

Volume III – Numero 3 – Dicembre 2009

# Argomenti di ACTA Otorhinolaryngologica Italica

*Official Journal of the Italian Society of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*  
Organo Ufficiale della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale

#### **Editorial Board**

*Editor-in-Chief:* F. Chiesa

*President of S.I.O.:* A. Rinaldi Ceroni

*Former Presidents of S.I.O.:*

G. Borasi, E. Pirodda (†),

I. De Vincentiis, D. Felisati, L. Coppo,

G. Zaoli, P. Miani, G. Motta,

L. Marcucci, A. Ottaviani, G. Perfumo,

P. Puxeddu, I. Serafini, M. Maurizi,

G. Sperati, D. Passali, E. de Campora,

A. Sartoris, P. Laudadio, E. Mora,

M. De Benedetto, S. Conticello, D. Casolino

*Former Editors-in-Chief:*

C. Calearo (†), E. de Campora,

A. Staffieri, M. Piemonte

#### **Editorial Staff**

*Editor-in-Chief:* F. Chiesa

*Deputy Editor:* C. Vicini

*Associate Editors:*

C. Viti, F. Scasso

*Editorial Coordinators:*

M.G. Rugiu, L. Calabrese

*Editorial Assistant:*

M. Shields

*Argomenti – Editorial Coordinators:*

G. Bertino, C. Viti

#### **Italian Scientific Board**

L. Bellussi, G. Danesi, C. Grandi,

A. Martini, L. Pignataro, F. Raso,

R. Speciale, I. Tasca

#### **International Scientific Board**

J. Betka, P. Clement, A. De La Cruz,

M. Halmagyi, L.P. Kowalski,

M. Pais Clemente, J. Shah,

H. Stammberger

#### **Treasurer**

C. Miani

#### **Editorial Office**

*Editor-in-Chief:* F. Chiesa

Divisione di Chirurgia Cervico-Facciale

Istituto Europeo di Oncologia

Via Ripamonti, 435

20141 Milano, Italy

Tel. +39 02 57489490

Fax +39 02 57489491

actaitalica@ieo.it

*Editorial Coordinator*

M.G. Rugiu

maryolyna@libero.it

#### **© Copyright 2009 by**

Società Italiana di Otorinolaringologia e

Chirurgia Cervico-Facciale

Via Luigi Pigorini, 6/3

00162 Roma, Italy

#### **Publisher**

Pacini Editore SpA

Via Gherardesca,1

56121 Ospedaletto (Pisa), Italy

Tel. +39 050 313011

Fax +39 050 313000

Info@pacinieditore.it

www.pacinimedicina.it

*Cited in Index Medicus/MEDLINE,*

*Science Citation Index Expanded, Scopus*

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

www.actaitalica.it



# Informazioni per gli Autori comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

*Acta Otorhinolaringologica Italica* continua gli *Annali di Laringologia Otolgia e Faringologia* fondati nel 1901 da Giulio Masini e già Organo Ufficiale di stampa degli Otolgologi Italiani (A.O.O.I.) e dal 1976 della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale (S.I.O. Ch. C.-F.).

La rivista pubblica in inglese lavori originali di interesse otorinolaringologico, gli atti ufficiali della Società, editoriali, note di attualità, recensioni, rubriche redazionali, notizie sindacali.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

In caso di sperimentazioni su umani, gli Autori devono attestare che tali sperimentazioni sono state svolte secondo i principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1983); gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato dei pazienti o genitori nel caso di casi pediatrici per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Per studi su cavie animali, gli Autori sono invitati a dichiarare che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali.

I lavori che provengono da Istituti scientifici, di ricerca o da Divisioni ospedaliere devono recare la firma autografa del Direttore dell'Istituto o Reparto di provenienza. Gli articoli pubblicati impegnano unicamente la responsabilità degli Autori. La proprietà letteraria degli articoli è riservata alla Rivista.

I lavori vengono pubblicati in lingua inglese con abstract in italiano ed in inglese.

I lavori vengono pubblicati gratuitamente. Gli Autori hanno diritto a 30 estratti gratuiti del lavoro.

**Conflitto di interessi.** Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione *ad hoc*, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

## Norme generali per gli Autori

**Testo.** I lavori devono essere inviati in lingua inglese. Il manoscritto sarà sottoposto a revisione della lingua inglese a cura e a carico della Redazione della Rivista. La Redazione si riserva il diritto di non accettare eventuali lavori formulati in lingua inglese non corretta.

Eventuali lavori pervenuti in lingua italiana, qualora di riconosciuto valore scientifico e di particolare interesse per la Rivista, potranno essere comunque pubblicati, previa traduzione in inglese a totale carico degli Autori.

Il lavoro deve pervenire alla Redazione in quattro copie (gli Autori sono comunque pregati di conservare copia del materiale inviato), dattiloscritte, con ampio margine, massimo 25 righe per pagina, con interlinea doppia, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro (in italiano ed inglese);
- 2) riassunto (in italiano ed inglese);
- 3) parole chiave (in italiano ed inglese; massimo 5);
- 4) titolo e didascalie di eventuali tabelle e delle figure.

I lavori non devono superare le 10 pagine di stampa della rivista, compresi bibliografia, figure e tabelle (750 parole a pagina di stampa; per ogni figura o tabella di 1/4 di pagina considerare circa 250 parole in meno; per ogni figura o tabella di mezza pagina considerare circa 500 parole in meno). Può essere oggetto di pubblicazione la descrizione di una o più osservazioni cliniche di una medesima patologia di rilevante interesse diagnostico e terapeutico. La stesura di tali "note cliniche" non deve superare le 4 pagine di stampa, compresi clichés e tabelle. Lo schema da seguire per la stesura deve prevedere: descrizione del/i caso/i clinico/i osservati con le notizie anamnestiche principali, l'esame obiettivo, gli esami strumentali e di laboratorio più significativi e le considerazioni conclusive con i necessari riferimenti bibliografici.

*I lavori di maggiore estensione potranno essere pubblicati come supplementi e l'intero costo di stampa sarà a carico degli Autori.*

Una *pagina fuori testo* deve indicare il nome e l'indirizzo (incluso numero di telefono, fax ed indirizzo e-mail) dell'Autore cui vanno indirizzate la corrispondenza relativa al lavoro e le bozze di stampa. In assenza di tale indicazione le bozze verranno inviate al 1° Autore.

*Non si accettano articoli che non siano accompagnati dal relativo dischetto su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. Il testo deve essere scritto con programmi Word per Dos o Macintosh: i dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome del/i file/s del/i documento/i.*

*Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio (entro e non oltre 4 gg. dal ricevimento) delle sole prime bozze del lavoro.*

Nella *prima pagina* devono comparire:

- 1) Titolo del lavoro in inglese ed in italiano; i titoli devono essere concisi, chiari e informativi. Eventuali sottotitoli devono essere necessari a compendiare il concetto predominante del lavoro.
- 2) Nomi e cognomi degli Autori (il nome precede ed è ridotto all'iniziale seguita dal punto); se gli Autori appartengono a più Istituti, il 1° Autore e gli eventuali co-Autori dello stesso Istituto saranno indicati con un asterisco, gli Autori di un altro Istituto con due asterischi, e così via.
- 3) Nome e la sede dell'Istituto o degli Istituti in cui il lavoro è stato effettuato; titolo, nome (per intero), cognome e indirizzo dell'Autore (comprensivi di recapito telefonico, fax e indirizzo e-mail) cui vanno indirizzate le richieste di estratti (Corrispondenza: ...).
- 4) Parole chiave (Key words) in inglese ed in italiano.

La *seconda pagina* deve contenere il Riassunto in inglese ed in italiano che deve consistere in una esauriente sintesi esplicativa di 300/400 parole. Esso deve includere l'impostazione del problema, i metodi di studio, i risultati ed il significato della ricerca.

**Tabelle.** (4 copie), devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: \*, †, ‡, §, ¶, \*\*, ††, ‡‡, ¶¶ ...

**Figure.** (4 copie), vanno riprodotte in foto. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità. Le figure devono essere numerate e devono riportare sul retro, su un'apposita etichetta, il nome dell'Autore, il titolo dell'articolo, il verso (alto).

**Bibliografia.** Va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi tra parentesi ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate.

Dovrà riportare:

cognome ed iniziale del nome degli Autori (devono essere riportati i primi sei, eventualmente seguiti da et al.), titolo dell'articolo in lingua originale, titolo della rivista secondo l'abbreviazione dell'*Index Medicus*, anno di pubblicazione, volume, prima ed ultima pagina.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

## Articoli e Riviste

Chiesa A, Maroldi R, Perugini S, Salvolini U. *Il ruolo della tomografia assiale computerizzata nella patologia rinoinusale*. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1981;1:173-94.

## Libri

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1982.

## Capitoli di Libri o Atti di Congressi

Krmpotic-Nemancic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, editors. *Plastic and reconstructive surgery of the face and neck*. New York, NY: Grune and Stratton; 1972. p. 84.

**Ringraziamenti**, indicazioni di grants o borse di studio, devono essere citati prima della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo, a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in *Science* 1954;120:1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto, seguita dalla casa farmaceutica, città e nazione).

Gli scritti (ed il relativo dischetto) di cui si fa richiesta di pubblicazione vanno indirizzati, unitamente alla lettera di cessione del copyright nel caso il lavoro venga pubblicato, a:

Direzione della Rivista *Acta Otorhinolaryngologica Italica*  
S.O.C. ORL Azienda Ospedaliera "Santa Maria della Misericordia"  
P.le Santa Maria della Misericordia, 15 - 33100 Udine

Ogni pubblicazione scientifica porterà la data di ricevimento e quella di accettazione da parte del Comitato Scientifico. I dattiloscritti e le illustrazioni dei lavori non si restituiscono e dopo un anno vengono distrutti.

*Le tabelle, le fotolito e gli estratti (al di sopra dei 30 gratuiti) sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:*

**Acta Otorhinolaryngologica Italica**  
Pacini Editore SpA  
via Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa)

## Abbonamenti

La Rivista *Acta Otorhinolaryngologica Italica* è bimestrale e viene inviata gratuitamente a tutti i Soci in regola con la quota annuale. I prezzi dell'abbonamento per l'anno 2008 per i non Soci sono i seguenti:

Italia: € 81; estero: € 91. Singolo fascicolo: € 21.  
Numeri e annate arretrate: € 31 (se disponibili).

*Per le inserzioni pubblicitarie e le richieste di abbonamento rivolgersi a:*

**Acta Otorhinolaryngologica Italica**  
Pacini Editore SpA  
via Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa), Italy  
Tel. +39 050 313 011 - Fax +39 050 313 0300  
E-mail: Info@pacineditore.it  
Internet: www.pacinimedica.it

## Per gli arretrati rivolgersi a:

Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale  
Via L. Pigorini, 6 - 00162 Roma  
Tel. 06 44291164 - Fax 06 44235157

## Norme per l'invio del materiale in formato elettronico

Gli Autori sono invitati ad inviare i manoscritti secondo le seguenti norme:

### Modalità di invio

- CD-ROM o DVD (evitare di utilizzare Dischetti da 3 1/2")
- È anche possibile utilizzare pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire
- Posta elettronica (concordare con il personale Pacini le modalità)
- FTP (concordare con il personale Pacini le modalità)

### Testo

- **Software:** preferibilmente Microsoft Word, salvando i file in formato .RTF. Possono essere utilizzati anche altri programmi, anche open source, avendo accortezza di salvare sempre i file in formato .RTF.

Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Page-

maker, Quark X-press, Indesign. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato. Non inviare il testo in formato .PDF.

- **Nome del/i file/s:** il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.

### Illustrazioni

Inviare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle.

- **Software e formato:** inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm. Altri formati possibili: JPEG, PDF. Evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inseriti in file di .DOC).

- **Nome del/i file/s:** inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif, .eps).

# Indice

**Decreto Legislativo 195 del 10/04/2006: descrizione e commenti alla modifica delle norme relative alla protezione dei lavoratori dall'esposizione al rumore**

A. Lenzi, F. Di Bernardino, U. Ambrosetti ..... pag. 1

**La valutazione fibroendoscopica della deglutizione. Position statement del GISD (Gruppo Italiano Studio Disfagia)**

A. Schindler, S. Biondi, D. Farneti, G. Ruoppolo, M. Spadola Bisetti, B. Travalca Cupillo ..... » 6

**Caratteristiche farmacocinetiche e impiego clinico dei derivati degli acidi aril-propionici nelle patologie ORL: focus su dexibuprofene**

E. Cunsolo ..... » 10



# Decreto Legislativo 195 del 10/04/2006: descrizione e commenti alla modifica delle norme relative alla protezione dei lavoratori dall'esposizione al rumore

A. Lenzi, F. Di Berardino\*, U. Ambrosetti\*

U.O. ORL, \*U.O. Audiologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche Specialistiche, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Fondazione IRCCS, Università di Milano

## Introduzione

La tutela del lavoratore dall'esposizione al rumore in ambiente di lavoro si avvale oggi di un nuovo dettato normativo: il decreto legislativo (D.L.) n. 195 del 10/04/2006<sup>1</sup>. Esso trae origine dalle Direttive Europee del 1980, 1982, 1983, 1986 e 1988 in tema di protezione dei lavoratori dall'esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici, che portarono dapprima all'approvazione del D.L. 277 del 15 agosto 1991<sup>2</sup> e successivamente alla formulazione del D.L. 626 del 19 settembre 1994<sup>3</sup>.

Questo ultimo decreto è stato ispirato dalla pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale Comunitaria del 18/03/1993 della proposta sulle norme minime di sicurezza e salute per esposizione lavorativa ad agenti fisici (rumore, vibrazioni, radiazioni ottiche e campi elettromagnetici) e dalla Direttiva Comunitaria del 2003 sulle prescrizioni minime di sicurezza e salute per esposizione lavorativa ad agenti fisici (rumore)<sup>4</sup>.

Con la sua entrata in vigore il 14 dicembre 2006, il D.L. n.195 del 10 aprile 2006 (G.U. n. 124, 30.5.2006) abroga il capo IV del D.L. 277/91 e introduce nel D.L. 626/1994 i requisiti minimi per la protezione dei lavoratori contro i rischi per la salute e la sicurezza derivanti dall'esposizione al rumore durante il lavoro. Riformula inoltre le indicazioni del D.L. 277/91 per la valutazione del rischio del rumore sull'udito.

