UN high level meeting on non-communicable diseases: an opportunity for whom? *BMJ* 2011; 343:d5336.
9. Yach D. Nutritional change is not a simple answer to non-communicable diseases. *BMJ* 2011; 343:d5097.
10. Califf RM, Harrington RA. American industry and the U.S. Cardiovascular Clinical Research Enterprise an appropriate analogy? *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:677-80.
11. Ludwig J et al. Neighborhoods, obesity, and diabetes -a randomized social experiment. *N Engl J Med* 2011; 365:1509-19.
12. Kelley AS. Treatment intensity at end of life -time to act on the evidence. *Lancet* 2011; 378:1364-5.
13. Iglehart JK. Defining essential health benefits--the view from the IOM Committee. *N Engl J Med* 2011; 365:1461-3.

Desametasone impianto intravitreale

<p>Ozurdex</p> <p>Impianto intravitreale contenente 700 mcg di desametasone</p> <p>Classe H</p>	<p>Allergan</p> <p>€ 942,21 (prezzo ex factory)</p>	<p>Indicazioni registrate: <i>Trattamento di pazienti adulti con edema secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o a occlusione retinica centrale (CRVO).</i></p> <p>Dosaggio: <i>un impianto per via intravitreale nell'occhio interessato.</i></p>
--	--	--

Proprietà farmacologiche

Ozurdex è un impianto intravitreale monouso contenente 700 mcg di desametasone registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento dell'edema secondario ad occlusione venosa retinica di branca o centrale.

L'applicatore consiste in un pistone (in acciaio inossidabile) posto all'interno di un ago in cui è alloggiato l'impianto sterile a rilascio prolungato (a forma di cilindretto) mantenuto in posizione da un manicotto in silicone¹. Il pistone è controllato da una leva posta lateralmente sul corpo dell'applicatore¹. L'ago è protetto da un tappo, mentre la leva è dotata di linguetta di sicurezza. L'applicatore è confezionato in una busta sigillata contenente una bustina di essiccante.

In uno studio condotto sull'animale (scimmie), dopo una singola iniezione intravitreale di *Ozurdex*, le concentrazioni massime di desametasone nel vitreo e nella cornea sono state rispettivamente di 1.110 ng/ml e 213 ng/ml (al giorno 60); dopo 6 mesi i livelli sono risultati al di sotto della determinazione quantitativa². Nei due studi sull'efficacia, sono state dosate le concentrazioni plasmatiche di desametasone in un sottogruppo di 21 pazienti dopo 7, 30, 60 e 90 giorni dall'impianto intravitreale: l'86% dei valori delle concentrazioni plasmatiche è stato al di sotto del limite inferiore di de-

terminazione³.

La matrice viene idrolizzata lentamente ad acido lattico e acido glicolico e ulteriormente degradata ad anidride carbonica e acqua¹.

Efficacia clinica

L'occlusione di una vena retinica è la seconda più diffusa forma di retinopatia vascolare dopo la retinopatia diabetica. Interessa una percentuale variabile dallo 0,7% all'1,6% dei soggetti con più di 50 anni, più frequentemente gli ultra65enni. Condizioni predisponenti sono l'ipertensione, il diabete, il glaucoma e molti disordini ematologici (aumento della viscosità del sangue, ematocrito elevato). L'occlusione provoca una diminuzione della vista in genere unilaterale, che è indolore e improvvisa se è coinvolta la vena retinica centrale⁴. L'edema maculare rappresenta una delle complicanze dell'occlusione venosa retinica. Nella metà dei pazienti l'edema si risolve spontaneamente, con recupero parziale della vista nell'arco di 3-6 mesi (almeno 10/20)^{4,5}. Allo stato attuale non esistono terapie risolutive, capaci di garantire un miglioramento rapido e consistente della acuità visiva⁴. I possibili fattori predisponenti devono essere individuati e corretti, mantenendo uno stretto monitoraggio oculistico per eventuali complicanze, prima fra tutte la neovascolarizzazione. Per trattare l'edema vengono attualmen-

te utilizzati *off label* farmaci che inibiscono il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) bevacizumab e ranibizumab così come i corticosteroidi (es. triamcinolone). Un altro trattamento della occlusione retinica di branca è la fotocoagulazione con laser.

La valutazione clinica dell'impianto intravitreale di desametasone si basa su 2 studi randomizzati, controllati, in doppio cieco, con lo stesso disegno sperimentale, realizzati su 1.267 pazienti con edema maculare associato ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO, di durata da 6 settimane a 12 mesi) o centrale (CRVO, di durata da 6 settimane a 9 mesi)^{3,6}. I due studi hanno confrontato il trattamento con impianti di desametasone 350 mcg o 700 mcg con una procedura simulata (applicazione dell'impianto privo di ago). Al momento dell'arruolamento i pazienti presentavano un punteggio relativo all'acuità visiva (best corrected visual acuity, BCVA) compreso tra 34 e 68 lettere secondo i criteri ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study)* e uno spessore retinico ≥ 300 micron in base all'OCT (tomografia a coerenza ottica). In un terzo circa dei pazienti l'edema maculare era secondario a CRVO. La misura di esito primaria (analisi per "intention to treat"), era rappresentata dalla percentuale di pazienti che raggiungevano un miglioramento BVCA ≥ 15 lettere dopo 6 mesi (1° studio) o dopo 3 mesi (2° studio) usando il metodo ETDRS. Il desametasone 700 mcg

* L'ETDRS definisce un punteggio da 0 a 100 che rappresenta le lettere che il paziente è in grado di leggere correttamente.

(la dose registrata) si è dimostrato statisticamente superiore alla procedura simulata solo nel secondo studio dove le percentuali di pazienti con miglioramento ≥ 15 lettere a 90 giorni sono state 22,4% vs 12,4%. Aggregando i dati, la differenza nel miglioramento dell'acuità è risultata significativa dopo 30 giorni (21,3% vs 7,5%) e 90 giorni (21,8% vs 13,1%), ma non dopo 6 mesi (21,5% vs 17,6%)³. Dopo 6 mesi non è risultata significativa neppure la riduzione media dello spessore retinico (-119,3 micron) rispetto alla procedura simulata. Secondo una analisi retrospettiva per sottogruppi, sarebbero i pazienti con occlusione della vena retinica centrale a beneficiare maggiormente del trattamento con desametasone 700 mcg³.

I pazienti che dopo 6 mesi presentavano valori di BVCA <84 lettere oppure uno spessore retinico >250 micron all'OTC e per i quali, secondo l'opinione dello sperimentatore, il trattamento non rappresentava un rischio erano idonei per una ulteriore somministrazione di desametasone 700 mcg nell'ambito di una estensione in aperto dello studio della durata di 12 mesi⁷. Dei pazienti arruolati nei due studi, il 93% (n=997) ha ricevuto una seconda iniezione di desametasone da 5 a 7 mesi dopo il trattamento iniziale. Quello che è dato sapere è che, come per il trattamento iniziale, il miglioramento BVCA ≥ 15 massimo è stato osservato al giorno 60 della fase in aperto e i tassi di risposta cumulativi sono stati maggiori nei pazienti che hanno ricevuto due iniezioni consecutive di desametasone. I criteri di ri-trattamento dello studio non sono stati trasferiti nella scheda tecnica del

farmaco che afferma genericamente "Se il paziente manifesta una perdita dell'acuità visiva dopo la risposta al trattamento e se, a giudizio del medico potrebbe beneficiare di un ri-trattamento senza essere esposto ad un rischio significativo, si deve considerare un ulteriore trattamento"¹. Diversi studi clinici randomizzati, controllati, hanno dimostrato l'efficacia del laser⁸, del triamcinolone acetone (dosi ripetute di 1 o 4 mg)^{8,9} e del ranibizumab (iniezioni mensili di 0,3- 0,5 mg) sia a 6 mesi^{10,11} che a 12 mesi¹² nel trattamento della occlusione vascolare retinica. Non si sa come il desametasone si rapporti con questi farmaci.

Effetti indesiderati

Nei due studi comparativi, nel corso dei 6 mesi di follow up l'incidenza complessiva degli eventi avversi oculari è stata del 63% nel gruppo desametasone 700 mcg e del 43% nel gruppo iniezione simulata⁶. Oltre alle reazioni correlate alla procedura di iniezione intravitreale come l'emorragia congiuntivale (20,2%) e il dolore all'occhio (7,4%), il desametasone si è associato più frequentemente ad aumento (≥ 25 mmHg) della pressione intraoculare (IOP, 16%) e cataratta (7,3%)⁶. L'aumento della IOP è stato massimo dopo 60 giorni per poi tornare al livello ba-

sale entro 6 mesi. In alcuni casi l'innalzamento della IOP è stato gestito senza alcun trattamento, altri hanno richiesto l'uso temporaneo di una terapia antipertensiva topica e in 3 pazienti (0,7%) si sono rese necessarie procedure di intervento laser o chirurgico. Nei pazienti che hanno ricevuto la seconda somministrazione intravitreale di desametasone, l'incidenza complessiva di cataratta ad 1 anno è risultata più elevata (29,8%) e un ulteriore 10% dei pazienti ha dovuto ricorrere ad una terapia topica per ridurre l'aumento della pressione intraoculare⁷.

Avvertenze

L'RCP raccomanda di impiegare un antibiotico topico a largo spettro sia nei giorni precedenti e il giorno stesso della iniezione intravitreale che nei giorni successivi, ma non indica l'antibiotico né la durata del trattamento¹. I report disponibili non menzionano se negli studi clinici siano stati utilizzati o meno antibiotici^{3,6}.

Costo

Il costo annuo (2^a somministrazione dopo 6 mesi) di un trattamento con Ozurdex è di 1.884 euro.

Ozurdex è un impianto contenente 700 mcg di desametasone per via intravitreale. Nei pazienti con occlusione venosa retinica complicata da edema maculare, la somministrazione di desametasone migliora più rapidamente l'acuità visiva rispetto al non trattamento, ma la differenza non è più significativa dopo 6 mesi. Gli effetti indesiderati sono quelli tipici dei corticosteroidi iniettati per via intravitreale, in particolare aumento della pressione intraoculare e sviluppo di cataratta.

Bibliografia

1. Ozurdex. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
2. Chang-Lin JE et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:80-6.
3. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Ozurdex. Procedure No EMEA/H/C/001140. www.emea.europa.eu.
4. Rennie C and Kirwan JF. Haemodilution for retinal vein occlusion (Cochrane protocol). *Cochrane Library* 2009; issue 1:11pages.
5. Yau JW et al. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J* 2008; 38:904-10.
6. Haller JA et al. for Ozurdex GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117:1134-46.
7. Haller JA et al. for Ozurdex GENEVA Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011 Jul 15 [Epub ahead of print].
8. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the effi-

- cacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:1115-28.
9. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:1101-14.
10. Campochiaro PA et al. for BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117:1102-12.
11. Brown DM et al. for CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117:1124-33.
12. Brown DM et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118:1594-602.

