



SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA MEDICA,
CHIRURGICA, ESTETICA
E DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE

Linee Guida e Raccomandazioni SIDeMaST

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Terapia dell'acne grave

Terapia farmacologica

- S. Veraldi** 2
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti,
Università di Milano, Fondazione IRCCS,
Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
- G. Fabbrocini, S. Cacciapuoti, A. Masarà** 5
Università di Napoli Federico II

I dermocosmetici

- A. Tedeschi, F. Dall'Oglio, G. Micali** 6
Clinica Dermatologica, Università di Catania

Terapia farmacologica

Stefano Veraldi

Per acne grave si intende una varietà clinica di acne caratterizzata dalla contemporanea presenza di papule infiammatorie, pustole e, soprattutto, noduli. Il termine di *acne cistica* è assai diffuso, ma non è corretto, in quanto le cisti sono lesioni istopatologiche che corrispondono clinicamente a noduli. Anche il concetto di *acne conglobata* non è corretto, in quanto si riferisce alla coalescenza di più papule e noduli.

Nel 2003, per la prima volta, la *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne* ha suddiviso l'acne, in base alla gravità, in lieve ("mild"), intermedia ("moderate") e grave ("severe") e, in base alla morfologia, in comedonica, papulo-pustolosa, nodulare e nodulare/conglobata.

Per quanto riguarda l'acne grave nodulare/conglobata, la Global Alliance raccomandava l'isotretinoina orale come terapia di prima scelta e l'antibiotico orale ad alto dosaggio, associato a un retinoide topico e al benzoinperossido, come terapia di seconda scelta¹.

Un secondo articolo della Global Alliance, del 2009, ha sostanzialmente confermato quanto pubblicato nel 2003².

Nelle prime, e fino a oggi ultime, linee guida terapeutiche europee, pubblicate nel 2012, l'isotretinoina, in base a un'accurata revisione della letteratura, è stata raccomandata come prima scelta terapeutica sia nell'acne papulo-pustolosa grave, sia nell'acne nodulare intermedia, sia, infine, nell'acne nodulare grave³.

L'esperienza clinica internazionale degli ultimi quaranta anni ha permesso di stabilire con certezza alcuni aspetti gestionali del farmaco.

L'isotretinoina è una molecola liposolubile: la sua biodisponibilità è aumentata dalla contemporanea assunzione di cibo: di conseguenza, è bene assumere il farmaco durante o subito dopo il pasto principale, anche in un'unica somministrazione quotidiana.

Il dosaggio iniziale più utilizzato è 0,5 mg/kg/die. Questo dosaggio può essere aumentato fino a 1 mg/kg/die nei pazienti con una scarsa risposta clinica. Il dosaggio minimo efficace è di 0,2-0,3 mg/kg/die. Negli ultimi anni, alcuni autori, anche italiani, hanno proposto quest'ultimo dosaggio d'attacco, al fine di ridurre incidenza e gravità degli effetti collaterali iniziali.

Il dosaggio cumulativo totale dell'isotretinoina è di 100-120 mg/kg per un periodo di 4-5 mesi. In alcuni pazienti, soprattutto maschi con acne grave localizzata al torace e/o alle spalle e/o al dorso, si può aumentare il dosaggio cumulativo totale anche oltre 120 mg/kg per un periodo di 4-5 mesi.

Nel 15-20% dei pazienti si può osservare un peggioramento iniziale, solitamente lieve (sebbene possano talvolta comparire nuove lesioni pustolose) e transitorio, essendo limitato alle prime 2-3 settimane di terapia. Solo in rari casi il peggioramento può persistere per 1-2 mesi. Questo peggioramento rende talvolta necessaria la riduzione del dosaggio quotidiano o la sospensione temporanea della terapia. Possono essere presi in considerazione anche i corticosteroidi orali: in questi casi sono sufficienti dosaggi quotidiani di 5-25 mg/die a scalare, per 1-3 settimane, di prednisone.

L'isotretinoina può essere utilizzata in monoterapia nella grande maggioranza dei pazienti. Infatti, non esistono motivi per cui sia necessario associare un altro farmaco sistemico. Fanno eccezione i contraccettivi estro-progestinici che, oltre a essere obbligatori duran-

te la terapia con isotretinoina e per almeno un mese dopo la fine della stessa, possono presentare un effetto sinergico e possono pertanto essere utili anche dal punto di vista strettamente terapeutico.

