



Newsletter numero 158 del 15.12.2014

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Rischio di sanguinamento associato ai farmaci antidepressivi serotoninergici selettivi e non-selettivi: un metodo caso/non-caso che ha utilizzato i dati di due database di farmacovigilanza
- Rallentamento della crescita in bambini con leucemia mieloide cronica trattati con Imatinib.
- Uso dei farmaci in gravidanza: un progetto pilota di farmacovigilanza mediante l'utilizzo di sistemi di sorveglianza sanitaria e demografica
- Esiti clinici dell'uso off-label dei farmaci in ambito ospedaliero: studio prospettico multicentrico
- L'effetto protettivo della dieta mediterranea sulla resistenza endoteliale al GLP-1 in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2: risultati preliminari di uno studio.

**Rischio di sanguinamento associato ai farmaci antidepressivi serotoninergici selettivi e non-selettivi: un metodo caso/non-caso che ha utilizzato i dati di due database di farmacovigilanza**

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

Le evidenze a sostegno dell'esistenza di un rischio di sanguinamento associato all'uso di antidepressivi selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) sono in aumento. Il meccanismo farmacologico alla base di questo effetto risiederebbe nella capacità degli SSRI di inibire la captazione e l'accumulo della serotonina nelle piastrine. Questo meccanismo potrebbe pertanto essere valido anche per altri antidepressivi che agiscono con modalità analoghe, quali i non-selective serotonin-reuptake inhibition (NSRI).

Gli autori di questo studio hanno utilizzato i dati delle segnalazioni di reazione avverse ai farmaci (ADR) ottenuti dal database BfArM/Akd tedesco e quello dell'Uppsala Monitoring Centre (VigiBase™) per calcolare e confrontare i reporting odds ratios (ROR) di SSRI e NSRI e valutare la forza dell'associazione tra gli antidepressivi e gli eventi di sanguinamento nei due gruppi.

In Germania, la Drug Commission of the German Medical Association (Akd ) e la German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), hanno disposto un database di farmacovigilanza basato su un sistema di segnalazione spontanea delle reazioni avverse a farmaco (ADR). Le fonti delle segnalazioni sono costituite da medici, aziende farmaceutiche, studi clinici, letteratura e pazienti. Ciascuna segnalazione BfArM/Akd viene comunicata in un formato standard compilato dal segnalatore e registrato nel database delle segnalazioni. Le segnalazioni di ADR vengono registrate sistematicamente in formato elettronico dal 1990. A livello internazionale è istituito il World Health Organisation (WHO) International Drug Monitoring Programme (istituito nel 1968). A maggio 2014, partecipano a questo programma i centri nazionali di farmacovigilanza di 118 paesi mentre centri di farmacovigilanza di 29 ulteriori nazioni sono membri associati. Questi centri di farmacovigilanza trasmettono le segnalazioni di ADR raccolte a livello nazionale all'Uppsala Monitoring Centre (UMC - Svezia), dove avviene l'elaborazione, la valutazione e la registrazione dei dati in una banca dati di respiro mondiale (VigiBase™). Le segnalazioni di ADR inviate all'UMC provengono da varie fonti (operatori sanitari, pazienti, aziende farmaceutiche). I dati di ADR registrati in VigiBase™ sono perciò eterogenei riguardo alle loro origini ed alla valutazione della causalità dell'ADR. Entrambi i database sono stati consultati a Maggio 2014. I dati clinici sono stati raccolti utilizzando la Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities (MeDRA) Query (SMQ) e in particolare il termine SMQ "emorragie". I dati ottenuti dal database BfArM/Akd coprivano l'intervallo 1990-2014 mentre i dati di VigiBase™ il periodo 1968-2014. Le informazioni sono state ricavate per le seguenti sostanze: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina (gruppo SSRI: sono stati selezionati solo i farmaci approvati in Germania) e amitriptilina, bupropione, clomipramina, doxepina, duloxetina, iperico, imipramina, maprotilina, mirtazapina, nortriptilina, trazodone, venlafaxina (gruppo NSRI). Come controlli positivi sono stati estratti i dati di diclofenac e acido acetilsalicilico (ASS). I numeri assoluti di tutte le segnalazioni di ADR (nessuna restrizione SMQ) e ADR associate alla SMQ "emorragie" sono stati ricavati per ciascun farmaco antidepressivo selezionato e in totale per tutti i farmaci. Sono state incluse tutte le segnalazioni a prescindere dalla valutazione della causalità. La strategia applicata per l'estrazione dei dati non ha consentito di ottenere informazioni sulle singole segnalazioni di ADR (es. età, genere, farmaci concomitanti), pertanto non sono disponibili dati caso-specifici sulle singole segnalazioni.

Dai risultati dell'analisi è stato osservato che mentre le sostanze utilizzate come controlli positivi erano statisticamente associate ad emorragie in entrambi i database (ASS: BfArM/Akd , ROR 13,71 [95% CI 12,82 – 14,66]/WHO, ROR 12,96 [95% CI 12,75-13,16]; diclofenac: BfArM/Akd , ROR 2,80 [95% CI 2,59-3,03]/WHO, ROR 2,11 [95% CI 2,05-2,16], nessuno dei farmaci appartenenti al gruppo SSRI (ROR<1) è stato associato a segnalazione di emorragia. Nel gruppo NSRI, solamente l'iperico è stato significativamente associato alla rilevazione di eventi emorragici (WHO, ROR 1,31 [95% CI 1,06-1,63]).

