



**Newsletter numero 187 del 15.04.2016**

---

**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

- Efficacia dell'associazione di più antivirali ad azione diretta (DAA) nei pazienti con infezione da HCV genotipo 1 e insufficienza renale grave o terminale
- Efficacia e sicurezza dei FANS per uso topico nel trattamento dell'osteoartrite: evidenze basate sulla vita reale e su sondaggi
- Esiti cardiovascolari e renali dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina nel trattamento di pazienti adulti con diabete mellito: una rassegna sistematica e meta-analisi.
- La chemioterapia del carcinoma della prostata resistente alla castrazione in anziani fragili: una esperienza del "mondo reale"
- Studio randomizzato in doppio cieco e doppio placebo sull'efficacia e sicurezza di budesonide-formoterolo Spiromax® vs budesonide-formoterolo Turbuhaler® in pazienti adulti ed adolescenti con asma persistente.
- La dieta Mediterranea riduce il rischio di cancro? - Una review riassume lo stato dell'arte

**Efficacia dell'associazione di più antivirali ad azione diretta (DAA) nei pazienti con infezione da HCV genotipo 1 e insufficienza renale grave o terminale**

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

L'infezione da virus dell'epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV) è un problema di salute mondiale e si stima che interessi il 2,8% della popolazione. Nei pazienti con patologia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD), il rischio di un esito negativo è maggiore se affetti anche da HCV rispetto a quelli senza tale infezione, includendo la progressione verso lo stato cirrotico, il carcinoma epatocellulare, il decesso per cause epatiche e la progressione verso l'ultimo stadio della patologia renale (*end-stage renal disease*, ESRD). A causa della tossicità renale ed ematologica da interferone (INF) e ribavirina (RBV), la maggior parte dei pazienti affetti da HCV con ESRD sono difficilmente trattati farmacologicamente. Tuttavia, attualmente la nuova generazione di antivirali ad azione diretta (DAAs) offre un trattamento altamente efficace, ben tollerato, libero da INF e di breve durata. La percentuale di risposta virologica sostenuta (*sustained virologic response*, SVR) con le associazioni di DAAs è del 95-100% nei pazienti con il genotipo 1 dell'HCV (quello più frequente). Tuttavia, i dati nei soggetti con CKD sono ancora limitati. Ombitasvir (OBV), un inibitore della NS5A dell'HCV, che è co-formulato con paritaprevir (PTV), un inibitore della proteasi NS3/4A dell'HCV e un suo potenziatore farmacocinetico, il ritonavir (inibitore del CYP3A), viene somministrato in associazione a dasabuvir (DSV), un inibitore non nucleosidico dell'RNA polimerasi NS5B, per il trattamento del genotipo 1 dell'HCV. Questo regime ha mostrato alte percentuali di SVR a 12 settimane di trattamento. Studi di fase III con questo regime sono stati condotti in più di 2000 pazienti con HCV genotipo 1 e ESRD, con o senza cirrosi compensata, e con o senza precedente trattamento con INF/RBV. Tale regime ha raggiunto un SVR nel 95,8% dei pazienti con genotipo 1a e 99,7% con genotipo 1b. Poiché OBV, PTV, DSV e ritonavir sono tutti metabolizzati a livello epatico con minima escrezione renale, il profilo farmacocinetico di questi DAAs è stata valutato in soggetti negativi per l'HCV con insufficienza renale lieve (CrCl 60-89 mL/min), moderata (CrCl 30-59 mL/min) e grave (CrCl 15-29 mL/min). Tale regime non necessita aggiustamenti del dosaggio.

Alla luce di ciò, lo studio RUBY-I ha valutato l'efficacia e la sicurezza di OBV/PTV/ritonavir più DSV con o senza RBV in pazienti affetti da HCV genotipo 1 al 4°-5° stadio di CKD, inclusi quelli in emodialisi.