Tapentadolo

Palexia	Formenti	Indicazioni registrate: <i>Trattamento, negli adulti, del dolore cronico severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.</i>
30 compresse 50 mg R.P.	€ 23,38	Dosaggio: <i>Il regime posologico va personalizzato in funzione dell'intensità del dolore, delle terapie precedenti e delle possibilità di monitorare il paziente. Nei pazienti che non stanno assumendo analgesici oppioidi, 50 mg 2 volte al giorno. Uno schema di titolazione con incrementi pari a 50 mg 2 volte al di ogni 3 giorni, è appropriato per ottenere un controllo adeguato del dolore nella maggior parte dei pazienti. Dosi giornaliere superiori a 500mg non sono raccomandate.</i>
30 compresse 100 mg R.P.	€ 46,10	
30 compresse 150 mg R.P.	€ 59,49	
30 compresse 200 mg R.P.	€ 72,55	
30 compresse 250 mg R.P.	€ 90,69	
Classe A del PTN Tabella II D legge 49/2006		

Proprietà farmacologiche

Il tapentadolo è un analgesico ad azione centrale in compresse a rilascio prolungato (R.P.), registrato tramite procedura di mutuo riconoscimento nel trattamento del dolore cronico grave (il paese di prima registrazione è stato la Germania). Negli USA, il tapentadolo è in commercio dal 2009 in compresse a cessione immediata (*Nucynta* della Johnson & Johnson).

Il farmaco abbina un duplice meccanismo d'azione: agisce da agonista sui recettori μ per gli oppioidi e inibisce la ricaptazione della noradrenalina¹. Presenta una certa somiglianza strutturale col tramadolo (della stessa ditta produttrice) che stimola anch'esso i recettori per gli oppioidi e blocca la ricaptazione della noradrenalina (e della serotonina), ma è stato escluso dall'elenco delle sostanze stupefacenti.

Dopo somministrazione orale delle compresse a rilascio prolungato, le concentrazioni sieriche massime di tapentadolo si osservano tra le 3 e le 6 ore¹. Metabolizzato prevalentemente a livello epatico mediante coniugazione con acido glucuronico, il tapentadolo e i suoi metaboliti inattivi vengono eliminati per via renale (99%)¹. L'emivita di 4 ore indicata nell'RCP¹ non è compatibile col profilo farmacocinetico e certa-

mente si riferisce alla formulazione a cessione immediata.

Efficacia clinica

In 3 studi controllati, randomizzati, il tapentadolo in formulazione a rilascio immediato (non commercializzata in Italia) si è dimostrato più efficace del placebo e "non inferiore" all'ossicodone a rilascio immediato nel trattamento a breve termine del dolore postoperatorio da estrazione dentale in dose singola (n=400)², da bunionectomia (intervento per l'alluce valgo) per la durata di 3 giorni (n=603)³ e da artropatia degenerativa per la durata di 5 giorni (n=659)⁴.

Altri 3 studi randomizzati, controllati, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, hanno preso in esame la preparazione a cessione protratta nel dolore osteoarticolare e neuropatico cronico in pazienti già in trattamento con analgesici da almeno 3 mesi⁵⁻⁷. Gli studi sono stati di superiorità verso placebo; l'ossicodone rappresentava il controllo attivo, senza una analisi predefinita di "non inferiorità". Dopo il periodo di washout dagli analgesici (variabile dai 3 ai 7 giorni), i pazienti arruolati presentavano un dolore di intensità media ≥ 5 su una scala numerica a 11 punti (NRS) da 0 (nessun dolore) a 10 (il peggior dolore).

L'efficacia è stata valutata sulla base delle modificazioni dell'intensità del dolore rispetto al baseline misurato dal paziente sulla scala NRS nel corso delle 12 settimane di trattamento.

Ad oggi non sono disponibili dati sul trattamento del dolore da cancro.

Dolore osteoarticolare cronico

Nei due studi, i pazienti adulti con dolore osteoarticolare sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere tapentadolo, ossicodone o placebo. Durante una fase di titolazione in aperto (3 settimane), i pazienti hanno iniziato ad assumere tapentadolo R.P. 50 mg per 2/die e ossicodone R.P. 10 mg per 2/die o placebo con aumenti progressivi ogni 3 giorni sino al raggiungimento della dose ottimale (massimo 250 mg 2 volte al giorno per il tapentadolo e 50 mg 2 volte al giorno per l'ossicodone). Il rapporto di 5:1 tra le dosi di tapentadolo e ossicodone è stato scelto in funzione della equivalenza di 2,5:1 tra tapentadolo e morfina rilevata in studi preclinici e della potenza doppia dell'ossicodone nei confronti della morfina. Durante questa fase era consentito l'uso di paracetamolo (≤ 1 g/die) come analgesico rescue. I pazienti sono poi entrati in una fase di trattamento in doppio cieco della durata di 12 settimane.

Nel primo studio, condotto su 981 pazienti con dolore moderato-grave da *lombalgia cronica* (più del 50% dei quali in precedente trattamento con analgesici oppiacei), il tapentadolo R.P. ha ridotto il dolore in misura statisticamente significativa rispetto al placebo sia dopo 12 settimane (-0,8 punti) che nel corso dell'intero periodo di mantenimento (-0,7 punti), in modo analogo a quanto osservato con l'ossicodone R.P. (rispettivamente -0,9 e -0,8 punti verso placebo)⁵. La dose media giornaliera di tapentadolo è stata di 400 mg, quella dell'ossicodone di 80 mg.

Nel secondo studio, realizzato su 1.030 pazienti con *osteoartrosi del ginocchio* con dolore da moderato a grave (84% dei pazienti con punteggio ≥ 6 sulla scala NRS), la differenza nella diminuzione del dolore rilevata con tapentadolo R.P. (-0,7 punti sia durante tutto il periodo di mantenimento che l'ultima settimana) è risultata statisticamente significativa rispetto al placebo⁶. Con l'ossicodone R.P. la differenza rispetto al placebo è stata significativa durante il periodo di mantenimento, ma non durante l'ultima settimana di trattamento.

In uno studio in aperto nel quale l'obiettivo principale era costituito dalla sicurezza a lungo termine di tapentadolo verso ossicodone, è stato effettuato anche un confronto dell'efficacia relativa dei due farmaci⁷. 1.117 pazienti con dolore osteoarticolare cronico moderato-grave (da lombalgia, osteoartrosi del ginocchio o dell'anca) in trattamento da almeno 3 mesi con analgesici (50% oppiacei), sono stati randomizzati in rapporto 4:1 a tapentadolo a rilascio prolungato (100-250 mg per 2/die) o ad ossicodone a rilascio prolungato (20-50 mg per 2/die). Dopo una fase di wash out e di titolazione del dosaggio, il trattamento si è protratto per almeno 1 anno⁷. L'efficacia è stata valutata sulla base del giudizio espresso dal paziente nei confronti del farmaco che stava assumendo sulla scala NRS a 11 punti nel corso delle 16 visite di controllo previste. Il dolore iniziale di intensità di 7,6 in entrambi i gruppi si è ridotto mediamente a 4,4 con tapentadolo e 4,5 con ossicodone. I drop out dovuti a

inefficacia sono stati 8% con tapentadolo contro 3% con ossicodone.

Dolore neuropatico

Uno studio ha coinvolto 588 pazienti diabetici adulti con storia di neuropatia da almeno 3 mesi in trattamento con analgesici (in un terzo dei casi oppiacei) e dolore di intensità ≥ 5 sulla scala numerica a 11 punti⁸. Dopo una fase di titolazione in aperto di 3 settimane durante la quale il tapentadolo è stato impiegato a dosi crescenti (da 50 mg per 2/die sino ad un massimo di 250 mg per 2/die), i pazienti (n=395) con miglioramento minimo di 1 punto sulla scala NRS sono stati randomizzati a placebo o a tapentadolo (alla dose ottimale rilevata nella fase in aperto) in doppio cieco per un periodo di 12 settimane. Solo il 67% dei pazienti inizialmente arruolati ha preso parte alla fase di randomizzazione e più della metà dei pazienti esclusi (pari al 20% del totale) ha sospeso il trattamento per la comparsa di eventi avversi. Nei 395 pazienti che hanno assunto tapentadolo nella fase in aperto e hanno continuato il farmaco in doppio cieco, l'intensità del dolore si è ridotta da 7,3 a 3,5. Durante l'ultima settimana di trattamento (misura di esito principale), nel gruppo tapentadolo il dolore è rimasto costante mentre nel gruppo placebo è aumentato: la differenza, corrispondente a -1,3 punti, è risultata statisticamente significativa. Ad ottenere un miglioramento minimo del 30% del dolore è stato il 60% dei pazienti nel periodo di titolazione in aperto e il 54% dei pazienti se si fa riferimento alla fase pre-titolazione al termine delle 15 settimane di trattamento.

Effetti indesiderati

Nei due RCT realizzati nel trattamento del dolore osteoarticolare, gli effetti indesiderati sono risultati meno frequenti con tapentadolo (75-76%) che con ossicodone (85-87%)^{5,6}. La differente tollerabilità a favore del tapentadolo è derivata principalmente dalla minore incidenza di eventi avversi gastrointestinali: nausea (20-21% vs 34-36%), vomito (5-9% vs 18-19%) e soprattutto stitichezza (14-19% vs 27-37%).

Nei pazienti trattati con tapentadolo sono risultati invece più frequenti la secchezza della bocca (6-8% vs 4%), la diarrea (5-6% vs 2-5%) e la dispepsia (5% vs 2%). Tra gli effetti indesiderati a carico del SNC, a fronte di una maggiore incidenza di cefalea 15-20%, il tapentadolo si è associato a meno casi di vertigine (12-18% vs 17-19%) e sonnolenza (11-13% vs 16-20%)^{5,6}. Il prurito è stato più frequente con ossicodone (13-17% vs 7%).

Nello studio che aveva come obiettivo principale la sicurezza a lungo termine, la percentuale di pazienti che hanno completato l'anno di trattamento è stata del 46% con tapentadolo e del 35% con ossicodone⁷. La ragione principale della sospensione è stata la comparsa di eventi avversi (23% con tapentadolo vs 37% con ossicodone) che hanno avuto una incidenza complessiva molto alta, rispettivamente dell'86% e del 91%; quelli gravi sono risultati più frequenti con tapentadolo che con ossicodone (5,5% vs 4%). Il tapentadolo si è dimostrato meglio tollerato dell'ossicodone in virtù di un miglior profilo di effetti gastrointestinali [stitichezza (23% vs 39%), nausea (18% vs 33%), vomito (7% vs 13%)] e una incidenza più bassa di vertigini (15% vs 19%) e prurito (5% vs 10%), ma si è associato a più frequenti disturbi di tipo psichiatrico (21% vs 13%) in particolare insonnia (7% vs 4%), ansia, depressione, irritabilità e irrequietezza, oltre che sonnolenza (15% vs 11%), cefalea (13% vs 8%), secchezza della bocca (9% vs 4%) e diarrea (8% vs 5%)⁷.