L'abrogazione del capo IV del D.L. 277 (art. 5) elimina anche i due allegati VI e VII, che prevedevano rispettivamente i criteri per la misurazione del rumore ambientale e i criteri per il controllo della funzione uditiva dei lavoratori.

A proposito della misurazione del rumore ambientale, a fronte della scomparsa delle norme tecniche relative ai fonometri (IEC 651 e IEC 804) e dell'obbligo della loro taratura ad intervalli regolari, viene disposto che la pressione acustica istantanea di picco sia rilevata con filtro "C", filtro di ponderazione utilizzato per misurare la pressione acustica istantanea, che introduce una attenuazione sotto i 50 Hz e sopra i 2000 Hz. (Capo I - art. 49-ter).

In seguito all'abrogazione del secondo allegato sui criteri per il controllo della funzione uditiva dei lavoratori, la scelta della migliore strategia preventiva e la scelta della periodicità di controllo della funzione uditiva del singolo lavoratore viene restituita al medico competente che deciderà in funzione dell'esposizione a componenti di rumore

impulsivo, alla sensibilità individuale del lavoratore e alle interazioni con altri fattori aggravanti, come ad esempio la coesistenza di "rumore e sostanze ototossiche" e "rumore e vibrazioni" (art. 49-quinquies).

Il nuovo decreto legislativo è composto da: 2 capi e 19 articoli, (da 1 a 7 e da 49-bis a 49-duodecies). Come descritto nei suoi primi due articoli (artt. 1 e 2), il D.L. n.195 si inserisce nel corpo del D.L. 626/1994 come seguito del titolo V con la denominazione di "titolo V-bis", ma nella sua stesura richiama chiaramente il precedente D.L. 277/1991, anch'esso costituito da 12 articoli, allo stesso modo definiti con il numero 49 (ultimo articolo del D.L. 277) seguito da una numerazione progressiva romana.

Il capo I enuncia le disposizioni generali:

49-bis	campo di applicazione
49-ter	definizioni
49-quater	valori limiti di esposizione e valori di azione

Il capo II pone gli obblighi del datore di lavoro:

49-quinquies	valutazione del rischio
49-sexies	misure di prevenzione e protezione
49-septies	uso dei dispositivi di protezione individuali
49-octies	misure per la limitazione dell'esposizione
49-nonies	informazione e formazione dei lavoratori
49-decies	sorveglianza sanitaria
49-undecies	deroghe
49-duodecies	linee guida

Seguono: art. 3 - Sanzioni; art. 4 - Clausole di cedevolezza; art. 5 - Abrogazioni; art. 6 - Invarianza degli oneri e art. 7 - Entrata in vigore.

## Capo I – Disposizioni generali

Art. 49-bis - Campo di applicazione: "il presente titolo determina i requisiti minimi per la protezione dei lavoratori contro i rischi per la salute e la sicurezza derivanti dall'esposizione al rumore durante il lavoro e in particolare per l'udito".

Al contrario di quanto avveniva nel D.L. 277 art. 44 - punto 4, l'enunciato normativo qui sopra riportato inclu-

de qualsiasi attentato alla salute del lavoratore dovuto al rumore e quindi anche gli effetti extrauditivi, nonostante questi ultimi non vengano esplicitamente menzionati (diritto al controllo sanitario del lavoratore anche per livelli espositivi tra 80 e 85 dBA Leq al fine di individuare eventuali effetti extrauditivi).

Tale normativa si applica, inoltre, a tutte le categorie di lavoratori (art. 7), compreso il settore della musica e delle attività ricreative e quello della navigazione aerea e marittima, a partire, rispettivamente, dal 15 febbraio 2008 e 15 febbraio 2011, settori precedentemente esclusi.

Art. 49-ter - Definizioni:

- a) *pressione acustica di picco (p-peak): valore massimo della pressione acustica istantanea ponderata in frequenza «C»;*
- b) *livello di esposizione giornaliera al rumore ( $L_{EX,sh}$ ): [dB(A) riferito a 20 (micro)gPa]: valore medio, ponderato in funzione del tempo, dei livelli di esposizione al rumore per una giornata lavorativa nominale di otto ore, definito dalla norma internazionale ISO 1999: 1990 punto 3.6. Si riferisce a tutti i rumori sul lavoro, incluso il rumore impulsivo;*
- c) *livello di esposizione settimanale al rumore ( $L_{EX,sh}$ ): valore medio, ponderato in funzione del tempo, dei livelli di esposizione giornaliera al rumore per una settimana nominale di cinque giornate lavorative di otto ore, definito dalla norma internazionale ISO 1999: 1990 punto 3.6, nota 2”.*

L'art. 49-ter apporta le prime due grandi novità rispetto al D.L. 277:

- 1) la misurazione dell'energia di picco che, dapprima veniva misurata in dBA lineari, cioè senza filtri, deve essere effettuata con filtro “C”. Ne deriva di conseguenza un'attenuazione, ancorché minima, per le frequenze inferiori ai 50 Hz e superiori ai 2000 Hz con un'inevitabile approssimazione metodologica;
- 2) la misurazione del rischio di danno uditivo in termini di dBA Leq, anche in caso di rumore impulsivo. Sebbene, come puntualizzato da G.F. Smoorenburg <sup>5</sup>, si può ritenere che:
  - per misurare il rumore impulsivo, occorre conoscere il livello di picco, la sua durata, il tempo di salita/discesa, l'intervallo interpicco ed il rumore di fondo;
  - non esiste una singola misura che esprima il rischio da rumore impulsivo e che la relazione dose-effetto della ISO 1999/90 non è estendibile al rumore impulsivo,
  - il rumore impulsivo è comunque più dannoso del rumore stabile sopra gli 85 dBA, equivalendo ad un'esposizione di circa 5 dB superiore al livello di rumore misurato; da cui la seconda, ancor maggiore approssimazione metodologica, che tenderebbe a sottovalutare il rischio in presenza di componenti impulsiva, sopra gli 85 dBA.

Art. 49-quater - Valori limite di esposizione e valori di azione: “i valori limite di esposizione e di azione in relazione al livello di esposizione giornaliera al rumore e alla pressione acustica di picco, sono fissati a:

- a) *valori limite di esposizione, rispettivamente  $L_{EX,sh} = 87$  dB(A) e 140 dB(C) di picco (200 Pa)*
- b) *valori superiori di azione, rispettivamente  $L_{EX,sh} = 85$  dB(A) e 137 dB(C) di picco (140 Pa);*
- c) *valori inferiori di azione, rispettivamente  $L_{EX,sh} = 80$  dB(A) e 135 dB(C) di picco (112 Pa).*

Laddove l'esposizione giornaliera vari significativamente da una giornata all'altra, è possibile fare riferimento all'esposizione settimanale a condizione che:

- a) il livello di esposizione settimanale al rumore, come dimostrato da un controllo idoneo, non ecceda il valore limite di esposizione di 87 dB(A);
- b) siano adottate le adeguate misure per ridurre al minimo i rischi associati a tali attività.”

Confrontando ora il D.L. 195 con il D.L. 277, abrogato, notiamo che:

- il valore limite di esposizione si riduce da 90 a 87 dB(A);
- il valore superiore e quello inferiore d'azione rimangono invariati, rispettivamente a 85 ed 80 dB(A);
- il valore limite di picco rimane sostanzialmente invariato, ancorché l'energia sonora di picco espressa con filtro “C” è leggermente superiore a quella reale misurata senza filtri e ciò è dovuto alle attenuazioni che tale metodica di misurazione implica.
- infine vengono introdotti i valori di azione superiore ed inferiore di picco (137 e 135 dB C, rispettivamente). Non si introduce peraltro alcun riferimento quantitativo, ma almeno si ottiene così una parziale correzione della sottostima dell'otoleività espressa in termini di Livello Equivalente in presenza di rumore impulsivo.

Pertanto, a fronte della sottostima della pressione acustica di picco, misurata in dBC e del livello di esposizione giornaliera al rumore, ivi incluso quello impulsivo espressa in dBA, la mancata quantificazione numerica dei picchi di rumore impulsivo può significare l'adozione di provvedimenti anche per un solo picco oltre i valori di riferimento <sup>6</sup>.

Si consideri tuttavia che il valore limite di esposizione fissato a 87 dBA è solo teorico, in quanto il D.L. 195 sottolinea all'Art. 49-septies che deve essere riferito ai dispositivi di protezione individuale indossati, come esplicitato in seguito.

## Capo II- Obblighi del datore di lavoro

Art. 49-quinquies - Valutazione del rischio: “... il datore di lavoro prende in considerazione:

- a) *il livello, il tipo e al durata dell'esposizione, ivi inclusa ogni esposizione a rumore impulsivo;*
- b) *i valori limite di esposizione e i valori di azione ...;*
- c) *tutti gli effetti sulla salute e sicurezza dei lavoratori particolarmente sensibili al rumore;*
- d) *per quanto possibile a livello tecnico, tutti gli effetti sulla salute e sicurezza dei lavoratori derivanti dall'interazione fra rumore e sostanze ototossiche e fra rumore e vibrazioni;*
- e) *tutti gli effetti sulla salute e sicurezza dei lavoratori risultanti da interazioni fra rumore e segnali di avvertimento o altri suoni ... al fine di ridurre il rischio di infortuni;*

- f) le informazioni sull'emissione di rumore fornite dai costruttori dell'attrezzatura di lavoro in conformità alle vigenti disposizioni in materia;
- g) l'esistenza di attrezzature di lavoro alternative progettate per ridurre l'emissione di rumore;
- h) il prolungamento del periodo di esposizione al rumore oltre l'orario di lavoro normale, in locali di cui è responsabile;
- i) le informazioni raccolte dalla sorveglianza sanitaria, comprese, per quanto possibile, quelle reperibili nella letteratura scientifica;
- j) la disponibilità di dispositivi di protezione dell'udito con adeguate caratteristiche di attenuazione.
- k) omissis".

Il compito di valutare il rischio aggiuntivo dovuto all'esposizione a rumore impulsivo, all'interazione tra rumore e sostanze ototossiche (toluene, stirene, xilene, tricloroetilene, solfuro di carbonio, monossido di carbonio, cianuri, metilmercurio, pesticidi; ipotermia, esercizio fisico), nonché tra rumore e vibrazioni viene esplicitamente demandato al datore di lavoro e, per suo tramite, al medico competente che è il vero interprete della sorveglianza sanitaria dei lavoratori. Il datore di lavoro deve inoltre prendere in considerazione la presenza di lavoratori particolarmente sensibili, evitando però il fenomeno dell'iperprotezione acustica.

A proposito di quest'ultima, al fine di ridurre il rischio di infortuni, derivanti dalla mancata percezione dei segnali di avvertimento, la norma tecnica europea UNI EN 458 del 30/04/1995, propone che il livello sonoro, a dispositivi di protezione individuali indossati, non scenda al di sotto dei 65 dB(A) <sup>7</sup>.

"... La valutazione e la misurazione sono programmate ed effettuate con cadenza almeno quadriennale, da personale adeguatamente qualificato nell'ambito del servizio di prevenzione e protezione di cui all'articolo 8. In ogni caso il datore di lavoro aggiorna la valutazione dei rischi in occasione di notevoli mutamenti che potrebbero averla resa superata o quando i risultati della sorveglianza sanitaria ne mostrino la necessità".

Art. 49-sexies - Misure di prevenzione e protezione  
Sottolinea che è compito del datore di lavoro eliminare i rischi alla fonte o ridurli al minimo non superando il valori limite di esposizione con "... adozione di altri metodi di lavoro, scelta di attrezzature di lavoro adeguate, progettazione della struttura dei luoghi e dei posti di lavoro, adeguata informazione e formazione sull'uso corretto delle attrezzature di lavoro in modo da ridurre al minimo la loro esposizione al rumore, adozione di misure tecniche per il contenimento del rumore trasmesso per via aerea (schermature, involucri o rivestimenti realizzati con materiali fonoassorbenti), del rumore strutturale (sistemi di smorzamento o di isolamento), opportuni programmi di manutenzione delle attrezzature di lavoro, del luogo di lavoro e dei sistemi sul posto di lavoro; riduzione del rumore mediante una migliore organizzazione del lavoro attraverso la limitazione della durata e dell'intensità dell'esposizione e l'adozione di orari di lavoro appropriati, con sufficienti periodi di riposo ...".

Le misure di prevenzione e protezione restano invariate ma, come riportato di seguito nell'art. 49-septies, il datore di lavoro tiene conto "dell'attenuazione prodotta dai di-

spositivi di protezione individuale dell'udito solo ai fini di valutare il rispetto dei valori limite di esposizione".

Art. 49-septies - Uso dei dispositivi di protezione individuale:

"1) il datore di lavoro,

- a) se l'esposizione al rumore supera i valori inferiori di azione, mette a disposizione i dispositivi di protezione individuale dell'udito (DPI);
  - b) se l'esposizione è pari o superiore ai valori superiori di azione, fa tutto il possibile per assicurare che i DPI vengano indossati;
  - c) sceglie i DPI previa consultazione dei lavoratori ...;
- 2) tiene conto dell'attenuazione prodotta dai DPI indossati dal lavoratore solo ai fini di valutare il rispetto dei valori limiti di esposizione".

A tal proposito è utile rammentare che i dispositivi individuali di protezione uditiva possono essere suddivisi in: *inserti auricolari*, a loro volta distinti in *preformati* (confezionati in più grandezze, in elastomero termoplastico o gomma siliconata rigida, talvolta dotati di filtri passa basso), *preformati personalizzati* (realizzati in resina su impronta del condotto uditivo, duraturi ma costosi), *malleabili* (in lana piuma monouso) ed *espandibili* (in schiuma poliuretana, fastidiosi per senso di occlusione), *cuffie* (fastidiose per senso di compressione della testa, sconsigliabili in presenza di orecchini o stanghette di occhiali), *archetti* (anche denominati inserti semiauricolari, da indossare sia sopra che sotto la testa) e *caschi integrali* (assai poco confortevoli).

Il Decreto del Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale del 2/05/2001 <sup>8</sup>, con riferimento all'utilizzo dei dispositivi individuali di protezione uditiva, stabilisce:

- a) che l'attenuazione sonora sia adeguata alle effettive necessità, ricorrendo ad eventuali "filtri passa basso" per le comunicazioni verbali e scongiurando comunque il rischio dell'iperprotezione sonora, secondo quanto proposto anche dalla norma tecnica europea UNI EN 458 del 30/04/1995: il livello sonoro, a dispositivi di protezione individuali indossati, non deve scendere sotto i 65 dB(A) <sup>7</sup>;
- b) e che sia soddisfatto il criterio del comfort soggettivo, per l'ottimizzazione della strategia preventiva.