Per tale studio, sono stati arruolati pazienti adulti non cirrotici di età superiore a 18 anni al 4°-5° stadio di CKD e HCV genotipo 1, mai trattati farmacologicamente. Lo stadio 4° o 5° della CKD è stato definito come percentuale del filtrato glomerulare stimato (eGFR) rispettivamente di 15-30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> o <15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Quelli in emodialisi sono stati considerati come 5° stadio o ESRD. I criteri di esclusione prevedevano: co-infezione con epatite B, virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV), HCV non genotipo 1, emodialisi peritoneale, storia di trapianto d'organo, valori dell'albumina <2,8 g/dL, dell'emoglobina <10g/dL, della conta piastrinica <25.000x10<sup>9</sup>/L, della bilirubina totale ≥3,0 mg/dL o del rapporto internazionale normalizzato (INR) >2,3. I pazienti erano considerati non cirrotici sulla base della biopsia epatica entro 24 mesi prima o durante lo *screening* (METAVIR\* score ≤3, Ishak\*\* score ≤4). In mancanza di biopsia, i pazienti dovevano essersi sottoposti al FibroTest\*\*\* con uno score ≤0,72 e con il rapporto tra AST e piastrine (*Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index*, APRI) ≤2, o l'elastografia transitoria (es. FibroScan\*\*\*) con un valore <12,5 kPa. Lo studio consisteva in un periodo di trattamento di 12 settimane seguito da un periodo post-trattamento di 24 settimane. I pazienti con genotipo 1a hanno ricevuto in aperto il regime OBV/PTV/r (25/150/100mg 1 volta/die) + DSV (250 mg 2 volte/die) + RBV (200 mg 1 volta/die) per 12 settimane, mentre quelli con genotipo 1b lo stesso regime senza RBV. L'efficacia è stata valutata mediante il raggiungimento della SVR12, definita come la misurazione dell'HCV RNA al di sotto dei livelli di quantificazione (*lower limit of quantification*, LLOQ) (pari a 25 UI/mL). L'*endpoint* primario dello studio era la percentuale di pazienti con SVR12, quello secondario includeva la percentuale di pazienti con un avanzamento virologico durante il trattamento o una recidiva post-trattamento. Sono stati, inoltre, raccolti tutti gli eventi avversi insorti tra l'inizio della somministrazione del regime in studio fino a 30 giorni dall'ultima assunzione. Ad ogni visita, sono stati, inoltre, raccolti i campioni ematici dei pazienti

per delineare il profilo farmacocinetico dei DAAs. I pazienti trattati con RBV che presentavano una riduzione dei livelli serici di emoglobina > 2 g/dL ogni 4 settimane o avevano valori <10 g/dL, interrompevano il trattamento con RBV. Se i livelli aumentavano nuovamente, la RBV poteva, a discrezione del medico, essere reintegrata. Tutte le analisi di efficacia e sicurezza sono state condotte secondo il modello "intent to treat", in base al quale erano inclusi tutti i pazienti che ricevevano almeno una dose del regime in studio. Un'ulteriore analisi "intent to treat" modificata è stata condotta escludendo i pazienti che non raggiungevano il SVR12 per ragioni differenti dal fallimento virologico.

Nel periodo considerato (23 settembre 2014 - 18 febbraio 2015) sono stati selezionati 31 pazienti in 7 centri degli Stati Uniti. Di questi ne sono stati arruolati 20, mai trattati farmacologicamente, di cui 13 con HCV genotipo 1a, che seguivano lo schema OBV/PTV/r+DSV+RBV, e 7 con genotipo 1b, che ricevevano lo stesso trattamento senza RBV. La maggior parte dei pazienti erano di sesso maschile, di razza nera e con stadio 5° di CKD (di cui 14 in emodialisi). Al basale, i valori medi della creatinina erano di 6,2 mg/dL, di clearance della creatinina 18,1 mL/min, di eGFR 10,9 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e di emoglobina 12,2 g/dL. Al basale, inoltre, erano presenti nella maggioranza dei pazienti varianti resistenti ad alcuni inibitori della HCV NS3, NS5A e NS5B (non-nucleoside).

Nel 75% (15/20) dei pazienti i livelli plasmatici di HCV RNA erano soppressi al di sotto della LLOQ dalla 2<sup>a</sup> settimana, mentre nel 95% (19/20) dalla 4<sup>a</sup> settimana. Tutti i 20 pazienti hanno completato le 12 settimane di trattamento e per tutti, alla fine del trattamento, la risposta virologica era soppressa. La percentuale di SVR12 è stata del 90% (18/20, IC95%: 69,9-97,2). Due sono stati i pazienti che non hanno raggiunto il SVR12: uno, affetto da HCV genotipo 1a, è deceduto 14 giorni dopo aver completato la terapia per patologia cardiaca (secondo lo sperimentatore, il caso non era correlato al farmaco in studio o alla RBV); l'altro ha avuto una ricaduta 4 settimane dopo la fine del trattamento. Tale paziente di 49 anni, di razza nera e in emodialisi, aveva il genotipo 1a e fibrosi F3, un genotipo IL28B CT e un indice di massa corporea di 36,8 kg/m<sup>2</sup>. La sua aderenza al regime OBV/PTV/r era, inoltre, scarsa (91,8%) e ancora più bassa al DSV (91,2%) rispetto alla gran parte degli altri pazienti. L'assunzione di RBV è stata, peraltro, interrotta al 58° giorno per un calo dei livelli di emoglobina a 9,8 g/dL. Nessuna significativa variante per NS3 o NS5A era stata osservata al basale, sebbene fossero presenti, all'atto del fallimento virologico, le varianti D168V in NS3 e Q30R in NS5A.