Avvertenze

Il tapentadolo ha un potenziale di abuso e di dipendenza¹. In seguito a improvvisa interruzione del trattamento con tapentadolo possono verificarsi sintomi di astinenza¹. Nello studio di tollerabilità ad 1 anno, dopo 8 giorni di trattamento un paziente ha manifestato una reazione da sospensione grave⁷.

Gli epilettici sono stati esclusi dagli studi clinici, pertanto non è possibile stabilire la sicurezza del tapentadolo (che ha una attività sui recettori mu) in pazienti a rischio di convulsioni.

Costo

Il costo di un trattamento mensile con tapentadolo a rilascio prolungato alla dose giornaliera di 400 mg (200 mg per 2/die) è di 145 €; un analogo trattamento con ossicodone retard (*Oxycontin R.P.*) alla dose giornaliera equianalgésica di 80 mg (40 mg per 2/die) ha un costo di 118 €.

Il tapentadolo è un analgesico orale ad azione centrale con attività di tipo oppioide e adrenergica. In pazienti con dolore osteoarticolare moderato-grave è risultato superiore al placebo e non inferiore all'ossicodone, entrambi nella formulazione a rilascio prolungato. Complessivamente si è dimostrato meglio tollerato dell'ossicodone in virtù di una minore incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali (in particolare nausea, vomito, stitichezza) oltre che di prurito, ma si è più frequentemente associato a eventi avversi gravi e di tipo psichiatrico (in particolare insonnia). Non è stato studiato nel trattamento del dolore da cancro.

Bibliografia

1. *Palexia*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Kleinter R et al. Single dose analgesic efficacy of tapentadol in post-surgical dental pain: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2008; 107:2048-55.
3. Daniels S et al. A randomized, double-blind, phase 3 study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:765-76.
4. Hartrick C et al. Efficacy & tolerability tapentadol immediate release & oxycodone HCL immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: a 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther* 2009; 31:260-71.
5. Buynak R et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active- controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:1787-804.
6. Afilalo M et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Invest* 2010; 30:489-505.
7. Wild JE et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Practice* 2010; 10:416-27.
8. Schwartz S et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 151-62.

Silodosina

<p>Silodyx Urorec</p> <p>30 capsule 4 mg 30 capsule 8 mg</p> <p>Classe A del PTN</p>	<p>Nycomed Recordati</p> <p>€ 7,32 € 14,63</p>	<p>Indicazioni registrate: <i>Trattamento dei segni e dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).</i></p> <p>Dosaggio: <i>una capsula da 8 mg al giorno. Nei pazienti con insufficienza renale moderata, la dose raccomandata è di 4 mg al giorno.</i></p>
--	--	--

Proprietà farmacologiche

La silodosina è un alfa-bloccante registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB). Si tratta del 6° principio attivo della classe con questa indicazione terapeutica.

La silodosina è altamente selettiva nei confronti dei recettori alfa1A localizzati principalmente nel collo vescicale e nella prostata¹. Il blocco di questo sottotipo recettoriale determina un rilassamento

del tono della muscolatura liscia e riduzione della resistenza al flusso urinario con conseguente miglioramento dei sintomi irritativi legati al riempimento, come pollachiuria, nicturia, urgenza minzionale e di quelli ostruttivi come minzione intermittente e svuotamento incompleto associati all'IPB. Il farmaco presenta una affinità molto più bassa per i recettori alfa1B presenti sulla muscolatura liscia vascolare; l'antagonismo su questi sottotipi recettoriali provoca un rilasciamento vascolare sistemico con rischio di

ipotensione posturale e sincope. Somministrata per via orale, la silodosina viene ben assorbita e raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime dopo circa 2,5 ore. Viene ampiamente metabolizzata nel fegato tramite glucuronazione, alcol/aldeide deidrogenasi e ossidazione, principalmente ad opera del CYP3A4. Il metabolita principale nel plasma, il coniugato dell'acido glucuronico di silodosina, è farmacologicamente attivo e ha un tempo di dimezzamento prolungato. L'eliminazione è con

le feci (55%) e con le urine (34%). L'emivita terminale della silodosina e del suo metabolita è rispettivamente di 11 e 18-24 ore¹.

Efficacia clinica

La silodosina è stata valutata in 4 studi randomizzati, controllati, in doppio cieco, condotti in più di 2.500 pazienti con IPB²⁻⁵. La misura di esito principale adottata in tutti gli studi era rappresentata dalla variazione del punteggio IPSS rispetto al basale. L'IPSS (International Prostate Symptom Score) è una scala composta da 7 domande sui sintomi urinari irritativi e ostruttivi; a ciascuna risposta è associato un punteggio da 0 a 5 sino ad un massimo complessivo di 35: un punteggio ≤ 7 indica sintomi lievi, da 8 a 19 sintomi moderati, >20 sintomi gravi.

Nel primo studio, realizzato in Giappone, 457 pazienti con ipertrofia prostatica benigna, con punteggio IPSS ≥ 8 , flusso urinario massimo (Qmax) <15 ml/s e volume urinario residuo post-minzionale <100 ml, sono stati randomizzati a silodosina (n=176, 4 mg 2 volte al giorno), a tamsulosina (n=192, 200 mcg una volta al giorno, metà della dose abituale) o a placebo (n=89) per 12 settimane². Il miglioramento medio dei punteggi IPSS è risultato simile a quello osservato con tamsulosina (- 8,3 vs - 6,8) e significativamente superiore a quello rilevato con placebo (-5,3).

Gli altri 3 studi, condotti negli Stati Uniti e in Europa, hanno arruolato pazienti con IPSS ≥ 13 e Qmax compreso tra 4 e 15 ml/s. Nei due studi americani, 1.538 pazienti con IPB sono stati trattati con placebo in una fase *run in* di 4 settimane; i pazienti con risposta insoddisfacente al placebo (n=923 con IPSS medio di 21) sono stati randomizzati a silodosina (8 mg una volta al giorno) o a placebo³. Dopo 12 settimane, il punteggio IPSS si è

ridotto in misura statisticamente significativa nel gruppo silodosina rispetto al gruppo placebo (-6,4 vs -3,5). Anche la differenza nei punteggi IPSS relativi ai sintomi irritativi e ostruttivi così come la determinazione del Qmax (end point secondari) è risultata significativa a favore della silodosina.

Agli 832 pazienti che hanno portato a termine lo studio è stata offerta la possibilità di partecipare ad una estensione in aperto della durata di 40 settimane. Tra i 661 pazienti che hanno accettato di proseguire o iniziare il trattamento con silodosina 8 mg al giorno, 435 hanno completato il follow up di 9 mesi⁴. Tra i pazienti che hanno continuato ad assumere la silodosina il punteggio IPSS (end point secondario) si è ridotto di 1,6 punti, mentre in quelli precedentemente trattati con placebo la diminuzione del punteggio IPSS è stata più marcata (-4,5).

Il terzo studio, realizzato in Europa, ha valutato la superiorità della silodosina nei confronti del placebo e la "non inferiorità" rispetto alla tamsulosina⁵. I 1.228 pazienti arruolati sono entrati in una fase di wash-out di 2 settimane e in una successiva fase di run-in con placebo di 4 settimane al termine delle quali sono stati esclusi quanti presentavano una diminuzione $\geq 25\%$ del punteggio IPSS e un incremento $\geq 30\%$ del Qmax rispetto al basale. I 995 pazienti con scarsa risposta al placebo e IPSS medio di 19 sono stati randomizzati a silodosina (8 mg una volta al giorno), a tamsulosina (400 mcg una volta al giorno) o a placebo per 12 settimane. Al termine dello studio, la variazione del IPSS rispetto al basale è stata -7 punti con silodosina, - 6,7 con tamsulosina e - 4,7 con placebo⁵. La percentuale di responders (cioè con miglioramento dell'IPSS di almeno il 25%) è risultata significativamente maggiore nei gruppi silodosina (66,8%) e tamsulosina (65,4%) in confronto al gruppo placebo (50,8%). La differenza con placebo è risultata

statisticamente significativa anche nei sintomi ostruttivi e irritativi. Tra i parametri secondari di valutazione di efficacia, nell'aumento del Qmax nessuno dei due farmaci si è invece dimostrato superiore al placebo.

Effetti indesiderati

Negli studi controllati verso placebo, l'incidenza degli eventi avversi è stata del 28,8% con silodosina e del 9% con placebo³. Gli eventi avversi più frequentemente associati alla silodosina sono stati eiaculazione retrograda o aneiaculazione (volume dell'eiaculato ridotto o assente, 23,6%), vertigini (2,1%), ipotensione ortostatica (1,3%), congestione nasale (1,3%), cefalea (1,3%) e diarrea (1%)³. Nello studio giapponese² e in quello europeo di "non inferiorità"⁵, l'eiaculazione retrograda o assente ha avuto una incidenza molto più alta con silodosina rispetto a quanto osservato con tamsulosina (22,3% vs 1,6% e 14,2% vs 2,1%).

Nello studio di estensione della durata di 9 mesi, ad interrompere la silodosina per la comparsa di questo problema è stato il 7,5% dei pazienti precedentemente trattati con placebo e l'1,9% di quelli che hanno continuato il trattamento col farmaco⁴. La minore o assente emissione di sperma al momento dell'orgasmo (dovuta alle minori contrazioni ritmiche dei muscoli bulbocavernosi e del pavimento pelvico) può compromettere la fertilità, ma ha anche un impatto fortemente negativo sul grado di soddisfazione/piacere soggettivo nei soggetti sessualmente attivi⁶. L'effetto è transitorio e reversibile alla sospensione del trattamento.

Al sistema di sorveglianza giapponese (in Giappone il farmaco è in commercio dal 2006) sono stati segnalati effetti indesiderati

non rilevati nel corso degli studi clinici come casi di sincope e di epatopatia (ittero compreso)³.

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) è una evenienza rilevata in pazienti trattati con alfa-bloccanti che può aumentare le complicanze durante l'intervento di cataratta. Trattandosi con ogni probabilità di un "effetto di classe", l'uso di silodosina è sconsigliato nei pazienti in attesa di un intervento chirurgico

di cataratta¹.

Interazioni

L'RCP del farmaco sconsiglia l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo o ritonavir) perché aumentano di 3-4 volte le concentrazioni plasmatiche massime della silodosina¹.

Costo

Il trattamento con silodosina (8 mg/die) ha un costo mensile di 14,6 euro. Un analogo trattamento con tamsulosina (generico, 400 mcg/die) ha un costo mensile di 8,3 euro, con alfuzosina (generico 10 mg/die) di 8,8 euro, con doxazosina (generico, 4 mg/die) di 7,4 euro, con terazosina (generico, 10 mg/die) di 9,9 euro.

La silodosina è un nuovo inibitore selettivo dei recettori alfa1A-adrenergici. Nel trattamento dei disturbi urinari ostruttivi e irritativi dei pazienti con ipertrofia prostatica benigna non presenta alcun vantaggio rispetto agli altri farmaci analoghi, è peggio tollerato (si associa ad una incidenza significativamente più alta di eiaculazione retrograda) e ha un costo quasi doppio.