Perciò, la scelta dei dispositivi di protezione uditiva deve essere guidata dalle condizioni dell'ambiente lavorativo e dall'eventuale sovrapposizione di una patologia auricolare per ogni singolo lavoratore (per esempio: in caso di intenso lavoro fisico a temperature e/o umidità elevate o in presenza di polvere, potrebbero essere preferibili gli inserti auricolari monouso; al contrario, in caso di flogosi del condotto uditivo e/o otorrea, la scelta potrebbe cadere sulle cuffie).

Secondo le Linee Guida della Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale per la prevenzione dei danni uditivi da rumore in ambiente di lavoro <sup>9</sup> in caso di preesistente ipoacusia, e con riferimento alla classificazione delle ipoacusie secondo Merluzzi, i dispositivi di protezione uditiva sono consigliabili nelle classi 0°, 1° e 2°; sono invece di incerta prescrizione nelle classi 3° e 4° (andrà valutato ogni caso singolarmente), e da sconsigliare nelle classi 5°, 6° e 7°, soprattutto in presenza di deficit neurosensoriali pantonali superiori a 40 dB. In caso di rischio di un possibile peggioramento della soglia uditiva,

dovrà essere piuttosto dichiarata la non idoneità del lavoratore alle mansioni in ambiente rumoroso.

Tornando all'art. 49-septies, il punto 2 è il più contestato di tutto il decreto legislativo in quanto consente di applicare il limite di esposizione a 87 dBA tenendo però conto dell'attenuazione prodotta dai dispositivi di protezione indossati (DPI), particolare che di fatto implica la tolleranza di un livello di energia sonora ben superiore, negli ambienti di lavoro.

In realtà, ancorché le medesime conclusioni siano deducibili anche dalla lettura dell'articolo 3 della Direttiva 2003/10/CE, nell'intento del legislatore occorre distinguere due momenti: quello della prevenzione primaria ambientale, vincolante ed ineludibile da parte del datore di lavoro (in ossequio anche al dettato del D.L. 626), e quello della prevenzione secondaria individuale, cui può soccorrere l'utilizzo dei dispositivi di protezione uditiva, senza peraltro alcuna implicazione nella demarcazione tra lecito ed illecito.

D'altro canto si considera l'importanza ai fini preventivi dell'estrema variabilità delle prerogative di protezione dei dispositivi, della possibile incongruente condotta del lavoratore (che può indossare i DPI in modo non idoneo e discontinuo) e della variabilità stessa delle condizioni ambientali e di lavoro <sup>10</sup>.

Art. 49-octies - Misure per la limitazione dell'esposizione

Non apporta modifiche alla legislazione in atto e ricorda che "Fermo restando l'obbligo del non superamento dei valori limite di esposizione, se, nonostante l'adozione delle misure prese in applicazione del presente titolo, si individuano esposizioni superiori a detti valori, il datore di lavoro deve adottare misure immediate per riportare l'esposizione al di sotto dei valori limite di esposizione, individuando le cause dell'esposizione eccessiva e modificando le misure di protezione e di prevenzione per evitare che la situazione si ripeta."

Art. 49-nonies - Informazione e formazione dei lavoratori "I lavoratori esposti a valori uguali o superiori ai valori inferiori di azione vengono informati e formati in relazione ai rischi provenienti dall'esposizione al rumore, con particolare riferimento:

omissis

- d) ai risultati delle valutazioni e misurazioni del rumore effettuate insieme ad una spiegazione del loro significato e dei rischi potenziali;
- d) all'uso corretto dei dispositivi di protezione individuale dell'udito;
- e) all'utilità ed ai mezzi impiegati per individuare e segnalare sintomi di danno all'udito;
- f) alle circostanze nelle quali hanno diritto ad una sorveglianza sanitaria e all'obiettivo della stessa".

Art. 49-decies - Sorveglianza sanitaria. "Il datore di lavoro sottopone a sorveglianza sanitaria i lavoratori la cui esposizione al rumore eccede i valori superiori di azione".

La sorveglianza sanitaria è estesa ai lavoratori esposti a livelli superiori ai valori inferiori di azione su loro richiesta ...

Nel caso di anomalie imputabili ad esposizione a rumore, il medico competente ne informa il datore di lavoro ed il lavoratore".

A differenza del D.L. 277/1991, che definiva nel dettaglio gli accertamenti da effettuare e la periodicità, ora è tutto affidato alla discrezionalità e coscienziosa responsabilità del medico competente.

A tal proposito, alcune indicazioni provengono dallo studio dei valori di soglia internazionali, definiti dall'ISO 1999/1990: a parità di tempo di esposizione (30 anni), il 5% dei soggetti manifesta una perdita uditiva sui 4000 Hz pari a 5,9 dB per un'esposizione a rumore di 83 dB A, pari cioè ad un'intensità inferiore al limite convenzionalmente indicato come livello minimo per il riconoscimento di una tecnoacusia (85 dBA). Analogamente, a parità di intensità di esposizione, 87 dBA, il 5% di una popolazione di ventenni normoudenti manifesta un deterioramento uditivo sui 4000 Hz pari a 4,9 dB già dopo due anni di esposizione, da cui se ne deduce che l'intervallo minimo per il riconoscimento precoce di un deterioramento uditivo dovuto al rumore è di soli due anni.

Per il medico competente ciò significa che il livello d'allarme si colloca già a 83 dB(A) di esposizione, in particolare in presenza di soggetti sensibili e/o esposti a particolari condizioni operative, e che la periodicità dei controlli audiometrici dovrebbe ricorrere entro il periodo di due anni <sup>11</sup>.

Art. 49-undecies. Dergoghe: "il datore di lavoro può richiedere deroghe all'uso dei dispositivi di protezione individuale ed al rispetto del valore limite di esposizione, quando l'utilizzazione di tali dispositivi potrebbe comportare rischi per la salute e sicurezza dei lavoratori; le deroghe sono concesse dall'organo di vigilanza territorialmente competente, che ne dà comunicazione al Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali; e la concessione è condizionata dalla intensificazione della sorveglianza sanitaria ...".

Art. 49-duodecies. Linee Guida: "la Conferenza permanente tra Stato, Regioni e Province Autonome, sentite le parti sociali, entro due anni dall'entrata in vigore del presente titolo, elabora le linee guida per l'applicazione nei settori della musica e delle attività ricreative".

Art. 3, sanzioni: "... il datore di lavoro ed il dirigente sono puniti con l'arresto da tre a sei mesi o con l'ammenda da tre a otto milioni di lire per la violazione degli articoli 49-quinquies, 49-sexies, 49-septies, 49-octies, 49-nonies, 49-decies e 49-undecies ...". Arresto da 3 a 6 mesi o ammenda da 1549 a 4131 euro per mancata valutazione del rischio o redazione del relativo documento.

## Osservazioni riepilogative

1. La misurazione dell'energia di picco viene misurata in dBC con l'introduzione di un'attenuazione alle frequenze inferiori a 50 Hz e superiori a 2000 Hz, questa misura porta inevitabilmente ad un'approssimazione metodologica.
2. La misurazione del rumore in termini di dBA Leq anche in presenza di rumore impulsivo non definisce la lesività del fenomeno acustico; il rumore impulsivo è comunque più dannoso del rumore stabile sopra gli 85 dBA, equivalento ad un'esposizione di circa 5 dB su-

periore al livello di rumore misurato; da cui la seconda, ancor maggiore approssimazione metodologica, che tenderebbe a sottovalutare il rischio in presenza di componente impulsiva, specie sopra gli 85 dBA.

3. Il valore limite di esposizione si riduce da 90 a 87 dBA.
4. I valori superiore ed inferiore d'azione rimangono invariati, rispettivamente a 85 ed 80 dBA.
5. Il valore limite di picco rimane sostanzialmente invariato, ancorché l'energia sonora di picco espressa con filtro "C", per le attenuazioni che tale metodica implica (vedi sopra), sia leggermente inferiore a quella reale misurata senza filtri.
6. Vengono introdotti i valori di picco superiore ed inferiore d'azione a 137 e 135 dBC, rispettivamente, peraltro senza alcun riferimento quantitativo, a parziale correzione della sottostima dell'ototosività del rumore impulsivo espresso in termini di Livello Equivalente.
7. Viene esplicitamente demandato al datore di lavoro e, per suo tramite, al medico competente, vero interprete della sorveglianza sanitaria dei lavoratori, il compito di valutare il rischio aggiuntivo per esposizione a rumore impulsivo, per interazione fra rumore e sostanze ototossiche (toluene, stirene, xilene, tricloroetilene, solfuro di carbonio, monossido di carbonio, cianuri, metilmercurio, pesticidi; ipotermia, esercizio fisico), nonché tra rumore e vibrazioni, prendendo in considerazione anche i lavoratori particolarmente sensibili, ma evitando il fenomeno dell'iperprotezione acustica.
8. Al contrario del D.L. 277/1991 che definiva nel dettaglio gli accertamenti da effettuare e la periodicità, ora è tutto affidato alla discrezionalità e coscienziosa responsabilità del medico competente.
9. La scelta dei dispositivi di protezione uditiva deve essere guidata dalle condizioni dell'ambiente lavorativo e dall'eventuale sovrapposizione di patologia auricolare in capo al singolo lavoratore.

## Conclusioni

Il D.L. 195 costituisce un pregevole sforzo nella direzione della salvaguardia della salute e della sicurezza dei lavoratori nei confronti dell'esposizione alla noxa rumore, ancorché il controverso punto 2 dell'art. 49-septies ("il datore di lavoro tiene conto dell'attenuazione prodotta dai DPI indossati dal lavoratore solo ai fini di valutare il rispetto dei valori limiti di esposizione") possa facilmente indurre ad erronee ipotesi interpretative e quindi anche giustificare comportamenti omissivi in antitesi con lo spirito del dettato normativo.

Nonostante il nuovo decreto sottolinei all'art. 49-quinquies che la valutazione del rischio deve considerare l'esistenza di lavoratori particolarmente sensibili al rumore, ancora una volta non viene proposta una maggiore collaborazione tra specialista audiologo e/o otorinolaringoiatra e medico competente che potrebbe produrre una maggiore atten-

zione nella segnalazione di queste condizioni di rischio. L'importanza di valutare tutti gli effetti sulla salute e sicurezza dei lavoratori derivanti dall'interazione fra rumore e sostanze ototossiche e fra rumore e vibrazioni presuppone infatti una sinergia tra medico competente e medico specialista nelle patologie otologiche al fine di migliorare i servizi offerti dalla medicina del lavoro permettendo e di inquadrare meglio i soggetti riducendo il numero di possibili contenziosi legali e medico-legali.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Decreto Legislativo 10 aprile 2006, n. 195: "Attuazione della direttiva 2003/10/CE relativa all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (rumore)". Gazzetta Ufficiale n. 124, 30 maggio 2006.
- <sup>2</sup> Decreto Legislativo 15 agosto 1991, n. 277: "Attuazione delle direttive CEE in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici". Supplemento Ordinario della Gazzetta Ufficiale n. 200, 27 agosto 1991.
- <sup>3</sup> Decreto Legislativo 19 settembre 1994, n. 626 e successive rettifiche, modificazioni ed integrazioni: attuazione delle direttive 89/391/CEE, 89/654/CEE, 89/655/CEE, 89/656/CEE, 90/269/CEE, 90/270/CEE, 90/394/CEE, 90/679/CEE, 93/88/CEE, 95/63/CE, 97/42/CE, 98/24/CE, 99/38/CE, 99/92/CE e 2001/45/CE riguardanti il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori sul luogo di lavoro. Supplemento Ordinario della Gazzetta Ufficiale n. 256, 12 novembre 1994.
- <sup>4</sup> Direttiva CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 febbraio 2003 sulle prescrizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (rumore). Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, L. 42/38, 15 febbraio 2003.
- <sup>5</sup> Smoorenburg GF. *Damage risk with impulse noise exposure*. 8° Congresso Internazionale Noise as a Public Health Problem, Rotterdam, 29/06-07/2003.
- <sup>6</sup> Merluzzi F. *La vecchia e nuova normativa riguardante l'esposizione lavorativa al rumore*. In: Atti del Convegno il Medico del Lavoro di fronte ai nuovi obblighi in tema di rumore e vibrazioni, Milano, 20 aprile 2006.
- <sup>7</sup> UNI EN 458: *Protezioni auricolari – raccomandazioni per la selezione, l'uso, la cura e la manutenzione; documento guida*, 1995.
- <sup>8</sup> Decreto Ministeriale del 2 maggio 2001 del Ministro del Lavoro e Previdenza Sociale: "Criteri per l'individuazione e l'uso dei dispositivi di protezione individuale (DPI)". Supplemento Ordinario della Gazzetta Ufficiale n. 209, 8 settembre 2001.
- <sup>9</sup> Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale (SIMILII). *Linee Guida per la prevenzione dei danni uditivi da rumore in ambiente di lavoro*. Merluzzi F et al, a cura di. Pavia: Maueri Foundation Books, PI-ME Editrice 2003.
- <sup>10</sup> Peretti A. *Decreto legislativo 195/2006 e dispositivi individuali di protezione uditiva*. In: Atti del Convegno il Medico del Lavoro di fronte ai nuovi obblighi in tema di rumore e vibrazioni, Milano, 20 aprile 2006.
- <sup>11</sup> Riboldi L, Di Credico N. *Il medico del lavoro competente di fronte ai nuovi obblighi in tema di rumore*. In: Atti del Convegno il Medico del Lavoro di fronte ai nuovi obblighi in tema di rumore e vibrazioni, Milano 20 aprile 2006.