L'analisi modificata indicava una percentuale di pazienti con SVR12 del 95% (18/19, IC95%: 75,4-99,1). Esaminando i pazienti con genotipo 1a, il SVR12 è stato raggiunto nell'85% dei casi (11/13) e, secondo l'analisi modificata, nel 92% (11/12). Nessun paziente con genotipo 1b è andato incontro a fallimento, per cui il SVR è stato del 100% (7/7).

Molti pazienti hanno manifestato eventi avversi, la maggior parte dei quali di gravità lieve o moderata. Nessun paziente ha, tuttavia, sospeso il regime con DAAs per l'insorgenza di essi. Gli eventi più comuni sono stati anemia (45%), fatica (35%), diarrea (25%) e nausea (25%). Nove eventi avversi gravi sono stati riportati in 4 pazienti, sebbene nessuno sia stato attribuito ai DAAs o alla RBV. Nessun paziente ha presentato segni di scompenso epatico. Un paziente è deceduto 14 giorni dopo aver completato le 12 settimane di trattamento. Tale paziente di 60 anni, in emodialisi e con storia di ipertensione, è stato ospedalizzato di urgenza, dopo 2 giorni dalla fine della terapia, per insorgenza di nausea, emesi, dolore all'addome e al fianco ed edema polmonare. E' stata, pertanto, fatta diagnosi di scompenso cardiaco congestizio (frazione di eiezione del 15%). Al 11° e 12° giorno di ospedalizzazione, il paziente presentava un minore sanguinamento gastrointestinale, era emodinamicamente instabile e decedeva per arresto cardiaco. I livelli di emoglobina del paziente erano stabili (9-11 g/dL) fino alla 6<sup>a</sup> settimana di trattamento, erano di 10 g/dL al tempo dell'ospedalizzazione, suggerendo che l'anemia indotta da RBV non ha probabilmente contribuito all'evento cardiaco. Prima del decesso, gli ultimi valori laboratoristici includevano l'INR di 1,2, albumina di 3,7 g/L e bilirubina totale di 0,7 mg/dL.

Nei pazienti trattati con RBV, la variazione media di emoglobina ( $\pm$ SD) era di  $-1,38 \pm 1,54$  g/dL, e  $-0,02 \pm 0,90$  in quelli con OBV/PTV/r+DSV da solo. L'anemia è stato l'evento avverso più comune (n=9) ed è stato riportato solo nei pazienti con genotipo 1a trattati con DAAs+RBV. Il trattamento con RBV è stato, infatti, interrotto in tutti questi pazienti, con somministrazione in 4 di eritropoietina; non è stata effettuata alcuna trasfusione ematica. Tre pazienti hanno riassunto RBV dopo miglioramento dei livelli di emoglobina. Tra i pazienti con genotipo 1b che hanno assunto il regime in studio senza RBV, 2 avevano livelli di emoglobina <10 g/dL, incluso

uno che al basale presentava già tale valore. Un solo paziente presentava valori <8 g/dL, corrispondenti ad un non corretto dosaggio di RBV durante l'ospedalizzazione per una frattura con danno spinale. Il trattamento con RBV è stato interrotto durante l'ospedalizzazione (17° giorno di terapia), ma il paziente ha ricevuto un'altra dose extra al 27° e al 28° giorno, necessitando così la somministrazione di eritropoietina. Dal 35° giorno, i livelli di emoglobina sono migliorati. Il paziente, alla fine del trattamento, ha raggiunto il SVR12.