Il dato emerso dall'analisi del segnale ottenuta dai due database di farmacovigilanza cioè la mancanza di associazione tra il trattamento con SSRI e le segnalazioni di emorragia è

abbastanza sorprendente. L'assenza di una associazione significativa potrebbe essere correlata alla 'sottosegnalazione', fenomeno che potrebbe essere determinato dalla scarsa consapevolezza di una possibile associazione tra il trattamento farmacologico e l'insorgenza dell'ADR o alla scarsa attitudine alla segnalazione volontaria di ADR. Considerando che il rischio di sanguinamento è leggermente aumentato con gli SSRI, i metodi di farmacovigilanza (es. l'analisi del segnale usando database di farmacovigilanza) possono risultare poco sensibili a rilevare ADR relativamente rare per questi farmaci, come le emorragie. Il rischio di sanguinamento da SSRI sembra essere significativamente più alto quando è presente un FANS come trattamento concomitante, soprattutto riguardo alle emorragie gastrointestinali superiori. Un altro aspetto che può aver influenzato i risultati ottenuti consiste nella possibilità di differenze tra i vari paesi relative al comportamento prescrittivo dei medici. L'associazione significativa osservata per l'iperico potrebbe dipendere dalla maggiore capacità dei componenti di questa pianta di interagire con altri farmaci rispetto agli altri antidepressivi considerati nell'analisi.

I risultati dell'analisi di disproporzionalità delle ADR di due database di farmacovigilanza non indicano alcuna associazione statistica con la segnalazione di emorragie, sia per il gruppo SSRI che per gli NSRI valutati, con l'eccezione dell'iperico.

Parole chiave: SSRI, NSRI, emorragie, studio caso/non-caso

Conflitto di interessi: Christoph Hiemke ha ricevuto compensi per oratore o consulente dalle seguenti aziende farmaceutiche: Pfizer, Lilly e Servier; l'autore è direttore manageriale della psiac GmbH che fornisce un programma di psicofarmacoterapia basato sulle interazioni tra farmaci. Bernhard J. Connemann ha ricevuto fondi di ricerca da Novartis, Janssen-Cilag, Sanofi-Synthelabo, e Altana Pharma, e fondi per viaggi da Pfizer e AstraZeneca. Gli altri autori hanno dichiarato di non avere conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici

Gahr M et al. Risk of Bleeding Related to Selective and Non-selective Serotonergic Antidepressants: A Case/Non-case Approach Using Data from Two Pharmacovigilance Databases. *Pharmacopsychiatry*. 2014 Nov 13. [Epub ahead of print].

### Rallentamento della crescita in bambini con leucemia mieloide cronica trattati con Imatinib

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

La leucemia mieloide cronica (CML) è una patologia mieloproliferativa caratterizzata dalla attivazione costitutiva dell'oncoproteina ad attività tirosin chinasi BCR-ABL. La CML è una patologia rara nei bambini. La terapia a lungo termine con Imatinib, un inibitore delle tirosin chinasasi, si è dimostrata efficace nei pazienti adulti con CML, ed è stata anche dimostrata una sua efficacia nel trattamento di bambini con diagnosi di CML. L'Imatinib inibisce l'attività tirosin chinasi di BCR-ABL così come del platelet-derived growth factor receptor (PDGF-R), del macrophage colony-stimulating factor receptor (c-fms) e dello stem cell factor receptor (c-Kit) coinvolto nel metabolismo osseo. Infatti è stato descritto un alterato metabolismo osseo e minerale negli adulti e nei bambini in terapia con Imatinib che ha indotto preoccupazione riguardo gli effetti sulla crescita di bambini e adolescenti, di una prolungata somministrazione di tale farmaco.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la crescita staturale in una larga coorte di bambini con leucemia mieloide cronica (CML) trattati con Imatinib.

Lo studio retrospettivo basato sul registro nazionale Francese dei tumori ematologici infantili, è stato condotto in Francia su 81 pazienti con età inferiore ai 18 anni che ricevevano Imatinib in prima-linea per il trattamento di CML (nuova diagnosi in fase cronica) tra il Luglio 2001 e Agosto 2012 incluso 44 pazienti arruolati tra Marzo 2004 e Dicembre 2008 nello studio prospettico Glivec Fase IV Francese. Per tutti i pazienti la dose iniziale di Imatinib era di 260

mg/m<sup>2</sup> che è equivalente, in termini di esposizione al farmaco, alla dose standard di 400 mg negli adulti. L'analisi si è focalizzata sul follow-up a lungo termine della crescita di questa coorte di pazienti. L'altezza era registrata all'inizio del trattamento e dopo ogni tre mesi fino alla valutazione più recente o all'interruzione della terapia. Anche il peso corporeo era registrato negli stessi periodi per consentire la valutazione del indice di massa corporea (BMI). L'altezza era espressa come standard deviation score (SDS). L'analisi retrospettiva era condotta su un totale di 81 tra bambini e adolescenti (50 ragazzi e 31 ragazze) con CML in fase cronica in trattamento con Imatinib. L'età media all'inizio del trattamento era di 11.5 anni (range 10 mesi–17.5 anni). Il BMI era di 17.4 (range 10.5–33). Il follow-up medio dall'inizio del trattamento è stato di 40 mesi (range: 1–110) e la durata media del trattamento è stata di 30 mesi (range: 1–110). E' stata osservata una graduale diminuzione nel tempo dell'altezza SDS. Tra questi pazienti, 67 erano suscettibili di analisi statistica per campioni accoppiati all'inizio del trattamento con Imatinib e 12 mesi più tardi. L'altezza SDS in questo gruppo di pazienti era significativamente minore ( $p < 0.0001$ ) 12 mesi dopo l'inizio del trattamento con una mediana di variazione pari a  $-0.32$  SDS (range: da  $-1.59$  a  $+0.23$ ). Un rallentamento nella crescita era osservato nel 93% dei bambini con una mediana SDS pari a  $-0.37$  (range: da  $-1.58$  a  $-0.01$ ). Analisi simili era eseguite nei 43 bambini con dati disponibili all'inizio del trattamento, 12 e 24 mesi più tardi. L'altezza SDS risultava significativamente più bassa 12 e 24 mesi dopo l'inizio del trattamento con Imatinib ( $p < 0.0001$ ) paragonata all'altezza SDS all'inizio del trattamento, indicando una diminuzione significativa nella crescita durante i primi due anni di trattamento con Imatinib. I 67 pazienti valutabili all'inizio e 12 mesi dopo l'inizio del trattamento con Imatinib erano poi classificati per sesso e età puberale. Il rallentamento della crescita osservato era generale, a prescindere sia dal sesso che dall'età puberale. Infatti una significativa diminuzione della crescita SDS era osservata in ciascun gruppo 12 mesi dopo l'inizio del trattamento con Imatinib.