I corticosteroidi orali, e in particolare il prednisone, si utilizzano nell'acne conglobata e nell'acne fulminans.

Gli idratanti sono utilissimi per limitare la xerosi, soprattutto alla cute del volto e delle mani e alle labbra. Molto importanti sono anche filtri e schermi, con un alto fattore di protezione. L'utilizzo contemporaneo di isotretinoina e acido acetilsalicilico può essere miotossico. L'isotretinoina è teratogena. La paziente deve effettuare una contraccezione efficace dall'inizio della terapia fino a un mese dopo la fine della stessa. Per questo motivo, è stata studiata la possibile influenza dell'isotretinoina sull'effetto dei contraccettivi orali. Questi studi hanno dimostrato che con gli estro-progestinici i tassi plasmatici di progesterone sono ampiamente inferiori a quelli osservati durante la fase luteinica normale.

L'impiego contemporaneo dell'isotretinoina e delle tetracicline orali è controindicato, in quanto entrambi i farmaci possono causare ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri).

L'associazione dell'isotretinoina con la vitamina A e con altri retinoidi orali deve essere evitata, a causa della possibile comparsa di ipervitaminosi A.

Gli effetti collaterali cutanei, annessiali e mucosi sono ampiamente prevedibili, dose-dipendenti, di gravità lieve-intermedia e reversibili spontaneamente o con l'utilizzo di idratanti o con la riduzione del dosaggio o con la sospensione del farmaco. I più frequenti effetti collaterali sono la cheilite (costante), la xerosi (che interessa soprattutto il volto, i polsi e il dorso delle mani), l'ipotrofia/fragilità cutanea, la sensibilità ai raggi UV, la xerosi della mucosa nasale, che può portare a episodi di epistassi, la riduzione della lacrimazione, la blefaro-congiuntivite. Le follicoliti sono rare; l'alopecia è rarissima.

Gli effetti collaterali sistemici sono meno prevedibili rispetto ai precedenti, ma anche meno frequenti. L'effetto collaterale più frequente è rappresentato dalle artralgie e dalle mialgie (le prime sono oltre tre volte più frequenti rispetto alle seconde). Le artro-mialgie sono riferite dal 5-15% dei pazienti, soprattutto maschi (~90%) che praticano sport. La patogenesi è sconosciuta (da immunocomplessi?). Queste artro-mialgie sono asimmetriche e migranti e solitamente lievi; regrediscono diminuendo l'attività fisica o riducendo il dosaggio dell'isotretinoina oppure utilizzando l'ibuprofene o il paracetamolo. Le artriti sono molto rare.

Anche la cefalea è riferita dal 5-15% dei pazienti, soprattutto femmine (~90%) con anamnesi positiva per cefalea. La patogenesi è sconosciuta: è stata avanzata l'ipotesi di un effetto "sommatorio" della pillola. La cefalea regredisce diminuendo il dosaggio dell'isotretinoina o utilizzando il paracetamolo o l'ibuprofene.

L'isotretinoina può eccezionalmente causare enteriti e coliti, tra cui la malattia di Crohn, anche in pazienti con anamnesi familiare e personale negativa per malattie infiammatorie intestinali. Nei pazienti con dolori addominali intensi e diarrea emorragica è necessario sospendere la terapia.

In letteratura sono stati riportati casi di alterazione dell'umore e, in particolare, di depressione. Nel complesso, si può affermare che la depressione causata dall'isotretinoina, se esiste, è sicuramente molto rara. Al contrario, è opinione di molti dermatologi che l'isotretinoina provochi un miglioramento, talvolta drammatico, della depressione causata dall'acne. Tuttavia, prima di iniziare la terapia con isotretinoina, è opportuno effettuare

un'accurata anamnesi psicologica del paziente; opportuno è anche il monitoraggio psicologico durante la terapia.

L'effetto collaterale più noto e importante dell'isotretinoina è la teratogenicità: questa impone a tutte le donne in età fertile una contraccezione sicura durante tutto il periodo della terapia e per almeno un mese dopo la fine della stessa.