Le concentrazioni plasmatiche medie *trough* di PTV, ritonavir, OBV e DSV nei pazienti al 4°-5° stadio di CKD erano generalmente comparabili con i valori dei pazienti con genotipo 1 senza ESRD arruolati negli studi di fase III di tali DAAs. Le  $C_{trough}$  medie per il metabolita M1 di DSV e per la RBV erano approssimativamente più basse del 15-38% e del 27-36% in confronto ai valori osservati negli studi di fase III. Dati farmacocinetici dettagliati erano disponibili per 3 pazienti: uno con stadio 4° di CKD e due con stadio 5° di ESRD (con e senza emodialisi). Per i pazienti con stadio 5° di CKD con dati cinetici raccolti durante l'emodialisi, le concentrazioni arteriose e venose di tutti i DAAs erano comparabili (variazione <17%) prima dell'inizio, 1 ora dopo l'inizio e alla fine dell'emodialisi. Sebbene tali dati siano limitati, essi suggeriscono che l'emodialisi non permette l'eliminazione di tali DAAs o ritonavir dal circolo ematico.

In conclusione, tale studio ha dimostrato che il regime OBV/PTV/r + DSV ± RBV per 12 settimane è stato efficace nella coorte preliminare di pazienti con HCV genotipo 1 e con stadio 4°-5° di CKD, inclusi quelli in emodialisi. Il trattamento è stato ben tollerato, evidenziato dall'alta aderenza e dalla possibilità di poter completare lo studio senza sospenderlo per insorgenza di eventi avversi.

Come sottolineato dagli autori, tale studio ha presentato alcuni limiti, come la ridotta dimensione del campione e l'esclusione dei pazienti con pregresso fallimento da trattamento per HCV o con cirrosi. Pazienti precedentemente trattati farmacologicamente sono stati esclusi poiché la maggior parte dei soggetti infetti e con patologia renale non sono stati probabilmente mai stati esposti alla terapia a causa dello scarso profilo di tollerabilità di pegINF/RBV. La tossicità ematologica è molto importante in questa popolazione selezionata caratterizzata da un'alta prevalenza di comorbidità cardiovascolari. Sebbene gli eventi che hanno portato al decesso di un paziente in tale coorte non siano stati correlati all'uso di RBV o DAAs, tale caso sottolinea la fragile natura di questi pazienti e la necessità di una selezione più accurata di coloro che possono di fatto beneficiare del trattamento, così come la necessità di un monitoraggio più stretto durante il trattamento.

**Parole chiave:** inibitore della NS5A, inibitore della proteasi NS3/4A, patologia renale, studio clinico.

**Riferimento bibliografico:**

Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, Bernstein DE, Cohen DE, Shulman NS, Wang D, Khatri A, Abunimeh M, Podsadecki T, Lawitz E. Efficacy of Direct-acting Antiviral Combination for Patients with HCV Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*. 2016 Mar 11. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078. [Epub ahead of print].

**Conflitto d'interesse:**

Lo studio è stato sponsorizzato da AbbVie. Vari autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti o di far parte di advisory board di diverse aziende farmaceutiche.

**Note:**

\* La scala Metavir permette di definire la progressione della fibrosi in 4 stadi: assente o scarsa fibrosi (F0, F1), fibrosi significativa (F2), fibrosi avanzata (F3) e cirrosi (F4).

\*\* La scala Ishak permette di definire la progressione della fibrosi in 6 stadi: fibrosi lieve (F1, F2), fibrosi moderata (F3), fibrosi grave (F4) e cirrosi (F5, F6).

\*\*\* Fibrotest è un esame che può essere utilizzato per pazienti con epatite virale, alcolica o metabolica per la valutazione del danno epatico. Permette di classificare i pazienti per stadio oltre a determinare l'attività necroinfiammatoria virale. Prevede la combinazione di esami del sangue quali GGT, bilirubina totale, aptoglobina, a1 e a2 macroglobulina.

\*\*\*\* FibroScan è un esame non invasivo che misura la rigidità del fegato esprimendo il risultato in kPa (i valori normali si aggirano sui 4-5 kPa non superando quasi mai i 7 kPa).

**Efficacia e sicurezza dei FANS per uso topico nel trattamento dell'osteoartrite: evidenze basate sulla vita reale e su sondaggi**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La Società Europea per gli aspetti clinici ed economici dell'osteoporosi e dell'osteoartrite (ESCEO) raccomanda l'uso topico dei FANS per l'artrosi del ginocchio in aggiunta al trattamento farmacologico con farmaci sintomatici ad azione lenta per l'osteoartrite e l'analgesia con paracetamolo e il trattamento non farmacologico, se il paziente è ancora sintomatico. I FANS per uso topico sono ampiamente raccomandati perché hanno un effetto moderato sulla riduzione del dolore, con efficacia simile a quella dei FANS orali, ma con una migliore sicurezza a causa dell'assorbimento sistemico inferiore.