L'altezza SDS era significativamente più bassa ( $p < 0.0001$ ) 12 mesi dopo l'inizio del trattamento con Imatinib nei ragazzi e nelle ragazze, e nel gruppo in età pre-puberale così come nel gruppo in età post-puberale rispettivamente. Dati simili erano ottenuti anche nei sottogruppi di ragazzi e ragazze che iniziavano il trattamento con Imatinibad un'età pre- o post-puberale.

#### Conclusione

La velocità di crescita risultava alterata durante il primo anno di trattamento con Imatinib nei ragazzi e nelle ragazze sia in età pre-che post-puberale e negli adolescenti.

Parole chiave: Leucemia mieloide cronica, imatinib, rallentamento nella crescita, bambini, adolescenti.

Riferimento bibliografico: Frederic Millot, Joelle Guilhot, Andre' Baruchel, Arnaud Petit, Thierry Leblanc, Yves Bertrand, Françoise Mazingue, Patrick Lutz, Cecile Verite, Christian Berthou, Claire Galambrun, Nicolas Sirvent, Karima Yacouben, Pascal Chastagner, Virginie Gandemer, Yves Reguerre, Gerard Couillault, Tackwa Khalifeh, Fanny Rialland Growth deceleration in children treated with Imatinib for chronic myeloid leukaemia. European Journal of Cancer (2014) 50, 3206–3211.

#### Uso dei farmaci in gravidanza: un progetto pilota di farmacovigilanza mediante l'utilizzo di sistemi di sorveglianza sanitaria e demografica

A cura del Prof. Domenico Motola

L'accesso a farmaci come gli antiretrovirali, gli antibiotici e gli antimalarici nella gran parte dei paesi africani, compresi la Tanzania, è aumentato negli ultimi anni. La sicurezza di questi farmaci in gravidanza non è conosciuta dato il mancato coinvolgimento di questo gruppo di individui nella sperimentazione clinica e perciò la maggior parte dei farmaci giunge in commercio priva di informazioni di sicurezza in gravidanza. Sebbene gli studi sugli animali cerchino di fornire informazioni su questo aspetto, i risultati ottenuti negli animali non consentono di estrapolare le informazioni agli esseri umani e quindi le informazioni sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza vengono raccolte dalla pratica clinica quotidiana. Esistono pochi studi riguardanti la prevalenza d'uso dei farmaci e gli esiti sulla gravidanza nei paesi sub-

sahariani. I sistemi di sorveglianza demografica e sanitaria (SSDS) rappresentano un mezzo ideale per istituire dei sistemi di farmacovigilanza in gravidanza, infatti i soggetti arruolati negli SSDS sono seguiti costantemente dal punto di vista sanitario.

L'obiettivo di questo studio è quello di dimostrare che l'utilizzo dei SSDS è efficace al fine del monitoraggio della sicurezza dei farmaci in gravidanza.

#### Disegno dello studio

Lo studio è stato eseguito mediante l'utilizzo della piattaforma SSDS di Rufiji in Tanzania. Il sistema riguarda 97.000 cittadini le cui caratteristiche demografiche e sanitarie sono registrate nel sistema. I servizi sanitari che afferiscono all'SSDS contengono anche dati riguardanti la riproduttività e gli spetti sanitari dei bambini. La prevalenza di donne che partorisce nei servizi sanitari nell'area dello studio è del 74% con un tasso di fertilità di 4,8 e il tasso di mortalità materna è di 70 ogni 100.000 nati vivi. La prevalenza della malaria è del 14% e il Plasmodium falciparum è l'agente eziologico predominante. La malaria è la prima causa di morte nell'area in tutte le fasce d'età. Seguono l'HIV, la tubercolosi e la polmonite. Lo studio è stato di tipo osservazionale prospettico eseguito tra l'aprile 2012 e il marzo 2013. Le donne incinte con età gestazionale al di sotto delle 20 settimane residenti nell'area sono state arruolate nello studio e seguite fino al parto. Tutte le donne arruolate sono state visitate una volta al mese. È stato utilizzato un questionario strutturato per le informazioni socio-demografiche, ostetriche e per l'anamnesi clinica. In aggiunta è stata eseguita visita medica, test ematico per l'HIV e per la sifilide. Le partecipanti sono state quindi intervistate circa l'assunzione di qualsiasi farmaco prima dell'arruolamento ma anche durante tutto il periodo della gravidanza in corso. Ad ogni visita mensile, alle pazienti veniva chiesto se avessero usato dei farmaci. Infine, è stato registrato l'esito della gravidanza (aborto, nato morto, nato vivo), complicazioni materne durante il parto, numero di bambini nati, peso, età gestazionale, e qualsiasi anomalia congenita. In caso di parto a casa, veniva chiesto di portare il bambino in ospedale entro sette giorni dalla nascita. La valutazione delle anomalie congenite (esterne, indipendentemente dalla severità) è stata eseguita secondo una apposita checklist. I farmaci a rischio durante la gravidanza sono stati classificati secondo la scala FDA.