Le alterazioni di laboratorio sono prevedibili, dose-dipendenti, solitamente lievi e reversibili spontaneamente o con la riduzione del dosaggio o con la sospensione del farmaco. Inoltre, bisogna ricordare che l'isotretinoina si utilizza, nella grande maggioranza dei casi, in pazienti giovani, in buone od ottime condizioni generali di salute e per periodi relativamente brevi (solitamente 4-5 mesi). Infine, nella grande maggioranza dei casi, l'isotretinoina è l'unico farmaco sistemico assunto da questi pazienti. L'ipertrigliceridemia e l'ipercolesterolemia sono, nell'ordine, le alterazioni di laboratorio più frequenti. Possono essere ridotte, oltre che con una diminuzione del dosaggio dell'isotretinoina, con un'alimentazione povera in grassi di origine animale. Se la dieta non è sufficiente, l'ipertrigliceridemia può essere corretta con il gemfibrozil. L'ipercolesterolemia può essere corretta utilizzando le statine, come, per esempio, la simvastatina, la pravastatina o la rosuvastatina. Il gemfibrozil può essere utilizzato nei casi di ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia associate. Il gemfibrozil e le statine non devono essere utilizzati contemporaneamente.

Il dosaggio del colesterolo totale e HDL e dei trigliceridi dovrebbe essere eseguito prima dell'inizio della terapia e, nel corso della stessa, ogni 4-6 settimane. Si può talvolta osservare un aumento delle transaminasi e della γ -gt. Casi di epatotossicità grave sono eccezionali. Il dosaggio degli enzimi epatici dovrebbe essere eseguito prima dell'inizio della terapia e, nel corso della stessa, ogni 4-6 settimane. La creatin-fosfo-chinasi aumenta non raramente, soprattutto in maschi che praticano sport a livello agonistico o semi-agonistico. Secondo i dati della letteratura, un aumento del 30% rispetto ai valori basali non necessita di una riduzione del dosaggio dell'isotretinoina.

I dati della letteratura sulle recidive dell'acne dopo terapia con isotretinoina sono piuttosto scarsi e, soprattutto, contraddittori. Innanzitutto: che cosa si intende per recidiva? Intendiamo la ricomparsa dell'acne di gravità tale da richiedere una terapia farmacologica. In base ai dati della letteratura, le recidive si verificano in una percentuale molto variabile di pazienti, compresa tra il 14 e il 52%. Tuttavia, secondo la maggior parte degli studi, le recidive compaiono nel 20% circa dei pazienti. Sempre secondo la letteratura, le recidive si verificano in oltre l'80% dei casi entro due anni dopo la fine della terapia. In oltre il 9% dei pazienti è necessario un nuovo ciclo con isotretinoina. Numerosi sono i fattori che predispongono alla comparsa delle recidive: dalla familiarità alla comparsa dell'acne in età prepuberale; dal sesso maschile all'età (meno di 16 anni, secondo alcuni autori; meno di 18 anni, secondo altri autori), alla localizzazione al volto (secondo alcuni autori) o al tronco (secondo altri autori); dalla durata della terapia (inferiore a 121 giorni, secondo alcuni autori; inferiore a 6,7 mesi, secondo altri autori) al dosaggio cumulativo (inferiore a 103,5 mg/kg/die).

Nella nostra esperienza, l'essere di sesso maschile, avere avuto un'acne localizzata alle spalle e/o al torace e/o al dorso e, soprattutto, un dosaggio quotidiano medio inferiore a 0,4 mg e una durata della terapia inferiore a 16 settimane costituiscono i fattori più importanti per la comparsa delle recidive.

Sebbene il nostro studio sia ancora in corso, è possibile che i retinoidi topici siano in grado di prevenire le recidive dell'acne dopo terapia con isotretinoina.