Bibliografia

1. Urorec. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
2. Kawabe K. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006; 98:1019-24.
3. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Urorec. Procedure No. EMEA/H/C/001092. 10 January 2010. www.emea.europa.eu.
4. Marks LS et al. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. *Urology* 2009; 74:1318-22.
5. Chapple CR et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011; 59:342-52.
6. Shimizu F et al. Impact of dry ejaculation caused by high selective alpha1A-blocker: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study in healthy volunteer men. *J Sex Med* 2010; 7:1277-83.

Stili di vita *vs* salute e rischi cardiovascolari: all'ascolto dei risultati dello studio "Rischio & Prevenzione"

Quadro di riferimento

Si è appena concluso in Italia, con la partecipazione di 860 medici di medicina generale distribuiti in (quasi) tutte le Regioni italiane (Figura 1), una ricerca veramente unica, anche a livello internazionale. Con l'adozione di un protocollo che prevedeva un duplice obiettivo - epidemiologico e sperimentale - (Figura 2) si è realizzato uno studio che ha incluso 12.513 pazienti in una coorte prospettica che è stata seguita per un tempo mediano di 3,9 anni. Lo studio ha permesso di verificare la storia naturale-assistenziale di una popolazione considerata rappresentativa, secondo la terminologia classica, di che cosa è oggi la "prevenzione primaria" in un sistema sanitario che prevede [ancora] il pieno accesso dei cittadini a tutti gli interventi, farmacologici e no, che sono previsti-raccomandati per i soggetti percepiti e qualificati dal loro medico come ad alto rischio cardiovascolare, pur non avendo nella loro storia un evento cardiovascolare (che, sempre nella accezione più normalmente accettata, determinerebbe il passaggio da una condizione di prevenzione primaria ad una di prevenzione secondaria). La filosofia generale, i metodi specifici, la gestione concreta

dello studio sono ritrovabili nel protocollo recentemente pubblicato¹. I risultati relativi alla valutazione della componente sperimentale dello studio sono or-

mai pronti per la pubblicazione, ma non sono oggetto di questo contributo, che è dedicato specificamente alla valutazione epidemiologica del se e quanto la

Figura 1. Rete di ricerca di Rischio e Prevenzione



● Aziende Sanitarie Locali nelle regioni italiane partecipanti allo Studio. La rete nazionale di ricerca comprende 860 Medici di Medicina Generale distribuiti in 57 Aziende Sanitarie Locali

Nuove parole in farmacia: “cosmeceutici”

Sempre più spesso questo termine viene utilizzato nella presentazione di nuovi cosmetici. Si tratta realmente di una nuova categoria di prodotti o è l'ennesima invenzione degli esperti di marketing per attribuire a certi cosmetici quel “qualcosa in più”, inesistente, che garantisca maggiori vendite?

a cura della Redazione

Cos'è un cosmetico.

Secondo la legge vigente (legge 713/81), è un prodotto o una sostanza non medicinale, destinata ad essere applicata sulle superfici esterne del corpo umano (pelle, peli e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni), oppure sui denti e sulle mucose della bocca, allo scopo, esclusivo o prevalente, di pulire, profumare, modificare l'aspetto, correggere gli odori corporei, proteggere e preservare il buono stato di salute. I prodotti cosmetici non hanno finalità terapeutiche né possono vantare attività terapeutiche.

La denominazione **cosmeceutico** è formata da due parole "cosmetico" e "farmaceutico". Si tratta di prodotti cosmetici (creme, lozioni, emulsioni) che, utilizzati per applicazioni locali sulla cute, non vantano solamente finalità estetiche come un cosmetico tradizionale ma anche un'azione farmaco-simile. Insomma, non sono farmaci ma aspirano ad essere qualcosa di più di semplici cosmetici anche

se, proprio perché cosmetici, risultano per legge applicabili solo sulla cute sana. Pur non essendo classificabili come farmaci, possono contenere principi attivi presenti anche in specialità medicinali (vedi box), oppure principi attivi tradizionalmente utilizzati in campo cosmetico ma a concentrazione più elevata o, ancora, ingredienti con caratteristiche di innovatività rispetto a formulazioni già in commercio. Ecco allora definizioni che vanno da “la massima evoluzione del cosmetico”, a “creme superattive” o “creme che agiscono in profondità”.

Alcuni esempi di cosmeceutici

Crema antiaging per il viso:

Vitamina A (o retinolo), C (acido ascorbico), E (tocoferolo), H (acido pantotenico), acido ialuronico, coenzima Q

Trattamenti antiacne: acido azelaico

Crema anticellulite: caffeina

Crema anticellulite e capillaroprotettrici: bioflavonoidi e antocianosidi (escina, diosmina, esperidina, centella, mirtillo)

Lozioni anticaduta: minoxidil, acido pantotenico, oligoelementi (ferro, zinco e rame)

In ogni caso vengono vantate capacità di produrre effetti superiori ai cosmetici tradizionali, ma “nel pieno rispetto della pelle, senza arrecare alcun tipo di problema”. Non viene richiesto però *che questi effetti superiori vengano documentati*, a differenza di quanto avviene per l'efficacia dei farmaci. Non rientrano fra i cosmeceutici invece quei prodotti che pur avendo finalità estetiche/cosmetiche sono destinati ad una assunzione orale. Questi rientrano a pieno titolo negli integratori.

La legge italiana definisce in modo preciso i cosmetici e i farmaci ma

Area Farmacia

non esiste alcuna norma che regolamenti i cosmeceutici. L'assenza di una definizione certa del termine cosmeceutico ma soprattutto di una precisa regolamentazione, colloca questi prodotti "ibridi" in una zona grigia. Da un lato non è possibile individuare una lista certa di ingredienti che possono conferire ad un determinato prodotto lo status di cosmeceutico, dall'altro non va sottovalutato il rischio che questa strada possa essere sfruttata per commercializzare come "cosmetici" prodotti contenenti sostanze con azioni farmacologiche ben precise aggirando le norme previste invece per i farmaci: le procedure di registrazione (da parte del Ministero della Salute), le norme che regolamentano la prescrizione/consiglio (da parte del medico/farmacista) e la distribuzione (che può avvenire anche attraverso altri canali oltre la farmacia). L'abbassamento della soglia di sicurezza per il cittadino potrebbe essere in questo caso un aspetto non trascurabile. Un po' di chiarezza forse potrà venire dall'applicazione di un regolamento comunitario, entrato in vigore nel giugno 2009 ma che troverà piena attuazione solo nel 2013. Questo regolamento non ammette una categoria intermedia fra cosmetici e farmaci, ma ridefinisce in modo più estensivo il "cosmetico", fornisce una lista di ingredienti permessi e non, stabilisce che nell'etichetta e nella pubblicità dei prodotti cosmetici non vanno impiegati dicitu-

re, denominazioni, marchi, immagini o altri segni, figurativi o meno, che attribuiscono ai prodotti stessi caratteristiche o funzioni che non possiedono e, infine, introduce un sistema di controllo dei prodotti da parte degli Stati membri e un sistema di cosmetovigilanza.

Nel frattempo, per i consumatori, orientarsi fra gli accattivanti messaggi informativi e/o promozionali della ditte produttrici è tutt'altro che semplice: l'ambiguità è spesso voluta per indurre la convinzione che un prodotto **cosmeceutico** sia in un certo senso "più attivo" o "più efficace" di un normale prodotto cosmetico. Il consiglio del farmacista diventa perciò indispensabile per indirizzare i consumatori. Non va trascurato il fatto che in generale si tratta di prodotti mediamente più costosi. Alcuni punti fermi da ricordare:

- la presentazione e la denominazione dei cosmetici non dovrebbe indurre i consumatori a confondere i prodotti per la cosmesi e l'igiene personale con i farmaci: né un cosmetico, né un **cosmeceutico** possono curare malattie della pelle, degli annessi cutanei (es. capelli, unghie) né delle mucose sulle quali vengono applicati;
- alcuni problemi che vengono a volte vissuti come "malattie", in realtà sono dei semplici inestetismi (es. le "macchie brune" della pelle, la cosiddetta "cellulite",

ecc.) che possono tutt'al più trovare qualche miglioramento in seguito all'impiego di cosmetici appositamente formulati ma non essere risolti;

- anche i **cosmeceutici** (come del resto tutti i cosmetici) pur essendo caratterizzati da un elevato grado di sicurezza, possono provocare reazioni allergiche o irritative, anche se il prodotto è definito "ipoallergenico" da chi lo produce.

Bibliografia di riferimento

- Draelos ZD Cosmeceuticals: undefined, unclassified, and unregulated. Clin Dermatol. 2009; 27:431-4.
- Levin J How much do we really know about our favorite cosmeceutical ingredients? J Clin Aesthet Dermatol. 2010;3:22-41.
- Draelos ZD The art and science of new advances in cosmeceuticals. Clin Plast Surg. 2011; 38: 397-407
- Xing-Hua Gao, et al. Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. Clinics in Dermatology 2008; 26: 367-374.
- Sportiello L. Cosmeceutici e pubblicità ingannevole dei prodotti cosmetici. <http://www.farmacovigilanza.org/cosmetovigilanza/corso/0910-01.asp>
- Commissione Europea. Guidance document on the demarcation between the Cosmetic Products Directive 76/768 and the Medicinal Products Directive 2001/83 as agreed between the commission services and the competent authorities of Member States. http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/doc/guidance_doc_cosm-medicinal.pdf.
- Food and Drug Administration (FDA). Is It a Cosmetic, a Drug, or Both? (or Is It Soap?). <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/cos-218.html>.
- AGCM (Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato). Pratiche commerciali scorrette e pubblicità ingannevole e comparativa. <http://www.agcm.it/>.

Reazioni cutanee locali da cosmetici

Con l'impiego sempre più diffuso di prodotti cosmetici anche le reazioni allergiche sono in aumento. Circa il 10% delle persone che usano prodotti cosmetici manifesta reazioni locali, che si definiscono genericamente *dermatiti da contatto da cosmetici*. Solo il 20% di queste reazioni, però, sono delle vere e proprie *dermatiti da contatto di natura allergica*, mentre l'80% sono *dermatiti da contatto di natura irritativa*. Si tratta tuttavia di dati molto approssimativi perché la frequenza delle reazioni allergiche ai cosmetici non è di facile valutazione dal momento che, soprattutto se sono di lieve entità, questo genere di problemi non viene neppure portato all'attenzione del medico, poiché quando si manifesta, in genere si opta semplicemente per la sostituzione del prodotto che ha causato la reazione.

I cosmetici rappresentano la prima causa di *dermatite allergica da contatto non professionale* e i cosmetici che non devono essere risciacquati ne sono responsabili in misura maggiore di quelli a risciacquo a causa del più lungo tempo di contatto degli allergeni con la pelle. Possono causare anche altri problemi come l'*orticaria da contatto*, che si manifesta con la comparsa, in breve tempo, di ponfi nelle sedi di applicazione del cosmetico, le *fitodermatiti tossiche ed allergiche* (scatenate ad esempio dall'essenza di bergamotto e successiva esposizione alle radiazioni solari), le *dermatiti pigmentarie*. Quando si parla di reazioni cutanee locali legate all'uso di cosmetici, tuttavia, non è facile capire se si tratta di una dermatite irritativa da contatto o di una dermatite allergica, di fotosensibilità o di orticaria, e così si è portati a semplificare facendo riferimento a un concetto generico di allergia o di ipersensibilità ai cosmetici.