#### End-point

L'end-point primario dello studio era l'esito alla nascita in termini di aborto, nato morto, nato vivo, peso, nato prematuro. Per aborto si è definita la perdita del bambino prima della 28esima settimana di gestazione e nato morto è stato definito come bambino nato senza segni vitali dopo la 28esima settimana. Per basso peso alla nascita è stato considerato il limite di 2,5 kg e per prematuro un parto prima della 37esima settimana di gestazione.

#### Risultati

Mille e ottantanove donne sono state arruolate nello studio e 994 hanno completato il follow-up. Trecentoventitré donne (32,5%) erano nel primo trimestre di gravidanza con una media di 10,4 settimane di età gestazionale, mentre 671 donne (62,5%) si trovavano nella prima parte del secondo trimestre con una media di 16,9 settimane di età gestazionale. Il 29,9% delle donne arruolate ha riportato almeno un episodio di malattia durante la gravidanza: il 14,9% ha riportato malaria, il 9,2% infezioni del tratto urinario (UTI), il 3,2% infezioni sessualmente trasmesse, l'1,5% infezioni respiratorie superiori, l'1% diarrea e lo 0,1% varicella. Solo l'1,5% delle donne arruolate, ovvero 15 pazienti, ha dichiarato di non aver mai usato farmaci durante la gravidanza. Il 93,7% aveva usato supplementi di vitamine e minerali, il 93,5% antielmintici, il 95,2% almeno una dose di sulfadossina/pirimetamina per la malaria. Il 17,1% delle donne ha usato antibiotici, il 14,9% antimalarici, il 5,9% antimicotici e il 2,9% antivirali. Nessun farmaco utilizzato apparteneva alla categoria "X" dell'FDA, ovvero la categoria più pericolosa per la gravidanza. Il 90,2% delle donne ha partorito in ospedale, il 9,5% a casa e la restante per strada. Tre donne sono decedute 24 ore dopo il parto, due per emorragia e una per eclampsia. Si sono verificati il 2,8% di aborti (28 su 994) e 41 nati morti. Sono stati registrati 99 (10%) prematuri, 55 con basso peso alla nascita (5%), 12 (1,2%) casi di anomalie congenite tra cui 8 casi di polidattilia e i rimanenti 4 con piede toro, spina bifida, difetto genitale e difetto cardiaco. In due casi di polidattilia, le madri erano state esposte ad

antiretrovirali e farmaci contro la tosse e nel caso della spina bifida si è verificata esposizione a fenobarbital nel terzo trimestre.

#### Discussione

I risultati di questo studio hanno evidenziato una elevata tendenza all'uso dei farmaci durante la gravidanza in questa area della Tanzania, che è più del doppio rispetto ad uno studio eseguito in Mozambico. La prevalenza osservata in questo studio dell'1,2% di anomalie congenite è inferiore in confronto a quello stimato dall'OMS del 3% a livello globale. Il dato osservato in questo studio potrebbe essere sottostimato perché limitato ai casi di anomalie esterne e perché eseguito solo una volta alla nascita. Questo studio ha dimostrato che esiste un metodo di farmacovigilanza in gravidanza fattibile e gestibile, seppure in un ambiente con risorse limitate. Questo sistema può anche essere utile per ridurre l'incertezza circa la sicurezza in gravidanza dei farmaci contro le malattie tropicali. Inoltre, potrebbe fornire aiuto circa quei farmaci che non sono raccomandati in gravidanza ma che sono spesso inevitabili per salvare la madre o il nascituro.

#### Conclusioni

Quasi tutte le donne sono esposte a farmaci durante la gravidanza, sia perché i farmaci sono raccomandati sia perché le pazienti sono malate e necessitano di trattamento farmacologico. L'esposizione a ferro e ad acido folico ha effetti protettivi. La piattaforma SSDS ha dimostrato di essere utile ai fini della attuazione di un affidabile sistema di farmacovigilanza in gravidanza. L'aumento di informazioni sulla sicurezza dei farmaci è essenziale per migliorare la valutazione del rapporto beneficio/rischio dei farmaci in gravidanza, a maggior ragione per i nuovi farmaci.

#### Parole chiave

Farmaci, gravidanza, farmacovigilanza.

#### Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

#### Riferimento bibliografico

Dominic Moshia, Festo Mazuguni, Sigilbert Mrema, Salim Abdulla, Blaise Genton. Medication exposure during pregnancy: a pilot pharmacovigilance system using health and demographic surveillance platform. BMC pregnancy and Childbirth 2014;14:322.

#### Esiti clinici dell'uso off-label dei farmaci in ambito ospedaliero: studio prospettico multicentrico

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'uso off-label di un farmaco descrive l'utilizzo dello stesso al di fuori di quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) o per indicazione, o per via di somministrazione, oppure per età o popolazione. Dal 2009 è stata introdotta in Spagna una nuova legislazione che disciplina la possibilità di utilizzo dei farmaci in speciali condizioni: uso dei farmaci in condizioni non approvate, l'uso compassionevole di farmaci sperimentali e l'utilizzo di medicinali non disponibili sul mercato spagnolo. Ad oggi, per procedere all'utilizzo off-label di un farmaco sono necessari un certificato da parte del medico che giustifichi tale pratica e il consenso informato del paziente. Tuttavia, l'uso speciale dei farmaci, soprattutto in ambiente ospedaliero pesa molto sulla spesa farmaceutica e si associa ad un aumentato rischio di insorgenza di eventi avversi; pertanto, il servizio sanitario Catalano ha messo in atto una procedura interna secondo cui la commissione terapeutica ospedaliera di ogni ospedale deve valutare ogni caso di richiesta di uso speciale dei farmaci e, se del caso, darne l'autorizzazione a procedere. Ad oggi, pochi studi hanno valutato gli esiti clinici dell'uso off-label dei farmaci in termini di efficacia e sicurezza, così come dal punto di vista farmaco economico.