Retinoidi topici

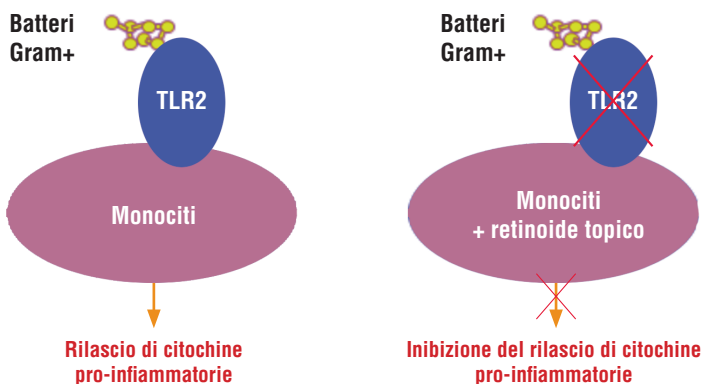
Gabriella Fabbrocini, Sara Cacciapuoti, Anna Masarà

A questa categoria appartengono i retinoidi non aromatici o di **prima** generazione (retinolo, tretinoina e isotretinoina), i retinoidi monoaromatici o di **seconda** generazione (etretinato, acitretina e motretinide) e i retinoidi policromatici o di **terza** generazione (arotinoide, adapalene e tazarotene). Tra questi le tre molecole più ampiamente utilizzate nella terapia dell'acne sono la tretinoina, l'isotretinoina e l'adapalene dotate di efficacia e tollerabilità sovrapponibili e accomunate dalla capacità di ridurre complessivamente le lesioni acneiche agendo sia sulle lesioni infiammatorie, sia su quelle non infiammatorie, riducendo e prevenendo il rimaneggiamento dermico che sta alla base della formazione degli esiti cicatriziali post-acneici. La retinaldeide (forma aldeidica della vitamina A) offre notevoli vantaggi grazie ai ridotti effetti collaterali e alla disponibilità di formulazioni dotate di ottima accettabilità cosmetica con conseguente miglioramento dell'aderenza terapeutica.

I retinoidi topici, derivati della vitamina A, agiscono attraverso due meccanismi principali: la normalizzazione della cheratinizzazione e la riduzione della risposta infiammatoria. Svolgono queste due funzioni grazie a un meccanismo sia diretto sia indiretto. Il primo si fonda sulla capacità dei retinoidi di inibire direttamente l'espressione del *Toll-like Receptor-2*, bloccando così il rilascio di citochine pro-infiammatorie (Fig. 1).

L'effetto antinfiammatorio indiretto, invece, si deve ricondurre alla capacità dei retinoidi di normalizzare il disturbo di cheratinizzazione e di creare una condizione di aerobiosi inadatta alla proliferazione del *Propionibacterium acnes*. A ciò va aggiunta la capacità dei retinoidi di agire sui fibroblasti. L'acido retinoico ha mostrato in vitro la capacità di stimolare la proliferazione dei fibroblasti e la produzione di componenti della matrice extracellulare (fibronectina, laminina e trombospodina). Questa azione viene, tuttavia, esercitata anche in vivo a livello del derma, legittimando l'utilizzo di questa molecola nel trattamento del fotoinvecchiamento e delle cicatrici dell'acne⁴. A ciò si aggiunge la peculiare capacità dei retinoidi di migliorare la penetrazione cutanea di altri topici applicati, grazie all'assottigliamento dello strato corneo da essi promosso. Per la loro versatilità e per la molteplicità dei target che sono in grado di colpire, i retinoidi sono indicati in

FIGURA 1. Azione antinfiammatoria diretta dei retinoidi mediata dal blocco del recettore TLR2 con conseguente inibizione del rilascio di citochine pro-infiammatorie.



tutte le forme di acne, eccetto i casi trattati con isotretinoina orale, essendo incompatibili con la xerosi cutanea causata da quest'ultima. A eccezione dell'acne comedonica lieve in cui, da linee guida, sono indicati in monoterapia per le forme papulo-pustolose e nodulari, è utile associarli ad antimicrobici topici (ad esempio BPO o antibiotico topico). Vengono, inoltre, utilizzati come terapia di mantenimento per ridurre il rischio di recidive. Gli effetti collaterali principali sono l'eritema, il bruciore, il prurito, la secchezza e la desquamazione. Per minimizzare gli effetti collaterali si consiglia di evitare l'esposizione solare, le temperature estreme e di utilizzare prodotti idratanti. L'adapalene ha un ottimo effetto antinfiammatorio, si presta bene all'uso pediatrico, è fotostabile e non si modifica con il concomitante uso di benzoile perossido⁵.