Farmaci e sindrome del QT lungo

Diverse classi di farmaci, strutturalmente non correlate le une alle altre, possono indurre un prolungamento del tratto QT, con meccanismi diversi. Quali sono i farmaci implicati?

a cura della Redazione

La sindrome da QT allungato raramente è congenita (associata a specifiche mutazioni genetiche); per lo più si manifesta come conseguenza di fattori legati al paziente come l'età avanzata e alcuni squilibri idroelettrolitici o viene indotta da farmaci. Sebbene l'incidenza di questo effetto indesiderato sia relativamente bassa, il fatto che coinvolga farmaci di largo impiego lo rende un problema rilevante dal punto di vista clinico. È stato infatti stimato che oltre il 3% di tutte le prescrizioni di medicinali riguardano farmaci che possono causare questo effetto indesiderato. Se sono ben noti i potenziali effetti avversi sul tratto QT di molti farmaci antiaritmici, in quanto strettamente correlati alla loro azione farmacologica, lo sono molto meno quelli di diversi farmaci prescritti per indicazioni non cardiache.

Quali farmaci?

Un elenco completo dei farmaci che inducono o possono indurre torsione di punta è disponibile sul sito gestito dal *Center for Research on Therapeutics University of Ari-*

zona (www.azcert.org), costantemente aggiornato; in base alle evidenze accumulate i farmaci sono suddivisi per probabilità di rischio. Nella tabella riportiamo, a titolo di esempio, un estratto di questa lista con alcuni tra i farmaci più prescritti. Come si vede, principi attivi appartenenti alla medesima classe terapeutica possono avere livelli di "rischio" diverso. Pertanto in taluni casi è possibile sostituire un farmaco a rischio maggiore con un altro di efficacia sovrapponibile e più sicuro.

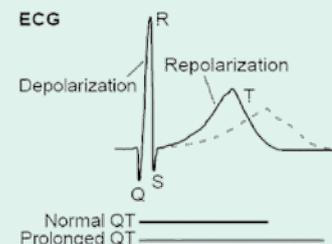
Tranne poche eccezioni (antiaritmici di classe IA es. disopiramide, procainamide), il prolungamento del QT è un effetto dose-dipendente, ovvero il farmaco aumenta l'intervallo QT in rapporto all'incremento della sua concentrazione plasmatica.

È importante sottolineare però che, per la maggior parte dei farmaci, il rischio è legato soprattutto alla possibilità che vi sia una somministrazione di effetti quali:

- la presenza di eventuali condizioni del paziente che possono predisporre ad un maggior rischio

Un pò di fisiologia

L'intervallo QT dell'elettrocardiogramma è la manifestazione elettrocardiografica della depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare. L'attività elettrica del cuore dipende essenzialmente dal flusso di ioni sodio, calcio e potassio attraverso i rispettivi canali presenti sulla membrana delle cellule del miocardio. Alterazioni del flusso di questi ioni si traducono in alterazioni dell'attività elettrica del cuore con conseguente aumento del rischio di aritmie, che possono mettere a repentaglio la vita del paziente. In particolare, la sindrome del QT lungo (LQTS) è dovuta ad un prolungamento della durata dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma che dipende da un ritardo nella ripolarizzazione dei ventricoli. Questo prolungamento predispone ad una forma di aritmia potenzialmente fatale nota come *torsione di punta* (*torsade de pointes - TdP*) che, fortunatamente però, è un'evenienza rara.



Area Farmacia

CLASSE	FARMACI ASSOCIATI A RISCHIO DI TdP	FARMACI A RISCHIO POTENZIALE DI TdP	FARMACI A RISCHIO CONDIZIONATO DI TdP
	Farmaci con rischio di TdP riconosciuto ufficialmente dall'autorità regolatoria	Farmaci che secondo alcune segnalazioni sono associati a torsione di punta e/o prolungamento del QT ma per i quali al momento mancano chiare evidenze di correlazione ad un aumento del rischio di TdP	Farmaci segnalati come verosimilmente associati a episodi di TdP ma che non determinano rischio di TdP ai dosaggi abituali e senza altri fattori di rischio (farmacologici o patologici)
Antipsicotici*	aloperidolo (es. <i>Serenase</i>) pimozide (es. <i>Orap</i>)	risperidone (es. <i>Risperdal</i>), clozapina (es. <i>Leponex</i>), ziprasidone (<i>Zeldox</i>), quetiapina (<i>Seroquel</i>), paliperidone (<i>Invega</i>)	
*Un ampio studio osservazionale su una coorte di 93300 pazienti (e 186600 controlli) ha però dimostrato che l'incidenza di morte cardiaca improvvisa (compatibile con una tachiaritmia ventricolare) è uguale (incidence-rate ratio=1,14; 95% IC, 0,93-1,39) tra il gruppo di utilizzatori di antipsicotici tipici (tioridazina, aloperidolo) e atipici (quetiapina, risperidone, clozapina, olanzapina). [Ray et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. NEJM 2009;360:225-235]			
Antibiotici	Macrolidi	eritromicina (es. <i>Eritrocina</i>), claritromicina (es. <i>Klacid</i>)	azitromicina (es. <i>Zitromax</i>), roxitromicina (es. <i>Rulid</i>), telitromicina (es. <i>Ketek</i>)
	Chinoloni	moxifloxacina (es. <i>Avalox</i>)	levofloxacina (es. <i>Levoxacin</i>), ofloxacina (es. <i>Oflocin</i>)
Antidepressivi		venlafaxina (es. <i>Efexor</i>)	amitriptilina (es. <i>Laroxyl</i>), nortriptilina (<i>Noritren</i>), clomipramina (es. <i>Anafranil</i>), imipramina (es. <i>Tofranil</i>), fluoxetina (es. <i>Prozac</i>), paroxetina (es. <i>Seroxat</i>), sertralina (es. <i>Zoloft</i>), trazodone (es. <i>Trittico</i>)
Antimicotici azolici		voriconazolo (es. <i>Vfend</i>)	fluconazolo (es. <i>Diflucan</i>), itraconazolo (es. <i>Sporanox</i>), ketoconazolo (es. <i>Nizoral</i>)

di sindrome da QT allungato, quali sesso femminile, età avanzata, alterazioni elettrolitiche (ipokaliemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia) e presenza di patologie cardiache preesistenti (es. insufficienza cardiaca congestizia, bradicardia, ipertrofia del ventricolo sinistro); inoltre, ad una data dose di farmaco, alcuni soggetti mostrano una maggiore propensione a sviluppare LQTS rispetto ad altri e ciò ha indotto ad ipotizzare una predisposizione genetica;

- la concomitante assunzione di

più farmaci che allungano il QT: il rischio aritmogeno può aumentare nel caso in cui vengano associati due farmaci che possiedono entrambi la capacità di prolungare il QT, come avviene ad esempio quando ad una terapia cronica con un antiaritmico si aggiunge una terapia, anche a breve termine, con un macrolide.

- l'associazione di un farmaco che prolunga il QT con un altro farmaco inibitore del sistema enzimatico citocromo P450 (ad es. antimicotici azolici, antiretrovirali, SSRI) che

ne causa l'aumento della concentrazione plasmatica. I macrolidi, ad esempio, possono causare un prolungamento del QT con un meccanismo duplice: sia per una propensione intrinseca a prolungare l'intervallo QT sia per l'inibizione del metabolismo di altri farmaci pro-aritmici.

Bibliografia di riferimento

- Heist EK Drug-induced arrhythmia. Circulation 2010;122:1426-35.
- Zanotto G. Sindrome da QT lungo e farmaci. www.farmacovigilanza.org
- Al Khatib MS et al. What clinicians should know about the QT interval. JAMA 2003; 289:2120-2127.
- Miselli et al Interazioni tra farmaci. Isf 2009;153-156.
- Anon Farmaci e sindrome del QT lungo. BIF 2003; 5-6: 179-84.
- Caputi et al Reazioni avverse a farmaci. Raffaele Cortina Editore.
- Nota Informativa Importante su associazione tra Seropram® / Elopram® (Citalopram) 25 Ottobre 2011 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it>
- Nota Informativa Importante sui medicinali a base di Domperidone. 14 Novembre 2011 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it>

Recentemente l'AIFA ha emanato due note informative importanti dirette agli operatori sanitari. La prima riguarda le specialità a base di *citalopram*, i cui stampati verranno modificati includendo nuove controindicazioni ed avvertenze ed una riduzione del dosaggio massimo consigliato: studi clinici recenti hanno rilevato infatti che questo farmaco, come altri SSRI, causa un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT; inoltre la revisione dei dati di farmacovigilanza post-marketing ha identificato casi di aritmie ventricolari, inclusa torsione di punta, prevalentemente in pazienti con fattori di rischio. La seconda comunicazione riguarda le specialità a base di *domperidone*, il cui rischio aritmogeno è già noto ed incluso negli stampati da tempo; nuove evidenze avvertono ora di un aumentato rischio nei pazienti anziani (>60 anni) e a dosaggi alti (>30mg al giorno).

In passato, per la relativa benignità delle patologie cui erano destinati e lo sfavorevole rapporto beneficio/rischio, alcuni farmaci con documentato effetto pro-aritmico sono stati ritirati dal commercio (vedi astemizolo, terfenadina, cisapride) o fortemente limitati nelle indicazioni d'uso.

“qualità” degli stili di vita, (così come sono qualificati, percepiti dal medico, vissuti dai soggetti coinvolti) contribuiscano a predire-produrre un andamento più o meno favorevole, in termini di mortalità ed eventi cardio-cerebrovascolari in una popolazione – ben rappresentativa della realtà per quanto riguarda la distribuzione per sesso – che si configura come di confine tra l’età adulta e l’anzianità.

Il contributo originale dello studio

La letteratura – e le varie linee guida – che si interessa di prevenzione cardiovascolare primaria è prevalentemente concentrata sulla componente farmacologica

della prevenzione², che è anche l’argomento privilegiato degli studi clinici controllati e degli studi di valutazione degli esiti.

Gli stili di vita sono da tutti riconosciuti come importanti-imprevedibili, ma sono per lo più oggetto di raccomandazioni alle quali non fa seguito un follow-up ben controllato, che permetta di valutare la trasferibilità nella routine, ed ancor meno l’impatto in termini di outcome di morbimortalità³. L’assenza di informazioni attendibili sul ruolo degli stili di vita nella prevenzione-gestione del rischio è particolarmente preoccupante per il fatto che coincide con l’assenza (nella produzione-trasferibilità delle conoscenze) della medicina generale⁴⁻⁶.