In tale scenario, al fine di valutare gli esiti clinici ed economici, nonché l'evidenza clinica

dell'uso off-label dei farmaci in ambito ospedaliero, è stato condotto uno studio prospettico multicentrico.

Tale studio ha coinvolto 5 ospedali catalani per un periodo di un anno (19/05//2011-19/05/2012). Sono state identificate tutte le richieste di uso speciale dei farmaci pervenute presso le farmacie ospedaliere dei centri partecipanti da cui sono state selezionate solo quelle evase di uso off-label. Per ogni richiesta di uso off-label è stata attentamente rivista la cartella clinica del relativo paziente ponendo particolare attenzione alle caratteristiche demografiche, morbidity, anamnesi farmacologica pregressa ed attuale, il farmaco ed il relativo dosaggio richiesto unitamente alle motivazioni cliniche per l'uso al di fuori delle indicazioni registrate dello stesso e gli esiti clinici (reale efficacia e tollerabilità). I pazienti sono stati seguiti per 6 mesi dall'inizio del trattamento richiesto e gli esiti clinici sono stati valutati sia mediante la revisione della cartella clinica sia mediante intervista al medico curante. I farmaci sono stati classificati secondo il sistema ATC\* e le indicazioni terapeutiche per l'uso off-label in base alla nona edizione della classificazione Internazionale delle malattie (ICD-9). I motivi per la richiesta di uso off-label sono stati categorizzati in a) mancata risposta terapeutica in seguito al trattamento precedente, b) intolleranza o controindicazioni verso alternative terapeutiche o c) altre ragioni come la mancanza di farmaci approvati per quella determinata indicazione/condizione clinica. E' stata altresì effettuata una ricerca sia in Pubmed che in clinicaltrials.gov delle evidenze scientifiche pubblicate relative all'uso di tutti i farmaci richiesti per l'uso off-label per ogni indicazione. Il livello delle evidenze scientifiche disponibili sono state poi classificate in alto (dalla categoria 1a a 2c - soprattutto trials clinici e studi di coorte) e basso (dalla categoria 3- alla 5 - studi caso-controllo, case series, casi clinici ed editoriali) in base ai criteri del centro Evidence-Based Medicine di Oxford. La risposta terapeutica all'uso dei farmaci off-label è stata classificata come completa (RC), parziale (RP), stabile (S) e mancata risposta (NR) considerando i diversi parametri di efficacia relativi ad ogni patologia da trattare. Gli eventi avversi sono stati valutati da farmacologi clinici o da farmacisti opportunamente addestrati all'uso degli algoritmi utilizzati dal sistema di farmacovigilanza spagnolo. Il reale costo dei farmaci versato da ogni centro partecipante è stato considerato nell'analisi farmaco economica. Il costo totale per paziente è stato calcolato in base alla durata del trattamento fino ad un massimo di 6 mesi. L'analisi statistica delle variabili categoriche e continue è stata effettuata attraverso le medie di distribuzione delle frequenze, proporzioni, deviazione standard (DS), mediana e range interquartile (IQR). Le differenze statistiche sono state valutate con il test T e la significatività statistica è stata fissata a 0,05. Lo studio ha incluso un totale di 226 richieste di uso off-label; l'età media dei pazienti è stata di 46 anni (33-62 anni) e il 59% della popolazione è risultata di sesso femminile. In media i pazienti coinvolti avevano ricevuto 3 trattamenti farmacologici precedenti per la patologia di cui erano affetti e in 163 casi (72,1%) la mancata risposta rappresentava il motivo della richiesta dell'uso off-label. Nel 90,3% dei casi la richiesta d'uso off-label era per indicazione non approvata, in particolare in ambito gastroenterologico, medicina interna e neurologico. 220 pazienti (97,3%) sono stati trattati solo con un farmaco off-label, 6 (2,7%) con una combinazione di 2. La classe di farmaci più frequente è stata quella degli anticorpi monoclonali (in 56 pazienti; 24,1%) ed altri rilassanti muscolari (25; 10,8%). I principi attivi più frequentemente richiesti per l'uso off-label sono stati rituximab (49; 21,1%), tossina botulinica (25; 10,7%) e omalizumab (14; 6,0%). Il rituximab è stato utilizzato in 22 diverse indicazioni, 5 sia per la tossina botulinica che per l'omalizumab. Le condizioni cliniche più frequenti sono state patologie del sistema nervoso (31 pazienti; 13,7%), neoplasie (30; 13,3%), malattie dell'apparato digestivo (29; 12,8%) e patologie della cute (27; 12%). La tossina botulinica è stata utilizzata per 13 pazienti (5,6%) con ragadi anali e per 8 (3,6%) con acalasia. Il rituximab è stato utilizzato per 7 pazienti (3%) con rigetto dopo trapianto d'organo e per 6 (2,6%) con pemfigo volgare. L'omalizumab, infine, è stato utilizzato in 7 (3%) pazienti affetti da orticaria cronica. In 117 casi (51,8%) il livello dell'evidenza clinica per l'uso dei farmaci nelle condizioni richieste è risultato basso e in 109 (48,2%) alto, tuttavia, non è stata osservata una differenza statisticamente significativa in termini di risposta tra le due categorie. In 164 pazienti (72,6%) è stata osservata la risposta clinica (82 [36,3%] con una risposta parziale, 71 [31,4%] con una risposta completa e 11 [4,9%] con una condizione clinica stabile); in 59 pazienti (26,1%) è stata documentata una mancata risposta terapeutica e per 3 (1,3%) l'esito non è stato documentato. In media i pazienti erano in trattamento con altri 2 farmaci, soprattutto prednisone (77 pazienti),