Lo studio ha effettuato un'analisi dell'efficacia e sicurezza dei FANS per uso topico nel trattamento dell'osteoartrite basata su dati provenienti da studi clinici e dalla vita reale.

**1. Studi randomizzati**

L'efficacia dei FANS per uso topico è stata stabilita da diversi studi randomizzati e controllati e da metanalisi. Nel 2011 una review comparativa ha trovato un'efficacia comparabile per i FANS topici e orali per l'osteoartrite del ginocchio. I trattamenti fino a 12 settimane non hanno mostrato alcuna differenza tra FANS topici e orali per l'efficacia in pazienti con osteoartrite localizzata, con un minor rischio di eventi avversi gastrointestinali, ma un più alto rischio di eventi avversi dermatologici per i FANS topici (Chou et al, 2011). Un'altra revisione ha mostrato, invece, una migliore efficacia dei FANS per uso topico rispetto al placebo, ma non rispetto ai FANS per uso orale, nella riduzione del dolore muscoloscheletrico (10). La maggior parte dei dati disponibili riguardano l'uso del diclofenac nell'osteoartrite, dove il numero necessario da trattare (NNT; numero di pazienti che hanno bisogno di essere trattati per prevenire un ulteriore esito negativo) per alleviare il dolore di almeno il 50% a 8-12 settimane rispetto al placebo è stato di 6 per il diclofenac in soluzione e 11 per la formulazione in gel. L'entità del beneficio per il diclofenac topico in soluzione è simile a quello riscontrato per i FANS orali in studi simili (NNT: 5-8). Non ci sono, invece, dati sufficienti per confrontare gli effetti di altri FANS rispetto al placebo, e pertanto l'NTT per tutti i FANS topici è stato stimato a 10 (range: 7-17).

In studi randomizzati e controllati sull'uso di diclofenac topico per 4-8 settimane, è stato osservato un cambiamento significativamente maggiore nell'indice WOMAC (Western Ontario e McMaster Universities Osteoarthritis Index) rispetto al basale nelle sottoscale per il dolore, rigidità, e la funzione fisica, rispetto al placebo, così come per la valutazione globale del paziente.

Un aumento di eventi avversi locali, per lo più lievi reazioni cutanee, è stato osservato con diclofenac topico, senza alcun aumento di eventi avversi gravi e nessun aumento di eventi gastrointestinali rispetto al placebo.

Il diclofenac in gel è risultato essere efficace nel trattamento dell'osteoartrite primaria della mano con una riduzione dell'intensità del dolore del 42-45% e del punteggio globale di malattia fino al 40% riportato dopo il trattamento di 4-6 settimane, nonostante gli studi effettuati siano pochi.

Studi recenti sul ketoprofene per via topica non hanno riscontrato benefici rispetto al placebo, ma sorprendentemente, in un trial di controllo, sia il ketoprofene topico che il veicolo senza ketoprofene sono risultati essere superiore al placebo per via orale e non inferiore al celecoxib nel ridurre il dolore nell'osteoartrite al ginocchio a 12 settimane. In un altro studio, il ketoprofene è risultato inferiore rispetto al gel senza farmaco nell'alleviare il dolore moderato al ginocchio e migliorare la funzione articolare.

**2. Studi di vita reale**

Esistono pochi studi riguardanti l'efficacia della combinazione tra FANS per uso topico e farmaci sintomatici ad azione lenta per l'osteoartrite. Uno studio prospettico di vita reale, non controllato condotto in Russia che ha reclutato 4000 pazienti con osteoartrite ai quali era stato prescritto diclofenac per uso topico (1%, 3-4 volte /die) per 2 settimane più glucosamina



solfo cristallina formulata sia come iniezione intramuscolare (fiala: 200 mg / ml, 2 ml 3 volte a settimana) per 4 settimane o come sospensione orale (polvere 1500 mg/die) per 8 settimane ha mostrato che dopo 8 settimane la gravità mediana del dolore valutata su una scala numerica era diminuito in modo significativo da 0,8 a 0,2 ( $p < 0,001$ ).