La decisione assunta dallo steering committee dello studio –

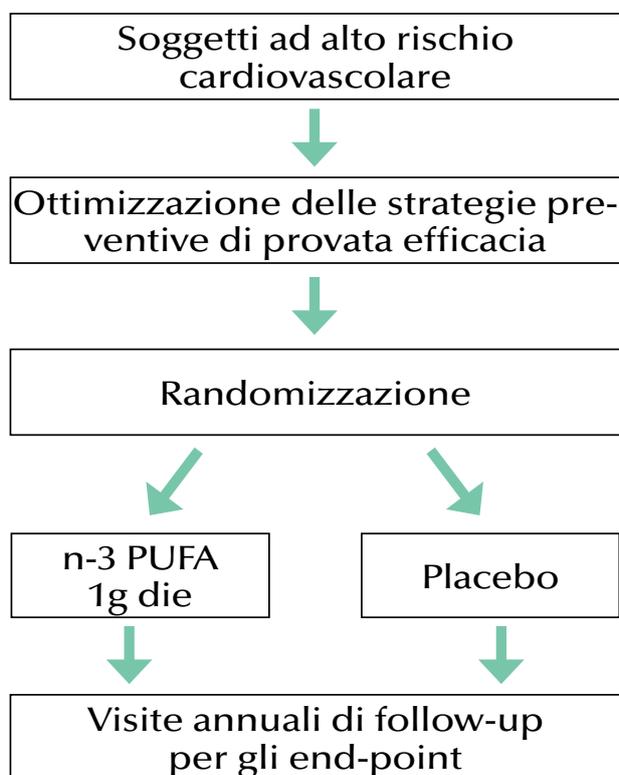
dove i MMG hanno giocato un ruolo centrale nella formulazione del disegno e degli strumenti di raccolta dati del protocollo – è stata quella di verificare prospetticamente non tanto “interventi” specifici, quanto l’andamento “naturale” delle popolazioni più o meno “esposte” a stili di vita che sono l’indicatore di comportamenti che si formano – modificano – si esprimono sul lungo periodo, e sono il prodotto di scelte culturali e personali, più che il risultato specifico di raccomandazioni, e tanto meno di prescrizioni, “mediche”.

L’“osservazione” di queste popolazioni si è effettuata – per essere quanto più possibile rappresentativa di ciò che succede nella quotidianità di vita ed assistenziale – semplicemente adottando due strumenti che mirano a mimare fedelmente ciò che dovrebbe essere una normale “gestione informata” del rischio:

- Una check list degli obiettivi dei quali il medico-curante deve essere cosciente per garantire una qualità assistenziale responsabile (Figura 3);
- Un questionario sugli stili di vita, soprattutto dietetico, che era stato già testato (per la sua logica e la semplicità delle variabili da indagare) in un contesto cardiologico⁷, e di cui era importante verificare la utilizzabilità nello scenario (sempre avaro di tempo) della medicina generale (Figura 4).

La altissima compliance nell’uso di questi strumenti da parte delle centinaia dei MMG che hanno partecipato (per 11.848/12.513 soggetti inclusi nello studio sono stati disponibili dati valutabili!) è il primo risultato, ed il primo take-home message che si può sottolineare come risultato dello studio: è

Figura 2. Disegno dello Studio



n-3 PUFA = Acidi grassi polinsaturi n-3 (omega 3)

Figura 4. Questionario sulle abitudini alimentari e sull'attività fisica

Abitudini alimentari				
	mai o saltuariamente	qualche volta alla settimana	una volta al giorno	più di una volta al giorno
Verdura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Legumi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frutta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Formaggio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insaccati	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	mai o saltuariamente	1 volta alla settimana	2 volte alla settimana	3 o più volte alla settimana
Pesce	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	mai	qualche volta	spesso	regolarmente
Olio d'oliva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Olio di semi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Burro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caffè	<input type="checkbox"/> mai o saltuariamente	<input type="checkbox"/> tutti i giorni	→ numero di tazzine	/_/_/
Vino	<input type="checkbox"/> mai o saltuariamente	<input type="checkbox"/> tutti i giorni	→ numero di bicchieri	/_/_/
Birra	<input type="checkbox"/> mai o saltuariamente	<input type="checkbox"/> tutti i giorni	→ numero di lattine	/_/_/
Superalcolici	<input type="checkbox"/> mai o saltuariamente	<input type="checkbox"/> tutti i giorni	→ numero di bicchierini	/_/_/
Attività fisica durante il tempo libero				
	mai o saltuariamente	una volta alla settimana	più di una volta alla settimana	ogni giorno
Almeno mezz'ora di attività <u>leggera</u> (ad esempio, passeggiare a piedi o in bicicletta)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Almeno mezz'ora di attività <u>moderata</u> (ad esempio, cammino di buon passo, ballo, ginnastica dolce, giardinaggio)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Almeno mezz'ora di attività <u>intensa</u> (ad esempio, nuoto, tennis, jogging, giardinaggio pesante, lavori pesanti in casa)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stili di vita vs salute e rischi cardiovascolari

possibile fare della valutazione degli stili di vita qualcosa che non viene fatto dal “di fuori”, ma che può accompagnare, da dentro, la pratica quotidiana, in tutta la variabilità, anagrafica e culturale, dei contesti di cura e delle “storie di vita”.

Risultati

Le Tabelle 1 e 2 definiscono le ca-

ratteristiche dei profili di rischio-protezione della popolazione, stratificata secondo gli score ad hoc che sono stati sviluppati (v. riquadro e Figure 5-6 per una sintesi dei metodi-strumenti che sono stati sviluppati ed adottati ed i loro risultati rapportati ai diversi alimenti). Qui, come in seguito, una breve guida alla lettura ed alla comprensione dei dati, si trova come commento molto sintetico (non esaustivo, ma sug-

gestivo) ai diversi numeri.

La rilevanza di appartenere (= di avere una storia di vita caratterizzata da) all’una o all’altra categoria di rischio/protezione in rapporto agli stili di vita (abitudini alimentari ed esercizio fisico nella vita quotidiana) è documentata numericamente nelle Figure 7-8 per quanto riguarda la mortalità; risultati simili sono stati osservati per gli eventi cardiovascolari.

Tabella 1. Caratteristiche al basale in accordo ai quintili di score alimentare

A) Fattori di rischio cardiovascolare

	Tutti i pz N=11.848	Score alimentare (Quintili)					P for trend
		Score ≤ 8 N=1.788	Score 9-10 N=3.401	Score 11 N=2.274	Score 12 N=2.122	Score ≥13 N=2.263	
Età, anni	64,4 (9,5)	62,8 (10,7)	64,0 (9,8)	64,8 (9,3)	65,4 (8,7)	65,1 (8,7)	<0,001
Maschi	7.307 (61,7)	1.161 (64,9)	2.184 (64,2)	1.377 (60,6)	1.255 (59,1)	1.330 (58,8)	<0,001
Iperensione ^a	10.838 (91,5)	1.647 (92,1)	3.140 (92,3)	2.069 (91,0)	1.936 (91,2)	2.046 (90,4)	0,011
Ipercolesterolemia ^b	8.959 (75,6)	1.328 (74,3)	2.549 (74,9)	1.694 (74,5)	1.633 (77,0)	1.755 (77,6)	0,003
Diabete ^c	7.223 (61,0)	1.020 (57,0)	2.083 (61,2)	1.416 (62,3)	1.299 (61,2)	1.405 (62,1)	0,009
BMI ≥ 30 Kg/m ²	4.783 (40,4)	770 (43,1)	1.429 (42,0)	926 (40,7)	832 (39,2)	826 (36,5)	<0,001
Storia familiare di malattia CV prematura	3.638 (30,7)	603 (33,7)	1.026 (30,2)	677 (29,8)	658 (31,0)	674 (29,8)	0,066
Fumatori	2.583 (21,8)	577 (32,3)	853 (25,1)	446 (19,6)	344 (16,2)	363 (16,0)	<0,001

I valori (delle variabili continue) sono espressi come medie (SD), tra parentesi i valori percentuali (%).

a Iperensione: storia di ipertensione o pressione sistolica ≥140mmHg o pressione diastolica ≥90mmHg o uso di Diuretici, Beta-bloccanti, Calcio-antagonisti, ACE-inibitori e Sartani.

b Ipercolesterolemia: storia di ipercolesterolemia o colesterolo totale ≥ 240 mg/dl o uso di farmaci ipolipemizzanti comprendenti statine e fibrati.

c Diabete: storia di diabete o glicemia ≥126 mg/dl o uso di antidiabetici comprendenti insulina e ipoglicemizzanti orali.

B) Malattie cardiovascolari

	Tutti i pz N=11.848	Score alimentare (Quintili)					P for trend
		Score ≤ 8 N=1.788	Score 9-10 N=3.401	Score 11 N=2.274	Score 12 N=2.122	Score ≥13 N=2.263	
Ictus	565 (4,8)	87 (4,9)	171 (5,0)	108 (4,7)	94 (4,4)	105 (4,6)	0,420
Angina pectoris	1.420 (12,0)	242 (13,5)	385 (11,3)	272 (12,0)	260 (12,3)	261 (11,5)	0,320
Insufficienza cardiaca	365 (3,1)	63 (3,5)	113 (3,3)	61 (2,7)	70 (3,3)	58 (2,6)	0,092
Procedure di rivascularizzazione	1.051 (8,9)	165 (9,2)	279 (8,2)	190 (8,4)	192 (9,0)	225 (9,9)	0,138

Tabella 2. Caratteristiche al basale in accordo ai quintili di score attività fisica

A) Fattori di rischio cardiovascolare

	Tutti i pz N=11.848	Score Attività Fisica (Quintili)					P for trend
		3 N=3.053	4-5 N=2.001	6 N=2.003	7-9 N=2.679	≥10 N=2.112	
Età, anni	64,4 (9,5)	63,8 (10,3)	64,5 (9,7)	65,4 (9,3)	64,5 (9,0)	64,3 (8,7)	0,242
Maschi	7.307 (61,7)	1.538 (50,4)	1.105 (55,2)	1.189 (59,4)	1.888 (70,5)	1.587(75,1)	<0,001
Iperensione ^a	10.838(91,5)	2.803 (91,8)	1.838 (91,9)	1.838 (91,8)	2.442 (91,2)	1.917(90,8)	0,133
Ipercolesterolemia ^b	8.959 (75,6)	2.315 (75,8)	1.512 (75,6)	1.532 (76,5)	2.034 (75,9)	1.566(74,2)	0,336
Diabete ^c	7.223 (61,0)	2.018 (66,1)	1.44 (62,2)	1.222(61,0)	1.473 (55,0)	1.266(59,9)	<0,001
BMI ≥ 30 Kg/m ²	4.783 (40,4)	1.605 (52,6)	840 (42,0)	774 (38,6)	897 (33,5)	667 (31,6)	<0,001
Storia familiare di malattia CV prematura	3.638 (30,7)	939 (30,8)	624 (31,2)	626 (31,3)	850 (31,7)	599 (28,4)	0,250
Fumatori	2.583 (21,8)	797 (26,1)	433 (21,6)	398 (19,9)	580 (21,6)	375 (17,8)	<0,001

I valori (delle variabili continue) sono espressi come medie (SD), tra parentesi i valori percentuali (%).