# La valutazione fibroendoscopica della deglutizione. Position statement del GISD (Gruppo Italiano Studio Disfagia)

A. Schindler, S. Biondi<sup>1</sup>, D. Farneti<sup>2</sup>, G. Ruoppolo<sup>3</sup>, M. Spadola Bisetti<sup>4</sup>, B. Travalca Cupillo<sup>5</sup>  
*Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco", Università di Milano; <sup>1</sup> Università di Catania; <sup>2</sup> Servizio di Audiologia Foniatria, AUSL Rimini; <sup>3</sup> Dipartimento di O.R.L. Audiologia e Foniatria "G. Ferreri", Sapienza Università di Roma; <sup>4</sup> S.C.U. O.R.L. 2, Audiologia e Foniatria, A.O.U. S. Giovanni Battista di Torino; <sup>5</sup> U.O.S. Dipartimento, Foniatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedale S. Martino, Genova*

## Introduzione

L'endoscopia delle vie aeree e digestive superiori (EVADS) ha ormai una lunga storia; introdotta nel 1968 da Sawashima<sup>1</sup> e diventata disponibile nel commercio fin dal 1973<sup>2</sup>, è oggi di impiego routinario nella pratica otorinolaringoiatrica e foniatrica<sup>3</sup>. L'utilizzo dell'endoscopia per lo studio della deglutizione ha invece una vita più breve, essendo stata introdotta soltanto nel 1988<sup>4</sup>. L'EVADS è utilizzata per la valutazione anatomica e funzionale dei distretti nasali, faringeo e laringeo soprattutto in ambito otorinolaringoiatrico; lo studio endoscopico della deglutizione (*fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing*, FEES) è impiegato invece principalmente in ambito riabilitativo, presuppone conoscenze diverse e presenta finalità, modalità e tempi di esecuzione propri<sup>5</sup>. Diversi autori e commissioni hanno cercato di individuare le conoscenze, le abilità e il curriculum necessario per poter eseguire in modo appropriato una FEES<sup>6-9</sup>; vengono qui riportate le finalità e modalità di esecuzione, insieme alle abilità e conoscenze necessarie per poter eseguire una FEES, secondo il parere della commissione istituita presso il Gruppo Italiano Studio Disfagia (GISD).

## Definizione

Con l'acronimo FEES si intende la valutazione della deglutizione eseguita tramite fibroendoscopio flessibile. La FEES si compone di cinque parti:

1. osservazione delle strutture anatomiche coinvolte nelle fasi orali e faringee della deglutizione;
2. osservazione della motricità e della sensibilità delle strutture faringo-laringee critiche per la deglutizione;
3. osservazione delle secrezioni e della loro gestione;
4. valutazione diretta della deglutizione di alimenti di diversa consistenza (liquidi, semiliquidi, semisolidi, solidi e misti);
5. osservazione degli effetti di manovre terapeutiche per migliorare la deglutizione.

## Finalità della FEES

Lo scopo della FEES è la valutazione funzionale complessiva della deglutizione, in modo da poter fornire raccomandazioni su:

1. l'adeguatezza della deglutizione;

2. la possibilità di una nutrizione orale;
3. l'impiego di appropriati interventi per facilitare una deglutizione sicura ed efficiente.

Qualora durante l'esame emergessero segni che suggeriscano la presenza di una condizione patologica non diagnosticata, questi devono essere annotati e sottoposti alla valutazione dello specialista competente (otorinolaringoiatra, neurologo, gastroenterologo, infettivologo, ortopedico, o altri specialisti a seconda dei segni osservati). I dati emersi dalla FEES possono essere utilizzati tanto per esigenze cliniche, quanto di ricerca clinica o applicata.

## Strumentazione necessaria

La FEES è un esame che può essere eseguito in diversi ambiti dall'ambulatorio attrezzato, al letto del paziente, al domicilio; a seconda delle circostanze la strumentazione utilizzata potrà essere differente. Gli elementi indispensabili sono un fibroendoscopio flessibile e una fonte luminosa; fortemente consigliato l'impiego di una telecamera collegabile a un monitor e a un sistema di registrazione, per poter analizzare più volte, anche in modalità rallentata, gli atti deglutitori e fornirne una documentazione. Rimane opzionale l'impiego di generatori di impulsi d'aria per lo studio del riflesso di adduzione laringea<sup>10</sup>.

## Modalità di esecuzione della FEES

Le modalità di esecuzione della FEES sono state dettagliatamente descritte nel lavoro originario di Langmore et al.<sup>4</sup> e ulteriormente definite in quello di Bastian<sup>11</sup>, in cui è riportata la tecnica utilizzata con registrazione video. La FEES è un esame complesso della durata media di 20 minuti; prima dell'esame, al paziente viene spiegata dettagliatamente la procedura diagnostica. Se necessaria, si esegue una decongestione nasale e/o un'anestesia topica, che deve assolutamente essere limitata alle cavità nasali, pena la presenza di dati falsamente positivi. La FEES si compone di cinque parti:

1. osservazione delle strutture anatomiche coinvolte nelle fasi orali e faringee della deglutizione: viene valutato il trofismo delle mucose nasali rino-, oro- e ipo-faringee, orali, laringee e tracheali; inoltre viene valutata l'integrità dello sfintere velofaringeo, della parete faringea posteriore, del base lingua, della laringe, dell'ipofaringe e della trachea;

**Tab. I.** Posture di compenso e manovre deglutorie.

Segno clinico	Manovra o postura	Descrizione della manovra o della postura e suo razionale
Difficoltà di propulsione orale	Capo in estensione	Estendere il capo verso l'alto, in modo da favorire il trasporto del bolo all'istmo delle fauci
Ritardo di innesco del riflesso	Postura a capo flesso anteriormente	Flettere il capo verso il basso, in modo che il mento tocchi il torace, allargando le vallecule e spostando indietro l'epiglottide
Penetrazione perdeglutitoria	Manovra sovraglottica	Trattenere il respiro, doppia deglutizione, espirazione forzata, in modo da chiudere le corde vocali e espellere eventuali residui intralaringei
Aspirazione perdeglutitoria	Manovra supersovraglottica	Apnea piena con spinta addominale, doppia deglutizione, tosse post-deglutitoria, in modo da chiudere il vestibolo laringeo e espellere eventuali residui intralaringei
Ristagno faringeo unilaterale	Postura a capo ruotato omolateralmente al ristagno	Ruotare il capo dal lato in cui ristagna il cibo, in modo da convogliare il bolo dal lato opposto a quello della rotazione
Ristagno faringeo unilaterale	Postura a capo flesso controlateralmente al ristagno	Flettere il capo dal lato opposto a quello del cibo, in modo da convogliare il cibo sul lato della flessione
Ristagno retrocricicoideo	Manovra di Mendelsohn	Prolungamento dell'escursione laringea, sostenuta anche manualmente, in modo da prolungare la durata di apertura dello sfintere esofageo superiore

- osservazione della motricità e della sensibilità delle strutture faringo-laringee critiche per la deglutizione: viene osservata la motricità velare nella fonazione, articolazione e respirazione e deglutizione; viene osservata la motricità del base lingua, delle pareti faringee laterali, delle aritenoidi; viene rilevata la sensibilità della base della lingua, delle pliche ariepiglottiche, dell'epiglottide e delle corde vocali, toccando delicatamente le suddette strutture con la punta dell'endoscopio;
- osservazione delle secrezioni e della loro gestione: viene osservata la sede (vallecule glossoepiglottiche, seni piriformi, regione retrocricicoidea, aditus laringeo, parete faringea posteriore), la natura (sierosa, mucosa, mucopurulenta, crostosa, ematica) e la quantità di eventuali secrezioni. Viene inoltre rilevata l'efficacia di attività motorie spontanee, o richieste al paziente, per smaltire le secrezioni a ristagno <sup>12</sup>;
- valutazione diretta della deglutizione di alimenti di diversa consistenza (liquidi, semiliquidi, semisolidi, solidi e misti). La valutazione della deglutizione di alimenti può essere eseguita con l'endoscopio in posizione rinofaringea, alta (appena oltrepassato lo sfintere velofaringeo) o bassa (a livello dell'aditus laringeo). La posizione alta consente di avere una valutazione d'insieme della faringe e della laringe durante la deglutizione, mentre la posizione bassa consente un esame più attento di quello che accade a livello laringeo e ipofaringeo;
- osservazione degli effetti di manovre terapeutiche per migliorare la deglutizione; nel caso in cui si individuino

segni di disfagia (ristagni, penetrazione, aspirazione) si chiede al paziente di utilizzare l'appropriata postura di compenso e l'eventuale manovra deglutoria ritenuta necessaria (Tab. I). Al fine di verificare l'efficacia di un esercizio di rinforzo muscolare è possibile chiedere al paziente di eseguire tale esercizio e verificarne la sua corretta esecuzione <sup>13</sup>. Infine, in casi selezionati, è possibile utilizzare la FEES come strumento di feedback, chiedendo al paziente di eseguire manovre o esercizi di rinforzo muscolare, controllando autonomamente sul video la modalità di esecuzione <sup>14</sup>.

### Abilità necessarie per eseguire la FEES

Per eseguire la FEES è necessario saper utilizzare un fibroendoscopio flessibile e gestire le più comuni complicanze (crisi vagale, epistassi). In modo particolare è necessario essere in grado di:

- saper utilizzare un fibroendoscopio flessibile;
- utilizzare anestetici topici, quando necessario e indicato;
- inserire l'endoscopio e condurre l'esame nella modalità più confortevole possibile per il paziente, prevenendo le più comuni complicanze (epistassi, sincope);
- utilizzare l'endoscopio a livello rino-, oro-, ipo-faringeo e laringeo in modo da ottenere la visione desiderata (Tab. II);
- fare eseguire al paziente i compiti e le manovre necessarie per un esame completo (Tab. III);
- interpretare e documentare attraverso un referto scritto quanto osservato durante l'esame;

**Tab. II.** Manovre da far eseguire al paziente per una adeguata visione delle strutture oro-ipo-faringee e laringee.

Manovra	Effetto
Protrusione della lingua	Visione delle vallecule glossoepiglottiche
Estensione del capo	Visione della commissura anteriore
Rotazione del capo	Apertura e visione del seno piriforme controlaterale alla rotazione
Gonfiamento delle guance	Visione della regione retrocricicoidea

**Tab. III.** manovre da far eseguire al paziente per lo studio funzionale della muscolatura deglutitoria.

Manovra	Effetto della manovra
Pronuncia di una/s/prolungata o soffiare	Contrazione dello sfintere velo-faringeo
Pronuncia di una/k/ripetutamente	Contrazione del base lingua
Risata	Movimenti rapidi di adduzione e abduzione delle corde vocali
Ponzamento	Chiusura del vestibolo laringeo
Pronuncia/i/iperacuta	Contrazione delle pareti faringee laterali
Inspirazione nasale forzata	Abduzione delle corde vocali
Deglutizione	Abbattimento dell'epiglottide (non sempre visibile)

**Tab. IV.** Curriculum base per l'esecuzione della FEES.

Argomento	Capitoli
Anatomia	Orale, faringea, laringea, esofagea, respiratoria
Controllo neurale	Centrale, periferico
Biomeccanica deglutitoria	Preparazione del bolo, propulsione del bolo, protezione delle vie aeree, inizio e coordinazione della deglutizione
Sviluppo e decadimento	Sviluppo infantile (pedofagia) e involuzione (presbifagia)
Alterazioni della deglutizione	Malattie (neurologiche, strutturali, iatrogene, psichiatriche e comportamentali, sistemiche, congenite)
Segni e sintomi	Durata prolungata dei pasti, espettorazione, rigurgito nasale, scolo faringeo, penetrazione laringea, aspirazione e polmoniti ricorrenti, ristagni, rigurgito, considerazioni esofagee
Fisiopatologia della deglutizione	Preparazione orale, propulsione del bolo, protezione delle vie aeree, inizio e coordinazione della deglutizione, componenti esofagee
Anamnesi	Anamnesi medica e farmacologia, anamnesi comunicativa e cognitiva, anamnesi sociale, anamnesi nutrizionale
Valutazione clinica	Valutazione del paziente e del suo ambiente, valutazione senso-motoria, valutazione della deglutizione, osservazione del pasto
Valutazione strumentale	Videofluoroscopia, ecografia, scintigrafia, elettromiografia
FEES	Definizione e rationale, procedura e protocolli, segni e interpretazioni, vantaggi e limiti, indicazioni a approfondimenti
Piano di trattamento	Nutrizione e idratazione, strategie riabilitative, indicazioni e prognosi riabilitativa, educazione del care-giver, criteri di dimissione
Gestione clinica	Manovre e posture deglutitorie, modificazioni dietetiche, utensili per l'alimentazione, stimolazione sensoriale, rinforzo muscolare, biofeedback, terapia protesica e chirurgica, alimentazione enterale, complicità della disfagia, counselling
Documentazione	Valutazione, refertazione
Questioni etiche	Diritti del paziente e qualità di vita, assicurazioni e rimborsi, codice etico medico
Efficacia	Gestione di qualità, ricerca sul trattamento, gestione del rischio
Modalità di trattamento	Approccio di team, educazione del paziente e del care-giver, interazioni multidisciplinari

7. formulare programmi di trattamento riabilitativo e gestione alimentare sulla base di quanto individuato durante l'esame.

## Conoscenze necessarie per eseguire la FEES

Per eseguire la FEES sono necessarie conoscenze in diversi ambiti. In modo particolare è necessario:

1. conoscere la fisiologia respiratoria, deglutitoria e di protezione delle vie aeree;
2. conoscere l'anatomia faringea e laringea endoscopica;
3. sapere riconoscere le alterazioni anatomiche e funzionali che interferiscono con la deglutizione;
4. riconoscere le modificazioni anatomiche e fisiologiche

5. che occorrono dalla vita fetale all'invecchiamento;
5. identificare le indicazioni e le controindicazioni all'esame endoscopico;
6. conoscere gli elementi di una FEES;
7. riconoscere gli elementi patologici della deglutizione e interpretarli in termini anatomici e fisiopatologico;
8. sapere strutturare appropriati programmi di trattamento (medico, chirurgico o riabilitativo), implementando cambiamenti nella postura, modificando le consistenze degli alimenti o la modalità con cui vengono somministrati;
9. utilizzare i risultati della FEES per fornire raccomandazione sul trattamento del paziente;
10. fornire raccomandazioni per altri esami diagnostici, se necessario;
11. sapere quando rivalutare il paziente;

12. sapere utilizzare la FEES per fornire un adeguato counselling al paziente, ai care-givers o ad altri sanitari.