Poche prove reali hanno studiato l'uso di FANS topici per periodi di tempo più lunghi di 12 settimane. Uno studio di pazienti (età  $\geq 50$  anni) con dolore cronico al ginocchio nel Regno Unito, ha reclutato pazienti sia in uno studio randomizzato che in uno studio preferenza del paziente per un massimo di 2 anni. Nel trial controllato 282 pazienti hanno ricevuto FANS topici o orali (rapporto 1:1), mentre nel trial che considerava le preferenze dei pazienti 303 soggetti hanno optato per un FANS per uso topico. Globalmente, lo studio ha dimostrato che i FANS topici e orali erano equivalenti per effetto sul dolore al ginocchio oltre 1 anno, con nessuna differenza significativa nei cambiamenti nei punteggi globali WOMAC a 12 mesi. È stato osservato un leggero aumento della eventi avversi e del numero di pazienti che hanno cambiato il farmaco a causa di eventi avversi nel gruppo trattato con FANS per via orale. Nel gruppo trattato per via locale, più partecipanti hanno avuto dolore cronico di grado III o IV a 3 mesi, e più partecipanti hanno sostituito il trattamento a causa dell'inefficacia.

L'uso di FANS topici può determinare una diminuzione dell'uso di FANS orali nella malattia reumatica moderata-grave. Uno studio in vivo di oltre 3500 pazienti con una serie di malattie reumatiche, tra cui l'osteoartrite ( $n = 1288$ ), ha mostrato una riduzione media del 40% della dose necessaria di FANS orali con l'aggiunta di etofenamato topico in 2-4 settimane nelle trattamento della malattia reumatica infiammatoria. I pazienti con osteoartrite hanno, inoltre, riferito un miglioramento del dolore del 46% e della funzionalità del 34% con il trattamento topico con etofenamato. La riduzione della dose di FANS per via orale per aggiunta di etofenamato ha portato ad una significativa riduzione della segnalazione di eventi avversi, in particolare una riduzione  $>20\%$  in eventi avversi del tratto gastrointestinale.

### **3. Biodisponibilità dei FANS per via topica e accumulo nei tessuti**

Il passaggio dei farmaci, e quindi anche dei FANS, attraverso la cute è regolato dalle loro caratteristiche chimiche. La biodisponibilità dell'etofenamato dopo applicazione topica è molto elevata ( $> 20\%$ ) rispetto all'1-7% per gli altri FANS topici (5% per l'ibuprofene, 6% per il diclofenac, 1% per ketoprofene). Le caratteristiche fisico-chimiche dell'etofenamato, elevata lipofilia e residua idrofilia, consentono una buona penetrazione attraverso la pelle, indipendentemente dal valore del pH dei singoli strati, e l'accumulo nei tessuti infiammati.

Inoltre, l'accumulo nei tessuti infiammati è importante per l'efficacia dei FANS topici, mentre ridotti livelli plasmatici rendono minimi gli eventi avversi. Studi con diclofenac per uso topico hanno mostrato che il livello raggiunto nel sangue è 0,4-2,2% della concentrazione sierica massima raggiunta con diclofenac orale, con conseguente esposizione sistemica notevolmente inferiore. A seguito di applicazione topica, gli studi sugli esseri umani dimostrano che i livelli plasmatici di etofenamato sono 10 volte inferiori rispetto a livelli tissutali nella fascia, nei muscoli, e nel periostio. Uno studio ha misurato la distribuzione di etofenamato nel tessuto intra-articolare e periarticolare in seguito dell'applicazione di gel al 10% nel ginocchio interessato 3 volte al giorno per 3 giorni prima dell'intervento sul legamento crociato anteriore ( $n = 13$ ). In 12 h dopo l'applicazione, le concentrazioni più basse (circa 20 ng/ml) di etofenamato e acido flufenamico, un suo metabolita, sono stati trovati nel sangue e nel fluido sinoviale, mentre le concentrazioni più elevate (125-327 ng/ml) sono stati trovati nella membrana sinoviale, nel muscolo, nella rotula, nel tendine rotuleo, e nel legamento crociato.