metilprednisolone (19), immunoglobuline (13), micofenolato mofetile (12), tacrolimus (11) e azatioprina (11). 58 (25,7%) pazienti hanno manifestato in totale 105 eventi avversi; i più frequenti sono stati casi di infezione (11 pazienti; 5,3%), senso di fatica (11; 4,9%), diarrea (9; 4%), rash e manifestazioni cutanee (9; 4%), leucopenia, neutropenia e/o linfopenia (8; 3,5%), nausea e vomito (5; 2,2%) e trombocitopenia (5; 2,2%). Il rituximab, l'erlotinib e la bendamustina sono risultati i principi attivi più frequentemente associati all'insorgenza degli eventi avversi riportati. In 11 pazienti (4,9%) l'evento avverso è risultato grave e in 10 lo stesso ha determinato la sospensione del trattamento. Solo in un paziente l'evento avverso è risultato fatale (varicella pneumonia con rituximab in aggiunta ad altri immunosoppressori in un paziente con miastenia grave). Il costo totale dei farmaci off-label è stato pari a € 997.494,71 e quello relativo al singolo paziente di € 2.943,07. Il costo dei farmaci utilizzati off-label e a cui è seguita la risposta terapeutica è stato di € 705.157,35, mentre per i casi di mancata risposta pari a € 281.626,71. Il costo mediano per paziente con mancata risposta è risultato più elevato (€ 4.262,8 vs € 2.669,01). Il costo totale dei farmaci off-label con elevato livello di evidenza è risultato più basso rispetto a quello con basso livello di evidenza (€ 485.235,89 vs € 512.258,82). Il costo mediano per paziente trattato con farmaci off-label a basso livello di evidenza è risultato più alto (€3.085,38 vs € 2.693,50).

Gli autori concludono affermando che dai risultati dello studio è emersa un'elevata variabilità dei farmaci utilizzati off-label e delle relative indicazioni. Inoltre, nonostante il livello di evidenza spesso sia basso, tuttavia, in un'elevata proporzione di pazienti trattati con farmaci utilizzati in maniera off-label, e precedentemente trattati con alternative terapeutiche senza successo, si è osservata una risposta terapeutica. Tuttavia, come già descritto in letteratura, l'uso off-label, anche in questo studio, è risultato associato all'insorgenza di eventi avversi, talora gravi, e all'elevata spesa farmaceutica. Anche se sono necessari clinical trials disegnati ad hoc, questi, tuttavia, sono difficili da condurre e da finanziare soprattutto per lo studio di malattie rare. Per tale motivo, le evidenze messe in luce da studi osservazionali condotti in setting di reale pratica clinica e metodologicamente corretti potrebbero essere presi in considerazione al fine di colmare tali gap.

Lo studio presenta diversi punti deboli: la natura osservazionale e, dunque, la mancanza di un gruppo di controllo, la bassa dimensione campionaria per malattia e per farmaco, il breve periodo di follow-up, la fonte dei dati sicuramente non trasferibile ad altre realtà ospedaliere. Tra i punti di forza, tuttavia, va sottolineato l'obiettivo dello studio, ovvero la valutazione degli esiti clinici ed economici associati all'uso off-label dei farmaci.

Parole chiave: uso off-label, terapia farmacologica, efficienza, rituximab, omalizumab, tossina botulinica, Commissione per la valutazione dei farmaci e delle terapie.

Note: \*ATC: Classificazione Anatomica, Terapeutica e Chimica dei farmaci

Riferimento bibliografico: Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, Ferrer A, Gratacós L, Pérez A, Olmo M, Marron SM, Valderrama A, Bonafont X. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Nov; 70(11): 1385-93.

**L'effetto protettivo della dieta mediterranea sulla resistenza endoteliale al GLP-1 in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2: risultati preliminari di uno studio**  
A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Gli eventi avversi cardiovascolari rientrano tra le principali complicanze del diabete mellito di tipo 2 e sono spesso causa di morte. In particolare, un aumento della glicemia può indurre stress ossidativo, che determina disfunzione endoteliale e infiammazione, tutti fenomeni responsabili, nel paziente diabetico, dell'insorgenza di tali eventi avversi. Dallo studio PREDIMED si evince come la dieta mediterranea, ricca di acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi e polifenoli, sia in grado di prevenire gli eventi avversi cardiovascolari sia nella popolazione diabetica che non. Tale evidenza è fortemente supportata dal significativo aumento di sostanze



antiossidanti, derivanti principalmente dall'uso di olio di oliva. Recentemente, sono stati valutati gli effetti positivi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sul diabete, in quanto il GLP-1 e i suoi analoghi, riducendo lo stress ossidativo, sono responsabili della riduzione dell'iperglicemia e del controllo della disfunzione endoteliale. Nonostante ciò si deve considerare che nei diabetici l'iperglicemia instaura un fenomeno di resistenza endoteliale all'azione protettiva del GLP-1. A tal proposito, lo studio si è posto come obiettivo di valutare se la dieta mediterranea possa controbilanciare gli effetti negativi indotti dall'iperglicemia acuta e migliorare, al tempo stesso, gli effetti del GLP-1.