Bibliografia

- 1 Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al.; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne*. J Am Acad Dermatol 2003;49(Suppl 1):S1-37.
- 2 Thiboutot D, Gollnick H. *New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group*. J Am Acad Dermatol 2009;60(Suppl 5):S1-50.
- 3 Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, et al., European Dermatology Forum. *European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26(Suppl 1):1-29.
- 4 Varani J, Perone P, Griffiths CE, et al. *All-trans retinoic acid (RA) stimulates events in organ-cultured human skin that underlie repair. Adult skin from sun-protected and sun-exposed sites responds in an identical manner to RA while neonatal foreskin responds differently*. J Clin Invest 1994;94:1747-56.
- 5 Zaenglein AL, Thiboutot DM. *Expert committee recommendations for acne management*. Pediatrics 2006;118:1188-99.

I dermocosmetici

Aurora Tedeschi, Federica Dall'Oglio, Giuseppe Micali

Introduzione

L'approccio terapeutico dell'acne grave richiede l'utilizzo di farmaci sistemici (antibiotici, isotretinoina, estroprogestinici) ben noti. L'uso dei cosmetici, in questo contesto, rappresenta un'opzione ragionevole in grado di limitare e/o prevenire gli effetti collaterali di tali terapie, contribuendo a migliorare il management del paziente acneico aumentandone l'aderenza alla terapia farmacologica.

Nella seguente trattazione verranno discusse e valutate le categorie di cosmetici più o meno indicate in corso di acne grave e suggerito un loro corretto impiego, rimandando al capitolo relativo all'acne lieve-moderata la discussione dei singoli principi attivi.

Detergenti

La detersione nell'acne grave prevede essenzialmente l'uso di detergenti addizionati di sostanze antimicrobiche quali il benzoile perossido (BPO). Tali detergenti dovrebbero essere lasciati in posa qualche minuto e poi accuratamente risciacquati e non associati ad altri topici contenenti BPO per il loro potenziale effetto cumulativo. Infine, l'uso di questi detergenti andrebbe evitato in soggetti con cute prevalentemente sensibile e/o in pazienti con acne nodulo-cistica in trattamento con isotretinoina sistemica. In quest'ultimo caso, sono da preferire detergenti *lipid free* o *syndet* addizionati con sostanze lenitive e/o idratanti¹⁻⁷.

Seboregolatori

Non esiste alcuna particolare controindicazione all'uso di cosmetici seboregolatori in concomitanza con antibiotici topici e/o sistemici nel trattamento dell'acne grave.

Cheratolitici

In caso di acne grave in trattamento con retinoidi sistemici e/o topici, l'uso di queste molecole andrebbe evitato al fine di scongiurare un'eccessiva xerosi.

Antimicrobici (antisettici, antibatterici)

Queste molecole possono essere suggerite nell'acne grave in concomitanza ai comuni trattamenti farmacologici senza controindicazione alcuna, nonché utilizzati in monoterapia dopo l'interruzione della terapia antibiotica sistemica e durante le fasi di mantenimento o nel periodo estivo, in quanto non fotosensibilizzanti.

Antinfiammatori

Analogamente agli agenti antimicrobici, gli antinfiammatori possono essere utilizzati nell'acne grave senza particolari precauzioni, in associazione ai comuni trattamenti farmacologici.

Idratanti

Durante il trattamento con isotretinoina orale è frequente la comparsa di effetti collaterali, a volte correlati al dosaggio. Tali effetti sono in genere reversibili con la riduzione del farmaco o all'interruzione del trattamento e possono manifestarsi anche prima del miglioramento del quadro clinico. La xerosi a livello di cute è frequente ed è possibile che il paziente inoltre riferisca prurito e bruciore, eritema e fragilità cutanea. La xerosi cutanea può essere controllata con l'applicazione sin dall'inizio del trattamento di un topico adeguato con buona attività idratante, emolliente (ad esempio l'acido 10-idrossi-2-decenoico, derivato dalla pappa reale)⁸ e antinfiammatoria. Va assolutamente evitata la contemporanea applicazione di topici cheratolitici o esfolianti che potrebbero peggiorare il quadro. Durante tutto il periodo di trattamento e per almeno 5-6 mesi dopo la sospensione sono inoltre sconsigliabili la dermoabrasione e i trattamenti laser, nonché l'epilazione con ceretta.

La cheilite, un altro fastidioso evento avverso, può essere controllata fin dall'inizio del trattamento con l'uso di creme, balsami e/o pomate emollienti e protettive a base di fitosqualene, dimeticone e/o burro di karité. È sempre consigliabile usare prodotti dermatologicamente testati.