In un recente studio, i pazienti con versamenti articolari e in attesa di artroplastica totale del ginocchio hanno ricevuto diclofenac sodico gel spray 4%, applicato 2 o 3 volte al giorno per 3 giorni prima dell'intervento ( $n = 39$ ). Da 8 h dell'ultima applicazione, è stata effettuata l'artroplastica totale del ginocchio e sono state riscontrate concentrazioni di diclofenac 10-20 volte superiori nel tessuto sinoviale in modo dose-dipendente, rispetto alla concentrazione plasmatica e nel liquido sinoviale. I potenziali benefici (e i rischi) dei FANS per uso topico a livello dei condrociti sono ancora poco chiari. Studi in vitro hanno dimostrato che diversi FANS (come il salicilato di sodio e l'indometacina) inibiscono la sintesi dei componenti della matrice della cartilagine, mentre altri (come Aceclofenac e Meloxicam) aumentano la sintesi della matrice e proteggono i condrociti dall'apoptosi. Gli studi in modelli animali di osteoartrite mostrano diversi effetti degli stessi FANS sulla cartilagine articolare in diversi modelli animali.

Tuttavia, i dati clinici supportano un meccanismo locale di azione per FANS topici al sito di applicazione.

Per motivi di sicurezza, i FANS topici possono essere utilizzati in preferenza ai FANS orali a causa della loro concentrazione plasmatica inferiore, e conseguente minore propensione a causare effetti indesiderati. A causa del loro profilo di sicurezza non-inferiore e superiore, i FANS per uso topico possono essere l'opzione preferita di trattamento, specialmente nei pazienti con osteoartrite di età uguale o superiore ai 75 anni, e quelli con comorbidità o ad aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari, gastrointestinali o renali.

**Parole chiave:** FANS, osteoartrite, medicina personalizzata

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato

#### **Riferimento bibliografico**

Rannou, F et al. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 45 (2016) S18–S21.

### **Esiti cardiovascolari e renali dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina nel trattamento di pazienti adulti con diabete mellito: una rassegna sistematica e meta-analisi**

*A cura del Prof. Domenico Motola*

Il diabete mellito rappresenta uno dei problemi maggiori di salute pubblica a livello mondiale. La patologia affligge circa 410 milioni di individui nel mondo e nel 2013 è stato responsabile di 1 milione e 300 mila decessi, il doppio del 1990. I farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina sono regolarmente utilizzati per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari e renali nei pazienti con diabete. Tale sistema è fondamentale perché interviene nel controllo del volume circolatorio, del bilancio elettrolitico e della stabilità emodinamica. Le classi di farmaci attualmente in uso clinico sono gli ACE inibitori, i bloccanti del recettore per l'angiotensina (sartani) e gli inibitori orali della renina, rappresentati questi ultimi dall'aliskiren. Le evidenze più recenti hanno evidenziato possibili differenze tra ACE inibitori e sartani in termini di efficacia e sicurezza in questa tipologia di pazienti: la maggiore disponibilità di informazioni di efficacia e sicurezza comparative nella pratica clinica reale sarebbero di grande importanza per i pazienti, i sanitari, scienziati e altre figure.

L'obiettivo dello studio è stato quello di esaminare comparativamente i dati di efficacia reale e di sicurezza delle varie classi di farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina ai fini della prevenzione cardiovascolare e renale nei pazienti con diabete mellito.

#### **Disegno dello studio**

È stata eseguita una rassegna sistematica della letteratura e sono stati selezionati gli studi clinici nel periodo di riferimento luglio 2004 – luglio 2014 che fossero: randomizzati, a gruppi paralleli, della durata di almeno un anno, che avessero almeno un end-point tra quelli di interesse (vedi oltre) eseguiti in pazienti con oltre 18 anni affetti da diabete di tipo I o II e che utilizzassero una delle classi di farmaci di interesse in confronto a placebo o ad altri farmaci antiipertensivi. Ai dati ottenuti dai trial selezionati è stata applicata una network meta-analisi: questa metodologia consente l'integrazione dei dati provenienti da osservazioni dirette e indirette aumentando la precisione dei risultati, mantenendo inalterata la randomizzazione, ma consente anche di eseguire confronti tra coppie di trattamento che non sono state testate in studi individuali. I confronti sono stati eseguiti tra pazienti esposti a ACE inibitori (trattamento di riferimento), sartani, ACE inibitori in combinazione (con sartani, diuretici, calcio antagonisti, inibitori diretti della renina), sartani in combinazione (come prima), inibitori della renina in combinazione (con diuretici), placebo, altri farmaci antiipertensivi. Per ciascun confronto è stato calcolato l'odds ratio (OR) con gli intervalli di confidenza al 95%.