Lo studio di seguito presentato è stato condotto al fine di evidenziare gli effetti protettivi della dieta mediterranea sulla resistenza endoteliale al GLP-1 in pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Lo studio ha arruolato 24 pazienti affetti da diabete di tipo 2. Al primo incontro con il nutrizionista tutti i pazienti hanno accettato di compilare un diario e rispondere ad un questionario riguardo età, condizione socio-economica, storia familiare e medica, abitudini alimentari, attività fisica ed eventuale consumo di alcool o tabacco. Tutti pazienti arruolati erano già in trattamento con metformina, che hanno continuato anche nel corso dello studio. Nessun paziente presentava retinopatia, nefropatia e neuropatia. In particolare, dieci pazienti erano ipertesi e in trattamento con un ACE inibitore e nessuno degli arruolati assumeva statine o agenti antiossidanti. Tutti i partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi, ognuno composto da dodici pazienti, che hanno ricevuto per dodici settimane una dieta mediterranea ricca in acidi grassi monoinsaturi (circa 1L di olio di oliva extravergine a settimana) o una dieta a basso contenuto lipidico. La dieta mediterranea da seguire consisteva in: abbondante uso di olio di oliva sia per cucinare gli alimenti che a crudo, assunzione di verdure almeno due volte al giorno, di frutta due o tre volte al giorno, di legumi e pesce 3 volte a settimana, assunzione di carne bianca in quantità superiore rispetto alla rossa e due volte a settimana pasta o riso con sugo, cipolla o aglio e olio di oliva. Da tale dieta è stato eliminato o talvolta limitato il consumo di creme, burro, margarina, frittture, bevande zuccherate e frizzanti, dolci e prodotti industriali. Durante il periodo di dieta i partecipanti sono stati seguiti telefonicamente una volta a settimana. All'inizio e al termine dello studio, sono stati misurati, per ciascun paziente arruolato, i seguenti parametri: glicemia, insulina, funzionalità endoteliale (flow mediated dilatation, FMD), nitrotirosina plasmatica, 8-iso-prostaglandina F2 alpha (8-iso-PGF<sub>2</sub>), GLP-1, interleuchina 6 (IL-6), fattore di adesione intracellulare (ICAM-1), potenziale antiossidante del ferro riducente (ferric reducing antioxidant potential-FRAP)\*, parametri antiossidanti che trattengono i radicali totali (total radical-trapping antioxidant parameter-TRAP)\*\*. Prima e alla fine di ogni pasto ogni paziente è stato sottoposto, secondo randomizzazione e in giorni differenti, a due clamp iperglicemici con o senza GLP-1. Tutti i pazienti sono stati ricoverati la sera prima, hanno ricevuto un pasto serale controllato e sono stati sottoposti durante la notte ad un'infusione lenta di insulina, al fine di mantenere i livelli di glucosio nel plasma nel range di 4,4 e 7,2 mmol/L, fino a due ore prima dell'inizio di ciascuna analisi. Lo studio è iniziato dopo 30 minuti dalla somministrazione ev di soluzione salina (NaCl 0,9%) con lo scopo di preservare lo stato clinico del paziente. Durante ogni clamp, la misurazione dei parametri sopracitati è avvenuta al basale, alla prima e alla seconda ora. I dati sono stati espressi come media  $\pm$  SE. È stato applicato il test di Kolmogorov-Smirnov che non ha evidenziato differenze significative dalla normalità nella distribuzione dei valori di varianza. I valori al basale tra i due gruppi in studio sono stati confrontati mediante l'applicazione del test del t-Student. I cambiamenti nelle variabili durante i test sono stati calcolati mediante il test ANOVA a due vie con misurazioni ripetute. Sono state previste, inoltre, analisi post hoc con correzione di Bonferroni. La significatività statistica è stata definita come  $p < 0,05$ . Tutte le analisi sono state condotte usando SPSS (versione 9).

Con la dieta mediterranea è stato riscontrato un significativo incremento dei livelli di FRAP, TRAP e FMD, mentre si è avuta una riduzione significativa dei livelli di nitrotirosina, di 8-iso-PGF<sub>2</sub>, di ICAM-1 e dell'IL-6. Al basale, in entrambe i gruppi, durante i test senza GLP-1, la concentrazione di tale ormone è rimasta invariata, mentre la sua concentrazione è risultata costantemente elevata quando esso stesso è stato infuso. Durante il clamp iperglicemico, la concentrazione di insulina è aumentata in entrambi i gruppi e questo aumento è stato significativamente più elevato durante i test con GLP-1. Durante entrambi i clamps, con o

senza GLP-1, alla 1<sup>a</sup> e alla 2<sup>a</sup> ora, è stato osservato un aumento dei livelli di nitrotirosina, 8-iso-PGF<sub>2</sub>, ICAM-1 e IL-6 e una riduzione della FMD. Tuttavia, la riduzione e l'aumento di tali valori sono stati significativamente maggiori per il clamp senza GLP-1 vs il clamp con GLP-1. Nei pazienti sottoposti alla dieta mediterranea, similmente al basale, alla 1<sup>a</sup> e alla 2<sup>a</sup> ora, i valori di nitrotirosina, 8-iso-PGF<sub>2</sub>, ICAM-1 e IL-6 sono significativamente aumentati, mentre i valori di FMD si sono ridotti nel clamp senza GLP-1 rispetto al clamp con GLP-1. Inoltre, considerando gli stessi valori glicemici, dopo un mese di dieta mediterranea, è stata ottenuta una minore induzione dello stress ossidativo e della disfunzione endoteliale. I valori basali prima e dopo la dieta mediterranea sono risultati significativamente differenti, la variazione tra il valore basale e il valore alla 1<sup>a</sup> h e alla 2<sup>a</sup> h durante ciascun clamp, con e senza GLP-1, è stata comparata a quella del clamp precedente. In particolare, dopo la dieta mediterranea, l'iperglicemia ha manifestato minore capacità di indurre peggioramento dello stress ossidativo, della funzionalità endoteliale e dell'infiammazione rispetto al clamp precedente. Allo stesso modo, dopo la dieta mediterranea, l'infusione di GLP-1 ha indotto una maggiore riduzione dello stress ossidativo, dell'infiammazione e protezione della funzionalità endoteliale da iperglicemia acuta. Inoltre, l'infusione di GLP-1 è accompagnata da un aumento significativo della secrezione di insulina sia alla prima che alla seconda ora. Non sono state riscontrate differenze tra i risultati dei clamps sia al basale sia dopo una dieta controllata. Non è stata riscontrata differenza nella vasodilatazione endotelio indipendente.