^a Iperensione: storia di ipertensione o pressione sistolica ≥140mmHg o pressione diastolica ≥90mmHg o uso di Diuretici, Beta-bloccanti, Calcio-antagonisti, ACE-inibitori e Sartani.

^b Ipercolesterolemia: storia di ipercolesterolemia o colesterolo totale ≥ 240 mg/dl o uso di farmaci ipolipemizzanti comprendenti statine e fibrati.

^c Diabete: storia di diabete o glicemia ≥126 mg/dl o uso di antidiabetici comprendenti insulina e ipoglicemizzanti orali.

B) Malattie cardiovascolari

	Tutti i pz N=11.848	Score attività fisica (Quintili)					P for trend
		3 N=3.053	4-5 N=2.001	6 N=2.003	7-9 N=2.679	≥10 N=2.112	
Ictus	565 (4,8)	187 (6,1)	85 (4,2)	128 (6,4)	95 (3,5)	70 (3,3)	<0,001
Angina pectoris	1.420 (12,0)	358 (11,7)	236 (11,8)	241 (12,0)	359 (13,4)	226 (10,7)	0,949
Insufficienza cardiaca	365 (3,1)	124 (4,1)	70 (3,5)	78 (3,9)	52 (1,9)	41 (1,9)	<0,001
Procedure di rivascularizzazione	1051 (8,9)	196 (6,4)	180 (9,0)	184 (9,2)	266 (9,9)	225 (10,7)	<0,001

Conclusioni per guardare avanti

Vale la pena di articolare in punti facilmente memorizzabili il commento generale che si impone, al di là dei dettagli messi in luce nelle didascalie, tabelle e figure:

1) le "abitudini di vita" che si sono assunte (e/o attorno alle quali si organizza il compor-

tamento delle persone) sono capaci di discriminare-predire destini diversi di morbi-mortalità anche lungo un periodo di follow-up relativamente breve (se rapportato alla vita) come quelle descritte dallo studio (meno di 4 anni);

2) ciò si verifica in una popolazione che entra nella età anziana;

3) l'effetto è additivo ed indipendente rispetto ai trattamenti

farmacologici, che sono di per sé decisamente intensivi (se si confrontano con i dati che sono generalmente riportati in letteratura per popolazioni comparabili trattate cronicamente) (Tabella 3)

4) tutto ciò è osservabile-misurabile, e perciò trasferibile e praticabile, come parte "normale" della buona pratica clinica di medicina generale;

5) lo studio è stato parzialmente

Figura 5. Score alimentare

Abitudini alimentari				
	mai o saltuariamente	qualche volta alla settimana	una volta al giorno	più di una volta al giorno
Verdura	1	2	3	4
Frutta	1	2	3	4
	mai o saltuariamente	1 volta alla settimana	2 volte alla settimana	3 o più volte alla settimana
Pesce	1	2	3	4
	mai	qualche volta	spesso	regolarmente
Olio d'oliva	1	2	3	4
Burro	-1	-2	-3	-4

Lo score alimentare è stato costruito utilizzando 5 cibi considerati come macroindicatori di abitudini alimentari "salutari" (verdura, frutta, pesce ed olio d'oliva) e abitudini alimentari "non salutari" (burro). Sono stati assegnati punteggi positivi che vanno da 1 a 4 all'aumentare della frequenza di consumo dei cibi "salutari": ad esempio per la verdura è stato assegnato un punteggio pari ad 1 per un consumo sporadico, pari a 2 per un consumo di qualche volta a settimana, pari a 3 per un consumo giornaliero e pari a 4 se consumata più di una volta al giorno.

Per il burro, invece, è stato assegnato un punteggio negativo da -4 a -1 al diminuire della frequenza di consumo. Lo score totale alimentare si ottiene dalla somma algebrica dei punteggi per ogni cibo. Lo score può assumere valori da 0 a 15 punti, più alto è il punteggio dello score migliori sono le abitudini alimentari. I soggetti sono quindi classificati per la qualità della dieta nelle seguenti categorie: scarsa, bassa, moderata, buona, molto buona in accordo ai quintili statistici dello score (≤ 8 , 9-10, 11, 12, 13-15).

sostenuto con un grant dell'industria farmaceutica, gestito in piena autonomia e con un supporto della "vecchia" AIFA; gli spazi per "incentivi" economici ai partecipanti erano veramente minimi: anche questo è un risultato. Aver prodotto, in questi "tempi difficili", un dato che colloca in modo innovativo l'attenzione agli stili di vita al centro concreto, non teorico, della cultura e delle pratiche di prevenzione non è poco;

6) come per tutte le "evidenze" il problema è la loro trasferibilità: metodologicamente non ci

dovrebbero essere problemi: è difficile trovare nella letteratura uno studio più simile alla realtà quotidiana di R&P: non ci sono adattamenti-aggiustamenti da fare: né interventi da aggiungere ad interventi: né premi di produzione da aggiungere: né promozioni competitive. La ricerca veniva fatta coincidere con crediti ECM da distribuire.

L'evidenza prodotta ha un'unica difficoltà: o meglio presenta una sola provocazione: non propone un "fare" o un "sapere" in più, "nuovi": rimanda - medici e cittadini (non

pazienti) - ad una **cultura** da praticare e condividere: senza aggressività: con estrema flessibilità e libertà. Gli "stili di vita" non sono obblighi né prescrizioni di vita: funzionano se accompagnano la vita: non perché ne diminuiscano rischi medico-sanitari, ma perché sono un'opportunità per esprimere, liberamente - anche qui: da parte dei medici e dei cittadini - un progetto di autonomia personale.

7) può una "cultura" essere un incentivo praticabile in questi "tempi difficili"?

Figura 6. Score attività fisica

Attività fisica durante il tempo libero	mai o saltuariamente	una volta alla settimana	più di una volta alla settimana	ogni giorno
Almeno mezz'ora di attività <u>leggera</u> (ad esempio, passeggiare a piedi o in bicicletta)	1	2	3	4
Almeno mezz'ora di attività <u>moderata</u> (ad esempio, cammino di buon passo, ballo, ginnastica dolce, giardinaggio)	1	3	4	5
Almeno mezz'ora di attività <u>intensa</u> (ad esempio, nuoto, tennis, jogging, giardinaggio pesante, lavori pesanti in casa)	1	4	5	6

Lo score per l'attività fisica è stato costruito bilanciando il "peso" della frequenza e il "peso" del livello di intensità.

Per esempio, l'attività fisica leggera svolta più di una volta a settimana ha lo stesso punteggio dell'attività fisica moderata svolta una volta a settimana. Un punteggio pari a 1 viene attribuito all'attività fisica, sia essa leggera, moderata o intensa, svolta occasionalmente.

Punteggi crescenti sono stati assegnati in accordo alle categorie di frequenza ed al livello di attività: ad esempio punteggi da 2 a 4 sono stati assegnati per attività leggere svolte da una volta a settimana fino a ogni giorno; punteggi da 3 a 5 per attività moderate svolte da una volta a settimana fino a ogni giorno, e punteggi da 4 a 6 per attività intense svolte da una volta a settimana fino a ogni giorno.

Lo score totale per l'attività fisica si ottiene sommando i singoli punteggi per ogni attività. Lo score può aver un punteggio che va da 3 a 15; i valori più alti indicano uno stile di vita più dinamico. I soggetti sono quindi classificati nelle seguenti categorie: inattivi, scarsamente attivi, moderatamente attivi, attivi, e molto attivi in accordo ai quintili statistici dello score (3, 4-5, 6, 7-9, ≥ 10).

Tabella 3. Trattamenti farmacologici al basale

ACE-inibitori	45,1%
Sartani	21,9%
Diuretici	41,5%
Calcio-antagonisti	28,2%
β -bloccanti	20,6%
Ippoglicemizzanti orali	44,1%
Insulina	6,6%
Statine	41,1%
Antiaggreganti piastrinici	41,4%

Figura 7. Tasso d'incidenza di MORTALITA' per 1000/giorni persona in accordo ai quintili di score alimentare

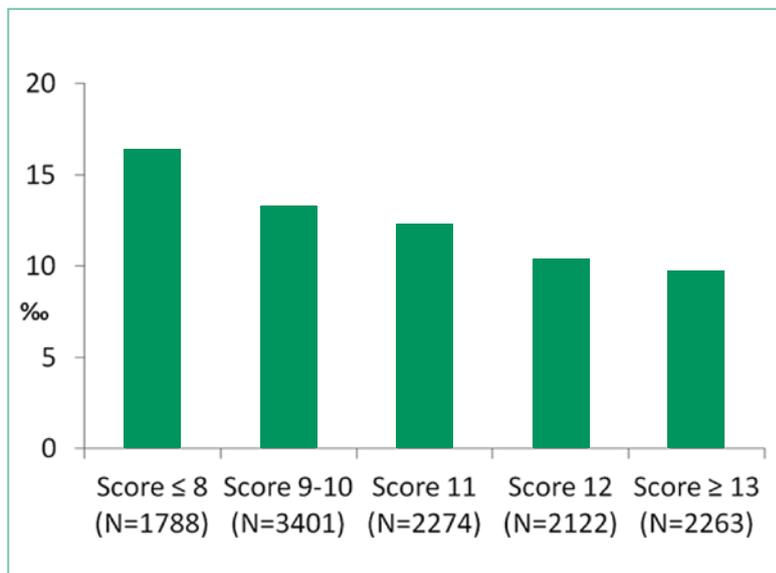
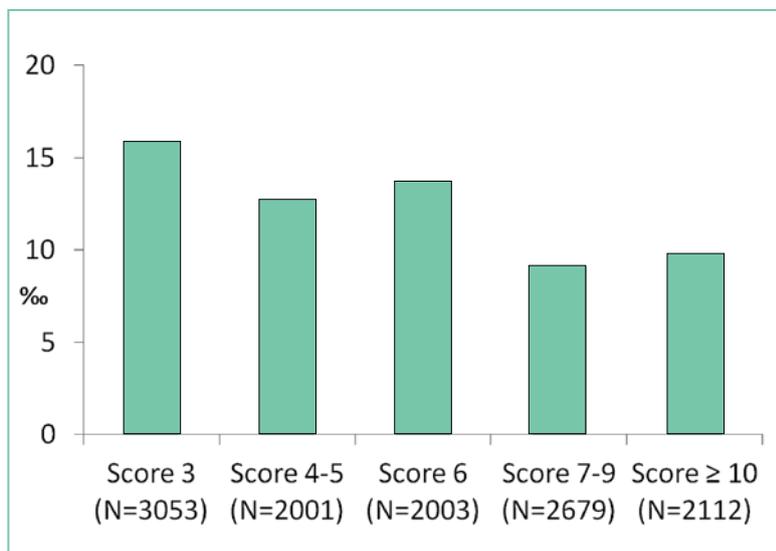


Figura 8. Tasso d'incidenza di MORTALITA' per 1000/giorni persona in accordo ai quintili di score attività fisica



Bibliografia

1. Rischio and Prevenzione Investigators. Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids and feasibility of optimizing preventive strategies in patients at high cardiovascular risk: rationale, design and baseline characteristics of the Rischio and Prevenzione study, a large randomised trial in general practice. *Trials* 2010; 11: 68.
2. Graham I et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007; 194:1-45.
3. Artinian NT et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 406-41.