## Training

La FEES è un esame complesso per l'esecuzione del quale è necessario aver eseguito un training guidato, oltre a possedere le adeguate conoscenze e abilità diagnostiche relative alle VADS proprie delle specialità foniatria e ORL. Un esempio di curriculum per l'esecuzione della FEES è fornito nella Tabella IV. Il training in FEES si deve articolare in tre momenti: osservazione, pratica sotto supervisione diretta, pratica indipendente con supervisione indiretta. In modo particolare è necessario:

1. avere seguito un minimo di 10 ore di lezioni frontali sulla FEES;
2. aver osservato 10 FEES su pazienti disfaici;
3. avere eseguito 20 FEES sotto supervisione diretta;
4. aver eseguito 20 FEES in autonomia, ma con supervisione indiretta;

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Sawashima HD, Hirose H. *New laryngoscopic technique by use of fiberoptics*. J Acous Soc Am 1963;43:168-9.
- <sup>2</sup> Davies NJ. *A new fiberoptic laryngoscope for nasal intubation*. Anest Analg 1973;52:807-8.
- <sup>3</sup> Schindler A, Spadola Bisetti M, Favero E, Musto R, Ottaviani F, Schindler O. *Role of videoendoscopy in phoniatrics: data from three years of daily practice*. Acta Otorhinolaryngol Ital 2005;25:43-9.
- <sup>4</sup> Langmore SE, Schatz K, Olsen N. *Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure*. Dysphagia 1988;2:216-9.
- <sup>5</sup> Hiss SG, Postma GN. *Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing*. Laryngoscope 2003;113:1386-93.
- <sup>6</sup> ASHA Special Interest Division 13: *swallowing and swallowing disorders (dysphagia)*. Graduate curriculum on swallowing and swallowing disorders. Asha Desk Reference 1997;3:248a-248n.
- <sup>7</sup> American Speech-Language-Hearing Association. *Roles of speech-language pathologists in swallowing and feeding disorders: technical report*. Asha Desk Reference 2002;3:181-99.
- <sup>8</sup> American Speech-Language-Hearing Association. *Knowledge and skills for speech-language pathologists performing endoscopic assessment of swallowing functions*. ASHA Supplement 2002;22:107-12.
- <sup>9</sup> American Speech-Language-Hearing Association. *The role of the Speech-Language Pathologist in the performance and interpretation of endoscopic evaluation of swallowing: technical report*. Asha Supplement 2002;25:1-5.
- <sup>10</sup> Spadola Bisetti M, Schindler A. *Atlante di Deglutologia fibroendoscopica*. Torino: Omega 2005.
- <sup>11</sup> Bastian RW. *Videoendoscopic evaluation of patients with dysphagia: an adjunct to the modified barium swallow*. Otolaryngol Head Neck Surg 1991;104:339-50.
- <sup>12</sup> Langmore SE. *Endoscopic evaluation and treatment of swallowing disorders*. New York: Thieme; 2001.
- <sup>13</sup> Accornero A, Di Rosa R, Miletto AM. *Riabilitazione delle disfagie neurologiche*. In: Schindler O, Ruoppolo G, Schindler A, a cura di. *Deglutologia*. Torino: Omega; 2001. p. 461-503.
- <sup>14</sup> Farneti D. *Valutazione videoendoscopica*. In: Schindler O, Ruoppolo G, Schindler A, a cura di. *Deglutologia*. Torino: Omega; 2001. p. 167-88.

# Caratteristiche farmacocinetiche e impiego clinico dei derivati degli acidi aril-propionici nelle patologie ORL: focus su dexibuprofene

Elio Cunsolo

Unità Operativa Complessa-ORL, Azienda Universitario-Ospedaliera, Policlinico di Modena

Le infezioni delle vie aeree superiori comprendono alcune delle più comuni malattie infiammatorie per le quali vengono consultati specialisti e medici di medicina generale: faringiti, laringiti, sinusiti, otiti esterne ed otiti medie sono ogni anno responsabili di milioni di visite mediche ambulatoriali. Probabilmente le malattie infiammatorie maggiormente algogene sono quelle a carico dell'orecchio (otiti), ove, oltre ad una terapia etiopatogenetica (antibiotici), si deve spesso associare una terapia sintomatica (FANS).

In effetti, i farmaci antinfiammatori non steroidei, in questo tipo di patologia vengono usati innanzi tutto per la loro efficacia analgesica: se si ricerca invece una più spiccata attività antinfiammatoria, in genere vengono preferiti i cortisonici per la loro maggiore efficacia antiedemigena.

Altre patologie di possibile interesse per lo Specialista ORL, connotate da una prevalenza della sintomatologia algica, sono costituite dai disordini cranio-cervico-mandibolari (DCCM).

Il termine DCCM raggruppa diverse condizioni patologiche che comprendono disfunzioni dell'articolazione della mandibola o dolore in sede maxillofaciale spesso circoscritto all'articolazione temporomandibolare includendo anche i muscoli masticatori ed altri muscoli della testa e del collo. Da quanto detto, i DCCM sono tipicamente multifattoriali anche se la maggior parte di essi sono correlati ad una disfunzione del movimento del condilo mandibolare all'interno della fossa glenoidea o a contatto del menisco cartilagineo intrarticolare. Tra le cause di questi disturbi del movimento sono inclusi il bruxismo, patologie traumatiche, l'artrosi e problemi ortodontici.

Dalla letteratura si evince che i pazienti con questi disturbi rispondono positivamente alla terapia con FANS, come dimostrato nello studio di Hidemichi Yuasa et al.<sup>1</sup>.

Ogni qualvolta si decida di utilizzare un FANS, sia nelle forme algiche e infiammatorie delle alte vie respiratorie, sia nei DCCM, la molecola ideale deve essere rapidamente efficace perché è importante mettere, quanto prima, il paziente nella condizione di minor sofferenza possibile.

Inoltre, soprattutto nel caso di terapie prolungate, anche la tollerabilità diventa un elemento discriminante nella scelta del farmaco, specialmente nel paziente anziano.

Attualmente, il panorama farmaceutico offre molte scelte e, tra queste, dexibuprofene si è imposto come una valida alternativa nel trattamento delle patologie descritte in precedenza.

Dexibuprofene (S(+)-ibuprofene) è un antinfiammatorio non steroideo e appartiene alla classe dei derivati dell'acido aril-propionico.

Alcuni di questi derivati, tra cui l'ibuprofene, contengono un atomo di carbonio chirale che da origine ad una miscela racemica di due isomeri: il dexibuprofene è l'isomero farmacologicamente attivo dell'ibuprofene (Fig. 1).

I derivati dall'acido aril-propionico si distinguono specialmente per il profilo metabolico e per l'emivita plasmatica. Alcuni hanno un'emivita breve, nell'ordine di 2-4 ore circa (ibuprofene, ketoprofene, dexibuprofene e flurbiprofene), altri, invece, hanno emivita più lunga come nel caso del naprossene (14 ore). In generale, i FANS con un'emivita lunga tendono a mostrare una grossa variabilità intersoggettiva nella fase del raggiungimento dello steady state. Una caratteristica comune ai derivati dell'acido aril-propionico è

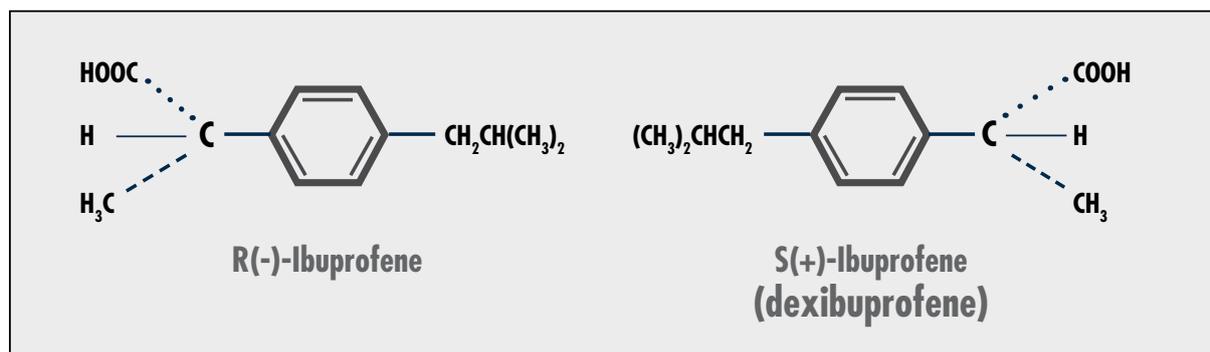


Fig. 1. Struttura dei due enantiomeri che costituiscono l'ibuprofene. L'isomero S(+)-ibuprofene è anche detto dexibuprofene.

**Tab. I.** Proprietà farmacocinetiche dei derivati dell'acido aril-propionico e del dexibuprofene.

	Acidi aril-propionici	Dexibuprofene (S(+)-ibuprofene)
Assorbimento	Estensivo, rapido, influenzato dal cibo nella velocità ma non nella quantità	Biodisponibilità del 100%; emivita di assorbimento 30 minuti
Distribuzione	Extravascolare, ma con $V_d$ ridotto per l'elevato legame con le proteine plasmatiche (> 98%); lenta distribuzione nel fluido sinoviale	$V_d = 12$ l; frazione non legata nel plasma (0,008) maggiore rispetto a quella di R(-)-ibuprofene
Clearance	Principalmente epatica, rapporto di estrazione epatica basso	$Cl_{plasmatica} 75$ ml/min; $Cl_{renale} 0,75$ ml/min
Via di eliminazione	Quasi esclusivamente metabolica, tramite glucuronidazione o ossidazione; alte % ritrovate come metaboliti nelle urine; escrezione biliare ridotta	> 90% della dose orale ritrovata nelle urine come metaboliti, soprattutto prodotti di ossidazione e i loro metaboliti glucuronici
Emivita	Da 1-2 ore a > 24 ore	2 ore negli adulti sani

la rapidità d'azione e il rapido assorbimento dopo somministrazione orale. In questi casi, le proprietà dei singoli isomeri possono differire da quelle del racemato d'origine (Tab. I)<sup>2</sup>. In seguito a somministrazione orale, il dexibuprofene è assorbito principalmente nell'intestino tenue e, una volta giunto nel fegato attraverso il circolo portale, non subisce alcun metabolismo di primo passaggio. L'escrezione è prevalentemente renale (90%), ma anche biliare.

Dexibuprofene viene quindi somministrato come sostanza pura e questo comporta una serie di vantaggi rispetto alla miscela racemica che, in letteratura<sup>2</sup>, sono così riassunti:

- minor quantità di farmaco assunto;
- riduzione del carico metabolico e renale;
- diminuzione di eventuali effetti collaterali mediati dall'isomero inattivo;
- riduzione dei legami con le macromolecole endogene, come per esempio gli acidi grassi, che possono dar origine a fenomeni di accumulo nel tessuto adiposo;
- diminuzione del rischio di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche con altri farmaci;
- minor variabilità interindividuale perché non c'è conversione dall'isomero inattivo a quello attivo. Inoltre, questa conversione risente delle particolari condizioni in cui si trova il paziente e può influenzare la risposta al farmaco.

Dexibuprofene è stato testato clinicamente in diversi ambiti dove è richiesta azione analgesica e antinfiammatoria, come per esempio, la ginecologia, la reumatologia e l'otorinolaringoiatria.

Per valutare l'efficacia di dexibuprofene nel trattamento del dolore acuto, Ceraso et al.<sup>3</sup> hanno condotto uno studio di fase IV, in aperto, multicentrico, che ha coinvolto oltre 700 medici e 7.500 pazienti, dei quali, 5.322 sono stati selezionati per l'analisi dei dati.

Per tre quarti di questi pazienti era specificata l'origine del dolore.

In particolare, 663 pazienti (gruppo ORL, 56% donne, 44% uomini, età media 39 anni) hanno segnalato dolore di natura otorinolaringoiatrica come faringiti, sinusiti e otiti.

Il dosaggio medio di dexibuprofene variava tra 400 e 1.200 mg/die in proporzione all'entità del dolore.

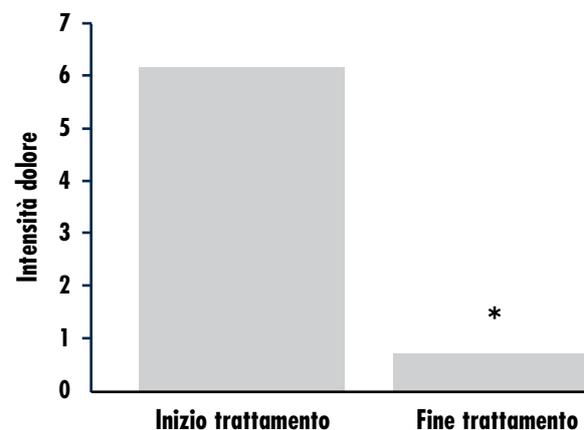
I parametri presi in considerazione per dimostrare l'efficacia del trattamento sono stati:

- la variazione dell'intensità del dolore misurata con una scala numerica (0 = nessun dolore; 2,5 = lieve; 5 = moderato; 7,5 = severo; 10 = intollerabile);

- la variazione del dolore rispetto all'inizio della terapia espressa come dolore scomparso, migliorato più del 50%, migliorato meno del 50%, immutato rispetto al basale.

I pazienti del gruppo ORL hanno rilevato, in termini numerici, una riduzione dell'intensità del dolore da 6,13 ( $\pm 0,07$ ) a 0,68 ( $\pm 0,05$ ), rispetto all'inizio della terapia (Fig. 2).

Sempre rispetto all'inizio della terapia, il 97% dei pazienti



**Fig. 2.** Variazione dell'intensità del dolore misurata con scala numerica tra inizio e fine della terapia (\*  $p < 0,001$  per tutti i pazienti).

del gruppo ORL ha rilevato una generica diminuzione del dolore, misurata con una scala qualitativa.

In dettaglio, nel 75% dei casi è stata riferita una totale remissione della sintomatologia dolorosa, mentre nel 23% si è avuta una sua significativa riduzione (Fig. 3).

Un altro risultato ottenuto da dexibuprofene in questo studio è stato uno spostamento della percezione dell'intensità del dolore da moderata-severa-insostenibile a lieve o nessuna.

Questo dato è stato ottenuto misurando, con una scala descrittiva, la riduzione dell'intensità di dolore tra l'inizio e la fine del trattamento: mentre inizialmente il 93% dei pazienti rilevava dolore moderato-severo-insostenibile, alla fine il 94% (la stessa percentuale) riteneva il dolore assente o lieve (Fig. 4).