In conclusione, lo studio suggerisce che la dieta mediterranea previene gli effetti dell'iperglicemia acuta sulla funzione endoteliale, sull'infiammazione e sullo stress ossidativo; inoltre, migliora l'azione del GLP-1, prevenendo in particolare le complicanze cardiovascolari.

Lo studio in questione dimostra come la dieta mediterranea e, quindi, l'uso di olio di oliva, possa migliorare la disfunzione endoteliale, i processi infiammatori e lo stress ossidativo nel diabete di tipo 2. Mentre diversi studi hanno sottolineato gli effetti della dieta mediterranea in caso di sindrome metabolica o ipercolesterolemia, solo in uno studio sono stati considerati tali effetti positivi sulla disfunzione endoteliale nel diabete. Allo stesso modo, solo uno studio, che ha arruolato pazienti con diabete di tipo 2, ha descritto gli effetti benefici della dieta mediterranea sul processo infiammatorio. Tuttavia, l'iperglicemia acuta, inducendo stress ossidativo, determina danni, come la disfunzione endoteliale e l'infiammazione, con sviluppo di complicanze, in particolare modo di natura cardiovascolare.

Questo studio, mostra per la prima volta come la dieta mediterranea e, soprattutto, l'olio di oliva, siano in grado di contrastare gli effetti sfavorevoli correlati alla glicemia elevata. Tale dieta aumenta, infatti, sia il FRAP che il TRAP e potenzia l'efficacia del GLP-1. E' noto che l'azione di GLP-1 è particolarmente ridotta nei pazienti diabetici scarsamente controllati e che tale azione può essere recuperata attraverso un aumento del controllo glicemico. Sono stati descritti due meccanismi d'azione che spiegano la resistenza al GLP-1: l'attivazione di PKC, conseguente all'aumento dei livelli glicemici, che comporta una riduzione dell'espressione dei recettori del GLP-1 e l'induzione di stress ossidativo, sempre mediato dall'iperglicemia. Pertanto, l'iperglicemia è responsabile sia dell'induzione dei fenomeni di resistenza al GLP-1 che dell'induzione dello stress ossidativo. Questa ipotesi è stata confermata in vivo mediante la somministrazione di vitamina C, sostanza antiossidante che potenzia l'azione del GLP-1. Mentre l'uso cronico di vitamina C, può non essere una soluzione definitiva, la dieta mediterranea ha mostrato un incremento dell'attività del GLP-1, sia sul rilascio dell'insulina che sulla disfunzione endoteliale.

Lo studio in oggetto presenta diversi limiti: un numero ridotto di pazienti (N=24); i pazienti non presentavano complicazioni, non erano fumatori e non erano in trattamento con statine. Non si può escludere, inoltre, che i risultati di questo studio siano stati influenzati dalla variabilità genetica. L'associazione dei polimorfismi FTO-rs9939609 e MC4R-rs17782313 con il diabete di tipo 2 dipende, infatti, dalla dieta e un'elevata aderenza alla dieta mediterranea è in grado di contrastare la predisposizione genetica nei confronti di eventi cardiovascolari. Inoltre, la dieta mediterranea, soprattutto se prevede l'uso di olio di oliva, può certamente esercitare effetti benefici sulla salute, attraverso una variazione della risposta trascrizionale di determinati geni correlati al rischio cardiovascolare.

In conclusione, questo studio conferma che la dieta mediterranea migliora le resistenze endoteliali e i processi infiammatori; allo stesso modo, aumenta le difese antiossidanti e riduce

lo stress ossidativo. Inoltre, nel diabete di tipo 2, tale dieta può contrastare gli effetti negativi dell'iperglicemia acuta sulle funzioni endoteliali, infiammazione, stress ossidativo e può recuperare l'azione protettiva del GLP-1, non solo sulla secrezione dell'insulina ma anche sulla funzione endoteliale e sull'infiammazione. Pertanto, considerando che sia l'iperglicemia acuta che una riduzione dell'effetto protettivo del GLP-1, possono essere responsabili dello sviluppo di complicanze cardiovascolari, questi risultati potrebbero essere rilevanti nella pratica clinica del paziente diabetico. Studi futuri saranno volti a confermare tale ipotesi.

Riferimento bibliografico: Antonio Ceriello et al. The protective effect of the Mediterranean diet on endothelial resistance to GLP-1 in type 2 diabetes: a preliminary report. Cardiovascular Diabetology. Published on 2014.

Parole chiave: diabete mellito di tipo 2, resistenza endoteliale al GLP-1, dieta mediterranea, clamp iperglicemico.

Note:

\* Il test FRAP è un semplice test automatizzato che misura la capacità del plasma di ridurre il ferro e ne permette di valutare, quindi, il potere antiossidante.

\*\* Il test TRAP è una misura quantitativa del contenuto antiossidante secondario totale di un fluido biologico.

---

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia  
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008  
ISSN 2282-474X

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Prof.ssa Angela Ianaro (Università di Napoli "Federico II") Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)

---

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)



### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

### DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi responsabilità ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

### RI CEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.