Da non dimenticare, infine, l'uso di quegli idratanti volti a prevenire e/o migliorare le alterazioni di altre superfici mucose, quali xeroftalmia e secchezza delle mucose nasali, da trattare, rispettivamente con lacrime artificiali, umettanti oftalmologici nonché gel e spray nasali umettanti.

Infine non andrebbe trascurata un'eventuale integrazione dietetica a base di acido gamma linolenico e linoleico, utile a ripristinare l'integrità della barriera cutanea e limitare gli effetti della xerosi²⁻⁷.

Fotoprotezione

La fotoprotezione deve essere particolarmente rigorosa nelle forme di acne grave, soprattutto qualora si effettuino terapie sistemiche con estrogeni o con taluni antibiotici (te-

tracicline) e con l'isotretinoina, che presentano un elevato rischio di iperpigmentazione e un'aumentata sensibilità all'esposizione solare^{2,3,6,7}.

Camouflage

Non esistono controindicazioni all'uso del camouflage nell'acne grave, sebbene il correttore coprente, pur consentendo una copertura ottimale delle lesioni eritematose, non è in grado di correggere le lesioni rilevate (papule, pustole, noduli, cisti), né gli esiti cicatriziali acneici.

Rasatura

Nei pazienti affetti da acne grave bisognerebbe evitare la rasatura frequente e il controllo. Vanno inoltre suggerite schiume o creme da barba contenenti sostanze lenitive, nonché l'uso nel post rasatura di emulsioni lenitive e decongestionanti.

Conclusioni

L'approccio dermocosmetologico nell'acne grave deve essere inteso come un adiuvante utile a ridurre gli effetti indesiderati delle terapie farmacologiche convenzionali. Da qui l'esigenza di educare il paziente a un corretto uso dei cosmetici indicati e l'invito ad attenersi rigorosamente ai suggerimenti prescritti onde evitare peggioramenti delle manifestazioni cliniche da uso di prodotti incongrui.

Bibliografia

- 1 Bettoli V, Borghi A, Tedeschi A, et al. *La detersione*. In: Barbareschi M, Bettoli V, Fabbrocini G, et al., eds. *Principi di dermocosmetologia dell'acne*. Salerno: Momento Medico Editore 2007.
- 2 Micali G, Tedeschi A. *Dermocosmetologia dell'acne*. In: Innocenzi D, ed. *Acne: aspetti clinico-patologici, terapeutici e cosmetologici*. Lucca: J Medical Books Edizioni 2010.
- 3 Micali G, Dall'Oglio F, Tedeschi A. *The role of dermocosmetics in modern acne treatment*. In: Kubba R, Khannan N, eds. *World Clinics Dermatology, Acne*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd 2013.
- 4 Poli F. *Soins cosmétiques et acne*. La Revue Du Praticien 2002;52:859-62.
- 5 Toombs EL. *Cosmetics in the treatment of acne vulgaris*. Dermatol Clin 2005;23:575-81.
- 6 Tedeschi A, Mambrin A, Francesconi L, et al. *Cosmetic treatments*. In: Schwartz RA, Micali G, eds. *Acne*. Gurgaon: Macmillan Medical Communications 2013.
- 7 Dall'Oglio F, Tedeschi A, Fabbrocini G, et al. *Cosmetics for acne: indications and recommendations for an evidence-based approach*. G Ital Dermatol Venereol 2015;150:1-11.
- 8 Duplan H, Questel E, Hernandez-Pigeon H, et al. *Effects of Hydroxydecine® (10-hydroxy-2-decenoic acid) on skin barrier structure and function in vitro and clinical efficacy in the treatment of UV-induced xerosis*. Eur J Dermatol 2011;21:906-15.

© Copyright 2015 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico
Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca – 56121 Pisa
www.pacineditore.it – info@pacineditore.it

Fotolito e Stampa
Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Il presente manuale è destinato solo alla consultazione. Qualsiasi informazione sui farmaci e loro impiego dovrà essere adeguatamente verificata dal lettore sulle schede tecniche (RCP), nella letteratura e nella pratica clinica.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org.

Finito di stampare nel mese di luglio 2015
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

Cod. IT005047