I risultati fino ad ora esposti evidenziano l'efficacia clinica

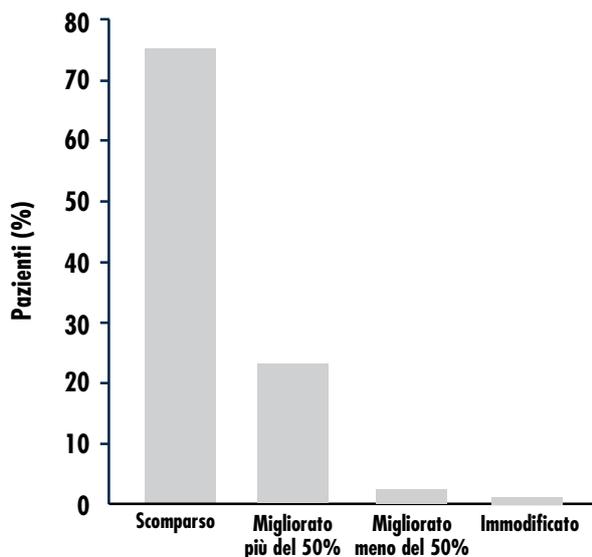


Fig. 3. Percentuale di pazienti che hanno quantificato l'evoluzione dell'intensità del dolore.

di dexibuprofene nella riduzione della sintomatologia dolorosa che spesso accompagna faringiti, laringiti e sinusiti. Ulteriori studi di confronto con altri farmaci sulla rapidità d'azione completano la disamina sulla clinica del dexibuprofene.

La rapidità d'azione è stata testata su di un modello di dolore standardizzato come l'avulsione chirurgica del III molare.

Si tratta di uno studio in dose singola, a gruppi paralleli in doppio cieco, di confronto tra dexibuprofene e ibuprofene, entrambi alla dose di 400 mg e placebo.

Sono stati raccolti i dati di 176 pazienti, distribuiti nei gruppi dello studio in modo omogeneo per quanto riguarda età, sesso e peso.

La rapidità d'azione è stata misurata con il metodo "stopwatch" cioè una volta terminato l'intervento e assunti i farmaci, i pazienti dovevano indicare il momento,

dall'assunzione del farmaco, in cui percepivano un significativo sollievo dal dolore.

Il tempo medio di insorgenza dell'azione analgesica per dexibuprofene è stato di 23 minuti, significativamente più veloce rispetto ai 35 richiesti dall'ibuprofene<sup>4</sup>.

In un modello di dolore analogo, è stato testato anche ketoprofene sale di lisina<sup>5</sup> che ha sviluppato la sua azione analgesica dopo 30 minuti dalla somministrazione (Tab. II).

La tollerabilità clinica del dexibuprofene è stata esaminata nello studio di Ceraso et al. che ha coinvolto oltre 5.000 pazienti<sup>3</sup>. Gli eventi avversi segnalati sono stati classificati in base alla loro importanza come:

- lievi: non hanno richiesto nessuna modifica al trattamento;
- moderati: hanno richiesto riduzione del dosaggio;
- gravi: hanno richiesto interruzione del trattamento.

Inoltre, è stato chiesto ai pazienti se avevano sofferto, in precedenza, di disturbi gastrici per evitare di considerare come eventi avversi disturbi già presenti.

Con una durata media di trattamento pari a cinque giorni e mezzo, solo l'8% dei pazienti arruolati ha segnalato un evento avverso che, nella maggior parte dei casi (7,5%), è stato di natura lieve-moderata.

Qualora venissero prese in considerazione solo le segnalazioni sicuramente o probabilmente connesse a dexibuprofene, la percentuale di eventi avversi scenderebbe ulteriormente al 5,5%. Andando nel dettaglio, di questo 5,5% di eventi avversi sicuramente o probabilmente correlati all'uso di dexibuprofene, solo lo 0,4% è risultato grave, mentre il restante 5,1% solo lieve/moderato (Tab. III).

Di tutti i pazienti esaminati, 754 avevano un pregresso disturbo gastrointestinale e, nonostante ciò, nell'80% dei casi non hanno avuto eventi avversi durante il trattamento con dexibuprofene. Alla luce di questi dati, si può dire che la tollerabilità di dexibuprofene è eccellente perché solo nello 0,4% dei casi è stato necessario interrompere la terapia. In letteratura, questa percentuale per l'ibuprofene sale all'1,5-2%<sup>3</sup>.

In un altro studio<sup>6</sup>, 60 pazienti trattati per 14 giorni con

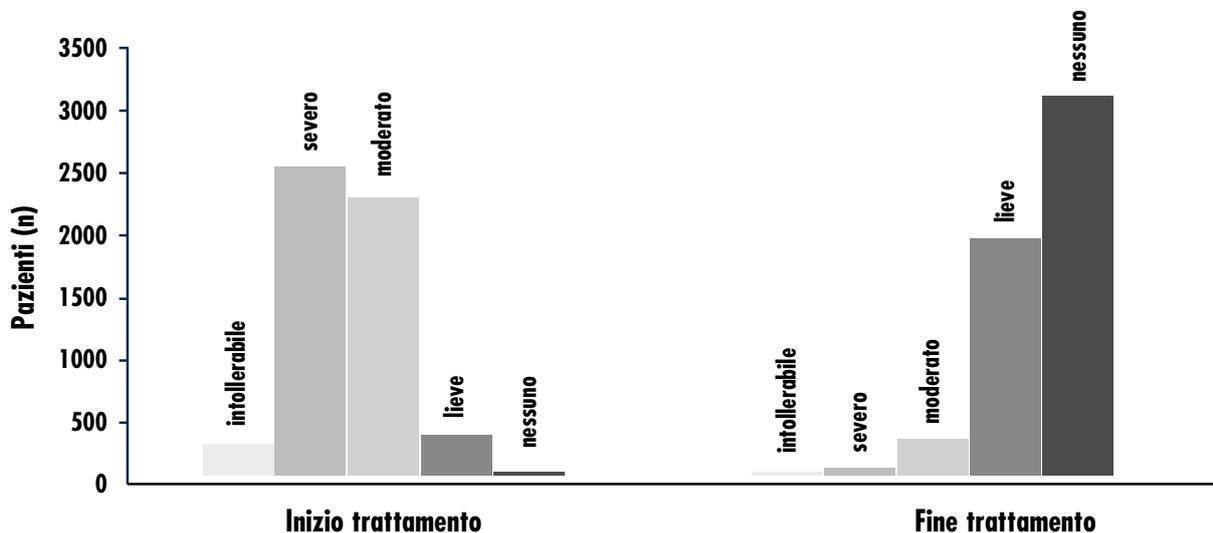


Fig. 4. Descrizione del dolore prima e dopo la terapia con dexibuprofene.

**Tab. II.** Valutazione del tempo di risposta analgesica in un modello di dolore standardizzato.

Principio attivo	Tempo per inizio azione analgesica (minuti)
Dexibuprofene	23
Ketoprofene	30
Ibuprofene	35

dexibuprofene, ibuprofene e diclofenac a dei dosaggi molto simili a quelli normalmente utilizzati in terapia (dexibuprofene 1-3 gg 400 mg tid, 4-14 gg 400 mg bid; ibuprofene 1-3 gg 800 mg tid, 4-14 gg 800 mg bid; diclofenac 1-3 gg 50 mg tid, 4-14 gg 50 mg bid) sono stati sottoposti, a fine trattamento, ad una gastroscopia per monitorare la tollerabilità dei tre farmaci nella pratica clinica (Fig. 5).

Dexibuprofene presenta la più alta percentuale di pazienti senza danno alla mucosa gastrica o con un danno di lieve entità.

Questi e altri dati di tollerabilità presentati in sede di registrazione della molecola hanno validato la possibilità di assunzione del dexibuprofene anche a stomaco vuoto.

Nelle patologie che coinvolgono le alte vie respiratorie, spesso si assiste ad edema localizzato e a dolore, i quali possono rendere difficoltosa la deglutizione tanto che, nei casi estremi, si può arrivare ad invalidare una terapia qualora non sia prevista una formulazione idonea allo scopo. Per questo motivo, numerosi farmaci impiegati in questo ambito sono commercializzati come granulato per sospensione orale.

La granulazione è un processo che permette di trasformare le polveri (principio attivo ed eccipienti) in aggregati solidi (granuli) che presentano caratteristiche più favorevoli per le lavorazioni industriali.

Rispetto alle polveri, i granulati offrono migliori caratteristiche di:

- scorrimento, perché i granulati hanno forma più regolare ed omogenea rispetto alle polveri di partenza;
- dosabilità, perché i sistemi di misura meccanizzati

**Tab. III.** Eventi avversi registrati in corso di terapia con dexibuprofene.

Relazione con dexibuprofene degli eventi avversi registrati	Intensità degli eventi avversi (%)	
	Lieve-moderata	Severa
Sicura o probabile	5,5%	0,4%
Remota	2,5%	0,1%
<b>Totale</b>	<b>8,0%</b>	<b>0,5%</b>

sono, nella maggior parte dei casi, volumetrici, e, ad una maggior omogeneità di dimensioni, corrisponderà una maggior uniformità di volume ed una conseguente maggior uniformità nel riempimento e nel peso delle singole dosi forma.

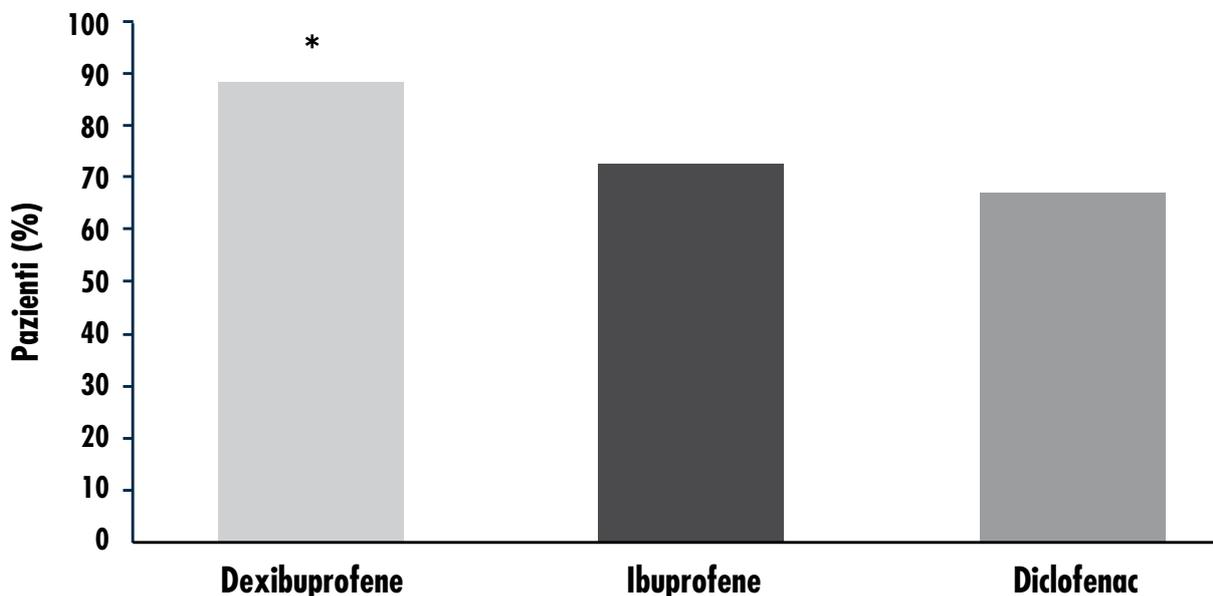
Il processo di granulazione normalmente avviene in un letto fluido e coinvolge particelle sospese in un flusso d'aria ed un liquido spruzzato dall'alto verso il basso all'interno del letto fluido. Le particelle immerse nella traiettoria dello spray divengono leggermente bagnate e, urtando le une contro le altre, aderiscono fino a formare un granulo.

Le dimensioni del granulato, o meglio l'omogeneità dei granuli che lo compongono, influiscono sulla solubilità e sulla palatabilità finale.

Nel caso del dexibuprofene, il granulato, prima di passare alle fasi successive, viene attentamente setacciato per selezionare solo le particelle di dexibuprofene con le dimensioni prestabilite.

In particolare, vengono eliminate le particelle troppo grosse che rimangono insolubili e quelle troppo piccole che, invece, tendono a formare schiuma.

Questo processo di preparazione e selezione da origine ad una granulometria omogenea che si riflette sulla qualità finale del prodotto, altamente solubile e di sapore gradevole. I FANS costituiscono un'importante risorsa per trattare le patologie otorinolaringoiatriche che presentano una componente algica pronunciata o che richiedono un'azione antiin-



**Fig. 5.** Percentuali di pazienti senza danno o con danno lieve alla mucosa gastrica secondo un esame endoscopico dopo 15 giorni di trattamento (\* p = 0,003 per i pazienti senza danno alla mucosa gastroduodenale).

fiammatoria prolungata. In generale, per soddisfare questa richiesta servono farmaci efficaci, rapidi e ben tollerati.

Il profilo farmacocinetico e i dati clinici riportati rendono il dexibuprofene una scelta terapeutica innovativa in campo otorinolaringoiatrico, unitamente ad un profilo di tollerabilità in linea con le attese. Inoltre, la particolare formulazione in bustine, frutto di una tecnologia all'avanguardia, garantisce al dexibuprofene le caratteristiche organolettiche gradevoli che migliorano il grado di accettazione del paziente.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Yuasa H, Kurita K. *Randomized clinical trial of primary treatment for temporomandibular joint disk displacement without reduction and without osseous changes: a combination of NSAIDs and mouth-opening exercise versus no treatment.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;91:671-5.
- <sup>2</sup> Evans AM. *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens: enantioselectivity, clinical implications, and special reference to S(+)-ibuprofen.* J Clin Pharmacol 1996;36:7S-15S.
- <sup>3</sup> Ceraso O. *A pharmacovigilance study (phase IV) with dextroibuprofen - analysis of 5.322 cases.* Pren Med Argent 1998
- <sup>4</sup> Dionne RA, McCullagh L. *Enhanced analgesia and suppression of plasma beta-endorphin by the S(+)-isomer of ibuprofen.* Clin Pharmacol Ther 1998;63:694-701.
- <sup>5</sup> Orefici M, Mastroianni L, Vergnani M, Palazzo V, Sileo A, Stanzione M, et al. *Post surgical pain after removal of impacted third molar: evaluation of efficacy and tolerability of oral NSAIDs.* Maxillo Odontostomatologia, International Journal of Maxillo Odontostomatology 2007;6:53-6.
- <sup>6</sup> Gómez BJ, Caunedo A, Redondo L, Esteban J, Sáenz-Dana M, Blasco M, et al. *Modification of pepsinogen I levels and their correlation with gastrointestinal injury after administration of dexibuprofen, ibuprofen or diclofenac: a randomized, open-label, controlled clinical trial.* Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:154-62.



## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Seractil 200 mg polvere per sospensione orale. Seractil 300 mg polvere per sospensione orale. Seractil 400 mg polvere per sospensione orale.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Seractil 200 mg polvere per sospensione orale. Ogni bustina contiene 200 mg di dexibuprofene. Eccipienti: 1,2 g di saccarosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedi paragrafo 6.1.

Seractil 300 mg polvere per sospensione orale. Ogni bustina contiene 300 mg di dexibuprofene. Eccipienti: 1,8 g di saccarosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedi paragrafo 6.1.

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale. Ogni bustina contiene 400 mg di dexibuprofene. Eccipienti: 2,4 g di saccarosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedi paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Seractil 200 mg polvere per sospensione orale. Polvere giallastra per sospensione orale.

Seractil 300 mg polvere per sospensione orale. Polvere giallastra per sospensione orale.

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale. Polvere giallastra per sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore e dell'infiammazione associati ad osteoartrite. Trattamento sintomatico acuto del dolore durante il periodo mestruale (dismenorrea primaria). Trattamento sintomatico di altre forme di dolore lieve o moderato come il dolore muscolo-scheletrico e il dolore dentale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere adattato secondo la gravità del disturbo e lo stato del paziente. Gli effetti indesiderati possono essere ridotti utilizzando la più bassa dose efficace per il più breve periodo necessario al controllo dei sintomi (vedi paragrafo 4.4). La dose singola massima è 400 mg, la dose massima giornaliera è 1200 mg di dexibuprofene. Il dexibuprofene è disponibile in bustine da 200, 300 e 400 mg. Le bustine da 400 mg sono disponibili come dose intera in una bustina o come bustina bipartita contenente due mezze dosi da 200 mg di dexibuprofene ciascuna. La durata del trattamento non deve superare le due settimane. Nel caso di trattamenti di durata superiore sono disponibili prodotti alternativi, ad esempio dexibuprofene compresse rivestite con film.

**Osteoartrite.** La dose giornaliera raccomandata è di 600-900 mg di dexibuprofene, suddivisa fino a tre somministrazioni, per esempio 400 mg due volte al giorno o 300 mg due o tre volte al giorno. La dose giornaliera può essere aumentata fino a 1200 mg di dexibuprofene, in pazienti con sintomatologia acuta o in corso di riaccutizzazione.

**Dolore lieve o moderato.** La dose giornaliera raccomandata è di 600 mg di dexibuprofene, suddivisa fino a tre singole dosi. Se risulta necessario, in pazienti affetti da dolore acuto (per es. in seguito ad avulsione chirurgica di denti) la dose del dexibuprofene può essere temporaneamente aumentata sino a 1200 mg al giorno.

**Dismenorrea.** Viene raccomandata una dose giornaliera da 600 a 900 mg di dexibuprofene, suddivisa fino a tre singole dosi, per esempio 400 mg due volte al giorno o 300 mg due o tre volte al giorno.

**Bambini e adolescenti.** Non sono stati condotti studi sull'uso del dexibuprofene nei bambini e negli adolescenti (<18 anni): non sono stati stabiliti parametri di sicurezza ed efficacia e quindi non è raccomandato l'uso in questa fascia di età.

**Anziani.** Negli anziani non sono necessarie particolari modifiche dei dosaggi descritti. Tuttavia, è opportuna una valutazione e una riduzione della dose individuale a causa dell'aumentata suscettibilità degli anziani alle reazioni avverse del tratto gastrointestinale (vedi paragrafo 4.4).

**Disfunzione epatica.** Pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte e devono essere strettamente controllati. Il dexibuprofene non deve essere somministrato a pazienti con gravi disfunzioni epatiche (vedi paragrafo 4.3).

**Disfunzione renale.** Pazienti con disfunzione renale lieve o moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte. Il dexibuprofene non deve essere somministrato a pazienti con grave disfunzione renale (vedi paragrafo 4.3).

La polvere deve essere sospesa in un bicchiere d'acqua, circa 200 ml e deve essere bevuta subito dopo la preparazione. Le bustine possono essere assunte a stomaco pieno o vuoto (vedi paragrafo 5.2). In genere i FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei) vengono preferibilmente assunti dopo i pasti per ridurre l'irritazione gastrointestinale, in modo particolare durante l'impiego cronico.

Tuttavia è prevedibile in alcuni pazienti una latenza nell'insorgenza dell'effetto terapeutico se l'assunzione avviene con i pasti o immediatamente dopo.

#### 4.3 Controindicazioni

Il dexibuprofene non deve essere somministrato nei seguenti casi:

- Pazienti con ipersensibilità al dexibuprofene, a qualsiasi altro FANS o a qualsiasi eccipiente contenuto nel prodotto.
- Pazienti in cui sostanze con analogo meccanismo d'azione (per es. acido acetilsalicilico o altri FANS) possono scatenare attacchi di asma, broncospasmo, rinite acuta o causare polipi nasali, orticaria o edema angioneurotico.
- Pazienti con storia di emorragia o perforazione gastrointestinale, correlate a pregressa terapia con FANS.
- Pazienti con sospetta o attiva o con pregressa ulcera peptica/emorragica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Pazienti con emorragia cerebrovascolare o con altre emorragie in corso.
- Pazienti con morbo di Crohn attivo o con colite ulcerosa attiva.
- Pazienti con insufficienza cardiaca grave.
- Pazienti con disfunzione renale grave (VFG < 30 ml/min).
- Pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.
- A partire dal 6° mese di gravidanza (vedi paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedi paragrafo 4.2 e rischi gastrointestinali e cardiovascolari di seguito riportati).

L'uso del dexibuprofene deve essere evitato in concomitanza con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2.

I pazienti anziani presentano un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente perforazioni ed emorragie gastrointestinali, che possono essere fatali (vedi paragrafo 4.2).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono risultare fatali, sono state riportate con tutti i FANS in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di eventi gastrointestinali gravi.

Il rischio di emorragia, ulcerazione o perforazione gastrointestinali aumenta con l'aumentare della dose del FANS, in pazienti con storia di ulcera, specialmente se complicata da emorragia o perforazione (vedi paragrafo 4.3), alcolismo e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento impiegando la più bassa dose disponibile. La terapia combinata di agenti protettori (per es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere considerata in questi pazienti, così pure in quei pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico, o di altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi di seguito e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale in particolare se anziani, devono segnalare qualsiasi sintomo addominale (specialmente emorragia gastrointestinale), in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Si raccomanda particolare cautela in pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come i corticosteroidi orali, gli anticoagulanti come il warfarin, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o gli agenti antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedi paragrafo 4.5).

Quando si verificano emorragie o ulcerazioni gastrointestinali in pazienti che assumono Seractil, il trattamento deve essere sospeso.

Si raccomanda particolare cautela nella somministrazione dei FANS, nel caso di soggetti con storia di malattie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni potrebbero essere esacerbate (vedi paragrafo 4.8).

Così come con altri FANS, possono comparire reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi, anche senza precedente esposizione al farmaco.

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Steven-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state segnalate molto raramente in associazione alla terapia con FANS (vedi paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere più ad alto rischio nelle prime fasi della terapia e l'insorgenza delle reazioni avviene in genere entro il primo mese di trattamento. La somministrazione del dexibuprofene deve essere interrotta alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Il dexibuprofene deve essere somministrato con cautela ai soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico e da diverse malattie del tessuto connettivo, in quanto tali pazienti potrebbero essere predisposti a effetti collaterali renali e del SNC, indotti dai FANS, inclusa la meningite asettica (vedi paragrafo 4.8).

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari.

Un adeguato monitoraggio e appropriati consigli sono necessari per pazienti con anamnesi positiva di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata, poiché sono stati riscontrate ritenzione di liquidi ed edema in associazione al trattamento con FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dell'ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg al giorno) e per trattamenti di lunga durata, possa essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). Complessivamente, studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (≤1200 mg al giorno) siano associate ad un aumento del rischio di infarto del miocardio. Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per il trattamento con il dexibuprofene.

I pazienti con ipertensione arteriosa non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con l'ibuprofene solo dopo un'attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattie cardiovascolari (per es. ipertensione arteriosa, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento di pazienti affetti da malattie renali ed epatiche; deve essere preso in considerazione il rischio di ritenzione di liquidi, edema e deterioramento della funzionalità renale. In caso di trattamento di questi pazienti con il dexibuprofene, deve essere impiegata la più bassa dose efficace e la funzionalità renale deve essere regolarmente controllata.

Cautela deve essere adottata in soggetti con storia di asma bronchiale o che ne soffrono, dal momento che i FANS, in tali soggetti, possono causare broncospasmo (vedi paragrafo 4.3).

I FANS possono mascherare i sintomi di un'infezione.

Come tutti i FANS, il dexibuprofene può aumentare i valori di azotemia e di creatinemia. Come altri FANS, il dexibuprofene può essere associato ad effetti collaterali renali che possono portare a glomerulonefrite, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta (vedi paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Come altri FANS, il dexibuprofene può causare un lieve aumento transitorio di alcuni parametri epatici ed anche incrementi significativi delle SGOT e SGPT. In caso di consistenti aumenti di questi parametri, la terapia deve essere interrotta (vedi paragrafi 4.2 e 4.3).

Analogamente agli altri FANS, il dexibuprofene può inibire, in maniera reversibile la funzionalità e l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento. Occorre cautela con pazienti affetti da diatesi emorragica ed altri disordini della coagulazione e quando si somministra il dexibuprofene in concomitanza con gli anticoagulanti orali (vedi paragrafo 4.5).

Pazienti trattati per lungo tempo con il dexibuprofene, devono essere controllati cautelativamente (funzionalità renale ed epatica, quadro ematologico/emocromo).

Nel corso di un uso prolungato, ad alte dosi e al di fuori delle indicazioni con analgesici, si può manifestare cefalea che non deve essere trattata aumentando le dosi del farmaco in questione.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

In generale, l'uso abituale di analgesici, specialmente la combinazione di diversi farmaci analgesici, può comportare l'instaurarsi di lesioni renali con rischio di insufficienza renale (nefropatie da analgesici). Deve pertanto essere evitata l'associazione con l'ibuprofene o con altri FANS (inclusi i prodotti di automedicazione e gli inibitori selettivi della COX-2).

Farmaci che inibiscono la ciclossigenasi/sintesi di prostaglandine, possono compromettere la fertilità in modo reversibile e quindi non sono raccomandati in donne che cercano di concepire (vedi paragrafo 4.6).

Dati da studi preclinici indicano che l'inibizione dell'aggregazione piastrinica determinata da basse dosi di acido acetilsalicilico può risultare alterata dalla somministrazione concomitante di FANS come il dexibuprofene. Questa interazione potrebbe ridurre l'effetto protettivo cardiovascolare. Pertanto nel caso di somministrazione concomitante di acido acetilsalicilico a basse dosi, si deve prestare particolare attenzione se la durata del trattamento eccede il breve termine.

#### 4.5 Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione

Le informazioni di questa sezione sono basate sulla precedente esperienza con altri FANS.

In generale i FANS devono essere usati con cautela se somministrati in concomitanza con altri farmaci che possono aumentare il rischio di ulcera o sanguinamento gastrointestinale o di compromissione della funzionalità renale.

##### Non è raccomandato l'uso contemporaneo con:

**Anticoagulanti:** l'effetto degli anticoagulanti, come il warfarin (vedi paragrafo 4.4), può essere potenziato dai FANS. Devono essere effettuati test della coagulazione del sangue (INR, tempo di sanguinamento) all'inizio del trattamento con il dexibuprofene e il dosaggio degli anticoagulanti, se necessario, deve essere adattato.

**Metotrexato a dosi di 15 mg/settimana o maggiori:** se i FANS e il metotrexato sono somministrati entro le 24 ore, i livelli plasmatici del metotrexato potrebbero aumentare a causa di una riduzione della sua clearance renale incrementandone quindi la potenziale tossicità. Perciò, nei pazienti trattati con alte dosi di metotrexato, non è raccomandato l'uso concomitante con il dexibuprofene (vedi paragrafo 4.4).

**Litio:** i FANS possono aumentare i livelli plasmatici del litio, poiché ne riducono la clearance renale. La combinazione non è raccomandata (vedi paragrafo 4.4). Nel caso in cui l'associazione sia necessaria, devono essere effettuati frequenti controlli del litio. Si deve considerare la possibilità di ridurre le dosi di litio.

**Altri FANS e salicilati (acido acetilsalicilico a dosi superiori di quelle utilizzate per il trattamento antitrombotico, circa 100 mg/die):** l'uso contemporaneo con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2, deve essere evitato, poiché la somministrazione simultanea di differenti FANS può incrementare il rischio di ulcere gastrointestinali e di emorragie.

##### Precauzioni

**Acido acetilsalicilico:** la somministrazione concomitante può alterare l'inibizione dell'aggregazione piastrinica determinata dall'acido acetilsalicilico a basse dosi, tramite l'inibizione competitiva del sito di acetilazione della ciclossigenasi nelle piastrine (vedi paragrafo 4.4).

**Antiipertensivi:** i FANS possono diminuire l'efficacia dei beta-bloccanti, probabilmente a causa dell'inibizione della formazione di prostaglandine vasodilatatorie. L'uso contemporaneo dei FANS e degli ACE inibitori o degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II può essere associato all'aumento del rischio di insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con pregressa compromissione della funzionalità renale. Quando somministrata ad anziani e/o a pazienti disidratati, questa combinazione può causare insufficienza renale acuta agendo direttamente sulla filtrazione glomerulare. Si raccomanda un attento controllo della funzionalità renale all'inizio del trattamento.

Inoltre, la somministrazione cronica di FANS può, in teoria, ridurre l'effetto antiipertensivo degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, così come riportato per gli ACE inibitori. Pertanto si raccomanda attenzione nel caso sia richiesta questa combinazione e si raccomanda di effettuare un attento controllo della funzionalità renale all'inizio del trattamento (inoltre si devono incoraggiare i pazienti ad assumere adeguate quantità di liquidi).

**Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus e antibiotici aminoglicosidici:** il trattamento concomitante con FANS può aumentare il rischio di nefrotossicità, dovuto alla riduzione della sintesi di prostaglandine nel rene. Durante il trattamento concomitante, la funzionalità renale deve essere strettamente controllata, specialmente negli anziani.

**Corticosteroidi:** aumentato rischio di ulcera gastrointestinale o emorragia (vedi paragrafo 4.4).

**Digossina:** i FANS possono incrementare i livelli plasmatici della digossina nel sangue e quindi aumentare il rischio di tossicità da digossina.