4. Bach A et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutrition* 2006; 9:132-46.
5. Warren JM et al. Assessment of physical activity - a review of methodologies with reference to epidemiological research: a report of the exercise physiology section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17:127-39.
6. van Poppel MN et al. Physical activity questionnaires for adults: a systematic review of measurement properties. *Sports medicine (Auckland, NZ)* 2010; 40:565-600.

Note informative commentate per i medici di medicina generale

A cura del Comitato di Redazione del Gruppo di Lavoro sull'Uso dei farmaci della AUSL di Reggio Emilia*

Le Note commentate che seguono sono state elaborate da un gruppo interdisciplinare all'interno del quale trovano larga rappresentanza medici di medicina generale e pediatri. Vengono pubblicate in modo cumulativo per ragioni redazionali, ma sono state singole tappe informative rivolte ai MMG di Reggio Emilia all'interno di un percorso svoltosi nel corso del 2011. Non si tratta di un aggiornamento dello stato delle conoscenze né il punto di vista della medicina generale su un argomento clinico-assistenziale d'attualità o dibattuto nella letteratura scientifica. L'originalità di queste Note risiede nel modo con cui un gruppo di MMG percepisce e affronta i problemi aperti che emergono dall'incrocio critico tra i dati di mercato, la promozione delle ditte produttrici e i risultati degli studi. Le motivazioni che di volta in volta hanno sotteso la scelta del tema provenivano da fattori contingenti locali o da iniziative/progetti specifici.

Etnie e farmaci

Uno dei fondamenti della terapia è quello di scegliere, sulla base di solide evidenze scientifiche, il farmaco che ha maggiori probabilità di produrre un beneficio e minori probabilità di causare un danno ad un determinato paziente.

Alcuni fattori che alterano la suscettibilità del paziente agli effetti indesiderati sono stati chiaramente identificati. Questi comprendono l'età (è nota la maggiore gastrolesività dei FANS negli anziani), il sesso (le donne sono più esposte alla tosse indotta da ACE-inibitori), patologie concomitanti (prima tra tutte l'insufficienza renale) e fattori esogeni come l'alcool (in grado di potenziare gli effetti sedativi di molti farmaci agenti sul SNC).

La correlazione tra appartenenza

ad etnie diverse e risposta/sensibilità ai farmaci è meno chiara. In gruppi etnici diversi sono state osservate differenze di efficacia e di tollerabilità che possono essere il risultato di differenze genetiche nella farmacocinetica (in particolare nel metabolismo dei farmaci) e nella farmacodinamica (nella struttura e regolazione dei recettori). Il deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi è il difetto enzimatico ereditario più diffuso: i pazienti affetti possono sviluppare una emolisi acuta in seguito all'assunzione di una serie di farmaci di uso comune. Alcune varianti genetiche responsabili della carenza interessano le popolazioni dell'Africa e dei paesi del Mediterraneo.

Il medico di medicina generale

sempre più spesso sarà chiamato a prendere decisioni terapeutiche che riguardano pazienti di etnia non caucasica e nella scelta del farmaco dovrà tener conto delle evidenze disponibili. Al momento, molte informazioni sulle differenze inter-etniche nella risposta ai farmaci sono frammentarie; i pochi dati documentati riguardano le popolazioni di origine afro-americana. Gli afro-americani, oltre ad una maggiore propensione a diventare ipertesi (probabilmente per una maggiore sensibilità nei confronti del sale e una minore attività della renina plasmatica), mostrano una risposta inferiore ai farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina e una maggiore suscettibilità ai loro eventi avversi più gravi. Negli ipertesi di colore,

* Busani Corrado, Chiari Corrado, Davoli Daniela, Ferretti Alessandra, Ferretti Tiziano, Gandolfi Alberto, Gigliobianco Andrea, Marconi Bettina, Miselli Mauro, Navazio Alessandro, Pellati Morena, Riccò Daniela, Viaroli Mario

gli ACE-inibitori, gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II ("sartani") e i beta-bloccanti risultano meno efficaci e comportano più rischi. L'appartenenza alla etnia nera è stata individuata da diversi decenni come fattore di rischio per lo sviluppo di angioedema da ACE-inibitori sulla base di alcune serie

di casi. Ulteriori casistiche, diversi grandi studi randomizzati e di coorte retrospettivi hanno confermato l'esistenza di questa correlazione: negli afro-americani l'angioedema ha una incidenza 3 volte superiore a quella rilevata nei caucasici.

Pertanto, allo stato attuale delle

conoscenze, nella terapia antipertensiva di questi pazienti, i farmaci di prima scelta sono rappresentati dai calcio-antagonisti e dai diuretici tiazidici che non hanno mostrato differenze interetniche in termini di efficacia e sicurezza.

"Low T": una nuova malattia?

Recentemente, un articolo del *British Medical Journal*¹ ha denunciato un altro caso di "disease mongering", cioè di malattie create ad arte per allargare il mercato dei farmaci. Il fatto si riferisce alla pubblicazione su un giornale canadese (il *Globe and Mail*) di una inserzione che invita gli uomini a informarsi sulla riduzione del testosterone, problema che in Canada interesserebbe almeno 1.700.000 ultra45enni! Il messaggio pubblicitario invita a collegarsi ad un sito dove rispondendo ad un semplice questionario è possibile valutare il livello di deficit individuale. Stando a quanto si dice nel sito, il *Low T* (testosterone basso), sarebbe un problema medico frequente, spesso sottovalutato, poiché i sintomi sono simili a quelli di altri disturbi: scarso desiderio sessuale, riduzione delle energie e della carica vitale, umore depresso e irritabilità, perdita di massa muscolare, aumento del grasso corporeo (la "pancetta", ma l'avanzare degli anni, la sedentarietà, la cattiva alimentazione non c'entrano proprio niente?). Informa inoltre

che *Low T* e Disfunzione Erettile sono due condizioni diverse e non necessariamente correlate e suggerisce un colloquio col medico, ma nel contempo propone la soluzione: spalmarsi (non in zona genitale!) un gel al testosterone (prodotto dalla ditta che ha promosso la campagna). Ora, questa strategia di creare nuove malattie per vecchi farmaci è nota e poiché quanto avviene oltreoceano, come è già successo, ha buone probabilità di presentarsi anche nel nostro Paese, è bene stare in allerta e sottolineare l'infondatezza di questa pseudoinformazione scientifica che:

- a) tende a far credere che il calo fisiologico del testosterone correlato all'età sia una malattia;
- b) estende arbitrariamente l'indicazione approvata (l'ipogonadismo vero a proposito del quale peraltro, almeno nell'adulto, non vi è accordo unanime sul range normale di testosterone-mia);
- c) dà una generica informazione

sui rischi omettendo i risultati di uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine* [Testosterone gel verso placebo] interrotto precocemente per un eccesso di eventi cardiovascolari nel gruppo trattato con l'ormone²;

- d) invita a parlarne col proprio medico, ma vi è il rischio concreto che anche il medico riceva la sua fetta di informazione scorretta.

Un gruppo di medici canadesi ha denunciato il caso alle Autorità Sanitarie locali (con scarso successo) come esempio evidente di *disease mongering*, di promozione rivolta ai cittadini di uso fuori indicazione di un farmaco, di spreco di risorse per le strutture pubbliche e per il cittadino (esami, visite specialistiche..).

Il gel al testosterone è disponibile anche in Italia in diverse formulazioni: dobbiamo aspettarci anche da noi la nuova epidemia?

Bibliografia

1. Kermode-Scott B. Canadian regulators dismiss complaint about campaign publicising low testosterone. *BMJ* 2011 August 31; 343: d5501.

2. Werkert C. Adverse events associated with testosterone administration. *NEJM* 2010; 363:109-22.

Informazioni sui Farmaci



L'immagine che è stata scelta come "marchio" del bollettino, nella sua rinnovata veste tipografica, in occasione dell'insediamento del nuovo Comitato di Redazione, riprende l'elemento iconografico della carta intestata delle Farmacie Comunali Riunite nei primi anni del '900. Il soggetto rappresenta una figura alata, angelica, quasi certamente una libera interpretazione della figura mitologica della dea greca della sanità Igea, che regge un serpente e ne sprema il veleno per raccogliarlo in una ciotola. Il veleno, in questo contesto, liberato dalla sua insita pericolosità attraverso il "filtro" della figura benefica che lo stringe, ha una valenza positiva perché rappresenta il "farmaco", parola che in greco significa sia "rimedio terapeutico" che "veleno". Il farmaco, ciò che ha il potere di curare, trae così la propria origine dal veleno che diventa non più simbolo di morte bensì di vita, un antidoto che aiuta a raggiungere lo stato di salute. Quindi il bene, la vita, la figura angelica/divinità guaritrice che "dominano" sul male, la morte, il serpente, trasformando il siero morbifero in rimedio salutare.

NOTIZIE AMMINISTRATIVE

Abbonamento annuo 6 fascicoli con periodicità bimestrale

ABBONAMENTO ANNO 2011 (prezzo comprensivo di I.V.A.)

- Individuale cartaceo + online	€ 60,00
- Individuale solo online	€ 50,00
- Copia singola e/o arretrata individuale	€ 12,00
- Istituzionale cartaceo + online (Aziende, Farmacie, Biblioteche, ecc.)	€ 85,00
- Istituzionale solo online	€ 75,00
- Copia singola e/o arretrata istituzionale	€ 15,00
- Estero	€ 95,00

ACCESSO ONLINE ANNO 2011

Le chiavi di accesso sono nominali, è necessario abbinarle ad un indirizzo di posta elettronica ed hanno la stessa validità dell'annata editoriale.

L'abbonamento può essere sottoscritto con versamento sul c/c postale n. 11738424
o con invio di assegno bancario a: Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Farmacie Comunali Riunite - via Doberdò n. 9 - 42122 Reggio Emilia
o collegandosi al sito Internet delle Farmacie Comunali Riunite all'indirizzo
www.informazionisuifarmaci.it

Fascicoli eventualmente non ricevuti, qualora richiesti entro 6 mesi dalla data di pubblicazione, verranno rispediti gratuitamente; oltre tale termine verrà applicato il costo di un singolo fascicolo.

La riproduzione totale o parziale di articoli, note, tabelle, dati, pubblicati su *Informazioni sui Farmaci* deve essere preventivamente autorizzata dall'editore.

Nessuna parte della pubblicazione può, comunque, essere riprodotta od usata a scopo promozionale o pubblicitario.



Finito di stampare nel mese di Novembre 2011 da Nerocolore di Correggio

In caso di mancato recapito restituire a
Farmacie Comunali Riunite - Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Il mittente si impegna a pagare le tasse dovute.

Euro 12,00