**Metotrexato a dosi più basse di 15 mg/settimana:** il dexibuprofene può aumentare i livelli del metotrexato.

Se si usa il dexibuprofene in combinazione con basse dosi di metotrexato, si devono effettuare attenti controlli ematologici nei pazienti particolarmente nelle prime settimane di co-somministrazione. In presenza anche solo di una lieve compromissione renale, specialmente nell'anziano, è richiesto un maggior controllo e la funzionalità renale deve essere controllata per prevenire qualsiasi riduzione della clearance del metotrexato.

**Fenitoina:** alcuni FANS possono spiazzare la fenitoina dai siti di legame con le proteine plasmatiche, con la possibilità di un aumento dei livelli serici della fenitoina ed aumento della sua tossicità. Nonostante vi sia una limitata evidenza clinica ri-

guardo questa interazione, si raccomanda di adattare il dosaggio della fenitoina sulla base del controllo delle concentrazioni plasmatiche e/o dei segni di tossicità osservati.

**Fenitoina, fenobarbitale e rifampicina:** la somministrazione concomitante di agenti induttori di CYP2C8 e CYP2C9, può ridurre gli effetti del dexibuprofene.

**Antiaggreganti piastrinici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs):** aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale.

**Tiazidi, sostanze tiazidi-correlate e diuretici d'ansa e diuretici risparmiatori di potassio:** l'uso concomitante di un FANS e di un diuretico può aumentare il rischio di insufficienza renale secondaria ad una riduzione del flusso ematico renale.

**Farmaci che aumentano i livelli plasmatici di potassio:** è stato segnalato che i FANS aumentano i livelli plasmatici di potassio. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione durante l'uso concomitante con altri farmaci che aumentano i livelli plasmatici di potassio (quali i diuretici risparmiatori di potassio, gli ACE inibitori, gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, i farmaci immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, il trimetoprim e le eparine) e devono essere monitorati i livelli plasmatici di potassio.

**Trombolitici, ticlopidina e antiaggreganti piastrinici:** il dexibuprofene inibisce l'aggregazione piastrinica inibendo la ciclossigenasi piastrinica.

Pertanto si raccomanda cautela quando il dexibuprofene è somministrato in concomitanza ai trombolitici, alla ticlopidina e agli altri antiaggreganti piastrinici, a causa del rischio di aumento dell'effetto antiaggregante piastrinico.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può esercitare effetti negativi sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio-fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo, malformazioni cardiache e gastroschisi in seguito all'uso di inibitori della sintesi di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari aumenta da meno dell'1 fino a circa 1,5%. Si pensa che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita pre e post-impianto e di mortalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato segnalato in animali trattati con inibitori della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico (vedi paragrafo 5.3).

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, i FANS non devono essere somministrati se non in caso di effettiva necessità. Se si ricorre ai FANS nel primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere utilizzata la più bassa dose efficace e per la più breve durata possibile di trattamento.

Nell'ultimo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- § tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare),
- § danneggiamento della funzionalità renale, che può progredire verso l'insufficienza renale con oligoidroamnios, e può esporre la madre ed il neonato, al termine della gravidanza, a:
- § possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse,
- § inibizione delle contrazioni uterine e ritardo o prolungamento del travaglio.

Pertanto, il dexibuprofene è controindicato a partire dal sesto mese di gravidanza.

##### Allattamento

L'ibuprofene presenta un trascurabile passaggio nel latte materno. L'allattamento è possibile con il dexibuprofene, se il dosaggio utilizzato è basso ed il periodo di trattamento è breve.

##### Fertilità

I FANS possono compromettere la fertilità in maniera reversibile e non sono raccomandati in donne che cercano di concepire; se il trattamento con i FANS è necessario, deve essere utilizzata la più bassa dose efficace per il più breve periodo possibile di trattamento (vedi paragrafo 4.4).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Durante il trattamento con il dexibuprofene la capacità di reazione del paziente può essere ridotta quando capogiri o stanchezza appaiono come effetti collaterali. Questo deve essere preso in considerazione quando è richiesta maggiore attenzione, per esempio quando si guida o quando si utilizzano macchinari. Per una singola assunzione o per un breve periodo di trattamento con il dexibuprofene non sono necessarie precauzioni particolari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

L'esperienza clinica ha mostrato che il rischio di effetti indesiderati quindi dal dexibuprofene è paragonabile a quelli dell'ibuprofene. I più frequenti effetti collaterali sono di natura gastrointestinale. Possono manifestarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali, specialmente nei pazienti anziani (vedi paragrafo 4.4).

Studi clinici supplementari e altri studi della durata di circa 2 settimane mostrano una frequenza da 8 a 20% circa di pazienti con eventi prevalentemente lievi di natura gastrointestinale e una frequenza ancora più ridotta in popolazioni a basso rischio, per esempio durante l'uso per brevi periodi o occasionale.

Molto comune	≥ 1/10
Comune	≥ 1/100, < 1/10
Non comune	≥ 1/1000, < 1/100
Raro	≥ 1/10.000, < 1/1000
Molto raro	< 1/10.000, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

##### Infezioni e infestazioni

Molto raro: peggioramento dell'infiammazione correlata all'infezione (fascite necrotizzante).

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Il tempo di sanguinamento può essere prolungato.

Raro: disordini ematologici che includono trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica o anemia emolitica.

#### Disturbi del sistema immunitario

Non comune: porpora (inclusa porpora allergica), angioedema. Raro: reazione anafilattica. Molto raro: reazione di ipersensibilità generalizzata, inclusi sintomi come febbre con rash, dolore addominale, mal di testa, nausea e vomito, segni di danno epatico ed anche meningite asettica. Nella maggior parte dei casi in cui è stata segnalata meningite asettica con l'ibuprofene, era presente qualche forma di malattia autoimmune (lupus eritematoso sistemico o altre malattie del collagene) come fattore di rischio. Nel caso di reazione di ipersensibilità grave e generalizzata possono presentarsi gonfiore del viso, della lingua e della laringe, broncospasmo, asma, tachicardia, ipotensione e shock.

#### Disturbi psichiatrici

Non comune: ansia. Raro: reazione psicotica, depressione, irritabilità.

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza, mal di testa, capogiri, vertigini. Non comune: insonnia, irrequietezza. Raro: disorientamento, confusione, agitazione. Molto raro: meningite asettica (vedi disturbi del sistema immunitario).

#### Patologie dell'occhio

Non comune: disturbi visivi. Raro: ambliopia tossica reversibile

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: tinnito. Raro: compromissione dell'udito.

#### Patologie gastroenteriche

Molto comune: dispepsia, dolore addominale. Comune: diarrea, nausea, vomito. Non comune: ulcere ed emorragie gastroenteriche, gastrite, stomatite ulcerativa, melena. Sensazione di bruciore locale alla bocca o alla gola. Raro: perforazione gastroenterica, flatulenza, costipazione, esofagite, stenosi esofagea, recrudescenza di malattie diverticolari, coliti emorragiche aspecifiche, colite ulcerosa o Morbo di Crohn. Se si verificano perdite ematiche gastroenteriche queste possono causare anemia ed ematemesi.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash. Non comune: orticaria, prurito. Molto raro: eritema multiforme, necrolisi epidemica, lupus eritematoso sistemico, alopecia, reazioni di fotosensibilità, gravi reazioni cutanee di tipo bollosa (Sindrome di Stevens-Johnson), necrosi epidemica tossica acuta (Sindrome di Lyell) e vasculite allergica.

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: rinite, broncospasmo.

#### Patologie renali e urinarie

Molto raro: nefrite interstiziale, sindrome nefrosica e insufficienza renale.

#### Patologie epatobiliari

Raro: funzione epatica anormale, epatiti e ittero

#### Patologie sistemiche

Comune: affaticamento. I pazienti con ipertensione arteriosa o compromissione renale sembrano essere predisposti a ritenzione di fluidi.

Edema, ipertensione arteriosa e insufficienza cardiaca sono stati segnalati in concomitanza al trattamento con i FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dell'ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg al giorno) e per trattamenti di lunga durata può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) (vedi paragrafo 4.4).

#### 4.9 Sovradosaggio

Il dexibuprofene ha una bassa tossicità acuta ed alcuni pazienti sono sopravvissuti anche ad una singola dose di 54 g di ibuprofene (equivalente approssimativamente a 27 g di dexibuprofene). La maggior parte dei casi di sovradosaggio sono stati asintomatici. Rischio di sintomi si evidenzia a dosi > 80-100 mg/kg di ibuprofene. L'insorgenza dei sintomi di solito si verifica nelle prime 4 ore. Sintomi lievi più comuni sono: dolori addominali, nausea, vomito, letargia, sonnolenza, cefalea, nistagmo, tinnito e atassia. Raramente i sintomi moderati o gravi includono sanguinamento gastroenterico, ipotensione, ipotermia, acidosi metabolica, convulsioni, compromissione della funzionalità renale, coma, sindrome di insufficienza respiratoria dell'adulto e episodi transitori di apnea (nei bambini più piccoli a seguito di ingestione di alte dosi).

Il trattamento è sintomatico e non c'è un antidoto specifico. Quantità che in genere non provocano sintomatologia (meno di 50 mg/kg di dexibuprofene) possono essere diluite con acqua per minimizzare il disturbo gastroenterico. In caso di ingestione di significative quantità deve essere somministrato carbone attivo.

Lo svuotamento dello stomaco per emesi può essere preso in considerazione solo se la procedura viene effettuata entro 60 minuti dall'ingestione. La lavanda gastrica non deve essere presa in considerazione a meno che il soggetto non abbia ingerito una dose di farmaco che potenzialmente ne minaccia la vita e che la procedura possa essere effettuata entro 60 minuti dall'ingestione. Diuresi forzata, emodialisi o emoperfusioni sono inutili perché il dexibuprofene si lega fortemente alle proteine plasmatiche.

#### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

##### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Prodotti antiinfiammatori e antireumatici non steroidei, derivati dell'acido propionico. Codice ATC: M01AE14.

Il dexibuprofene (= S (+) - ibuprofene) è l'enantiomero farmacologicamente attivo dell'ibuprofene, un FANS non selettivo. Si ritiene che il suo meccanismo di azione sia legato all'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo questo riduce il dolore, l'infiammazione e la febbre e inibisce reversibilmente l'aggregazione piastrinica ADP e collagene-stimolata.

Studi clinici supplementari al fine di confrontare l'efficacia dell'ibuprofene e del dexibuprofene nell'osteoartrite con un periodo di trattamento di oltre 15 giorni, nella dismenorrea, includendo i sintomi di dolore e nel dolore dentale hanno dimostrato almeno la non-inferiorità del dexibuprofene rispetto all'ibuprofene raramente alla dose raccomandata con un rapporto delle dosi di 1:2.

##### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione orale, il dexibuprofene è assorbito principalmente nell'intestino tenue. Dopo la trasformazione metabolica nel fegato (idrossilazione, carbosilazione), i metaboliti farmacologicamente inattivi sono completamente escreti principalmente dai reni (90%), ma anche nella bile. L'emivita di eliminazione è di 1,8-3,5 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è circa del 99%. I livelli plasmatici massimi vengono raggiunti dopo circa due ore dalla somministrazione orale.

La concomitante assunzione di un pasto ricco di grassi con 400 mg di dexibuprofene sotto forma di sospensione ne prolunga il tempo di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima (da 2,5 ore dopo un pasto ricco di grassi a 2,0 ore digiuno) e riduce la concentrazione plasmatica massima (da 22 a 15 µg/ml), ma non ha alcun effetto sulla quantità assorbita.

Studi farmacocinetici con l'ibuprofene in pazienti affetti da insufficienza renale consigliano una riduzione della dose in questi pazienti. Si raccomanda inoltre particolare cautela a causa dell'inibizione della sintesi renale delle prostaglandine (vedi paragrafo 4.2 e 4.4).

L'eliminazione del dexibuprofene è leggermente inferiore in pazienti con cirrosi epatica.

##### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Studi supplementari riguardanti la tossicità dopo somministrazione singola e a dosi ripetute, la tossicità riproduttiva e la mutagenesi, hanno dimostrato che il profilo tossicologico del dexibuprofene è paragonabile a quello dell'ibuprofene e non hanno rivelato per l'uomo altri possibili rischi specifici tossicologici o carcinogenici. L'ibuprofene ha inibito l'ovulazione nel coniglio e compromesso l'impianto in diverse specie animali (coniglio, ratto, topo). La somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine, incluso l'ibuprofene (principalmente a dosi superiori a quelle terapeutiche), ad animali gravidi, ha determinato un aumento delle perdite pre- e post impianto, mortalità embrio-fetale e aumentata incidenza di malformazioni.

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

##### 6.1. Elenco degli eccipienti

Saccarosio. Acido citrico. Aroma arancio. Saccarina. Silice. Sodio laurilsolfato.

##### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

##### 6.3. Periodo di validità

Seractil 200 mg polvere per sospensione orale. 3 anni. Seractil 300 mg polvere per sospensione orale. 3 anni. Seractil 400 mg polvere per sospensione orale. 3 anni. Bustine bipartite: 18 mesi

##### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

##### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Seractil 200 mg polvere per sospensione orale. Polvere giallastra in 10 bustine per scatola.

Seractil 300 mg polvere per sospensione orale. Polvere giallastra in 30 bustine per scatola.

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale. Polvere giallastra in 10, 20, 30 e 40 bustine per scatola oppure polvere giallastra in 10, 20, 30 e 40 bustine bipartite per scatola. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

##### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

#### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Therabel GiEnne Pharma S.p.A. Via Lorenteggio 270/A, Milano, Italia.

#### 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Seractil 200 mg polvere per sospensione orale - 10 bustine - AIC n. 034765192.

Seractil 300 mg polvere per sospensione orale - 30 bustine - AIC n. 034765204.

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale - 10 bustine - AIC n. 034765216.

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale - 20 bustine - AIC n. 034765279.

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale - 30 bustine - AIC n. 034765228.

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale - 40 bustine - AIC n. 034765230.

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale - 10 bustine bipartite - AIC n. 034765242.

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale - 20 bustine bipartite - AIC n. 034765281.

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale - 30 bustine bipartite - AIC n. 034765255.

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale - 40 bustine bipartite - AIC n. 034765267.

#### 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15/04/2009 (G.U. 7/5/2009).

#### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO



Finito di stampare nel mese di Dicembre 2009  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)