**End-point**

L'end point primario pre-specificato per l'efficacia era l'occorrenza di end point cardiovascolari combinati (infarto miocardico, ictus, morte cardiovascolare), malattia renale in progressione (raddoppio dei livelli basali di creatinina, malattia renale in fase avanzata) o morte per tutte le cause. I vari end point primari combinati sono stati analizzati anche separatamente. Tra gli end point secondari, angina pectoris e ricovero per insufficienza cardiaca. Tutti gli esiti sono stati basati sul più lungo periodo di osservazione possibile per ciascun studio clinico selezionato.

**Risultati**

Sono stati individuati 71 studi (103.120 pazienti arruolati) in base ai criteri di inclusione. Il periodo medio di osservazione è stato di 3,2 anni e le dimensioni medie del campione erano di 436 pazienti arruolati. In 54 studi (76%) erano presenti due bracci di trattamento, in 12 (17%) tre bracci di cui in alcuni casi anche uno con placebo e i restati a bracci multipli. L'età media dei pazienti partecipanti era di 61 anni e i maschi erano il 61% del campione. La durata media del diabete era di 10 anni. In 47 studi erano stati arruolati pazienti con diabete di tipo II, in 14 pazienti con diabete di tipo I e nei restanti entrambe le varianti diabetiche. In circa la metà degli studi, i pazienti erano anche ipertesi alla visita basale. Gli ACE inibitori e i sartani sono stati i farmaci maggiormente studiati. In confronto ad ACE inibitori, nessuna altra classe o combinazioni di farmaci è stata associata ad una significativa riduzione degli esiti cardiovascolari maggiori, ad esempio sartani (OR 1,02, CI 95% 0,90-1,18), ACE inibitori + sartani (0,97, 0,79-1,19), inibitori della renina + ACE inibitori (1,32, 0,96-1,81) ecc. Per gli end point renali l'andamento dei risultati è stato sovrapponibile al precedente, ovvero nessuna classe di farmaci o combinazioni è risultata statisticamente diversa dai soli ACE inibitori.

**Discussione**

Dai risultati di questo studio non emergono differenze statisticamente significative nei rischi di esiti cardiovascolari maggiori tra ACE inibitori e sartani e loro combinazione. Medesimo risultato è stato osservato in merito alla progressione del danno renale. Inoltre, nessuna delle altre terapie analizzate è risultata migliore degli ACE inibitori nella prevenzione della mortalità per tutte le cause. L'analisi è stata condotta su oltre 103.000 pazienti ed è quindi considerata molto attendibile. Questi risultati confermano e rinforzano le attuali raccomandazioni americane ed europee secondo cui gli ACE inibitori e i sartani hanno pari effetti sugli esiti cardiovascolari e renali in soggetti ipertesi. Inoltre si conferma che l'associazione tra le due classi non comporta benefici clinici aggiuntivi rispetto alle monoterapie, tuttavia in considerazione dell'aumento del rischio di ipotensione, iperpotassiemia e danno renale acuto se ne sconsiglia l'uso combinato. A differenza di evidenze emerse precedentemente sui rischi cardiovascolari da sartani, i risultati della presente rassegna non confermano tale ipotesi. Dato l'esiguo numero di osservazioni inerenti gli inibitori diretti della renina, non è possibile formulare conclusioni sul ruolo in terapia di questa classe di farmaci. Tra i limiti da sottolineare per questo studio, l'eterogeneità dei dati clinici, come per tutte le meta-analisi, e l'utilizzo degli end-point compositi cardiovascolari.

**Conclusioni** - In conclusione, in pazienti diabetici e ipertesi, il confronto di diversi farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina, ha dimostrato simile efficacia tra ACE inibitori e sartani sugli esiti cardiovascolari e renali. La combinazione di ACE inibitori e sartani non ha comportato BENEFICI clinici aggiuntivi rispetto alle monoterapie. Si raccomanda ai clinici prescrittori di discutere col paziente in merito al bilancio tra benefici, costi e potenziali effetti indesiderati di queste classi di farmaci prima della loro prescrizione.

**Parole chiave**

Cardiovascular outcome, renal outcome, ACE inhibitors, ARB.

**Conflitti d'interesse**

HB ha dichiarato alcuni conflitti di interessi. Gli altri autori dichiarano di non aver conflitti di interesse.

**Riferimento bibliografico**

Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, Rosano GM, Davis BR, Ridao M, Zaragoza A, Montero-Corominas D, Tobías A, de la Fuente-Honrubia C, Tabarés-Seisdedos R, Hutton B. Cardiovascular and Renal Outcomes of Renin-Angiotensin System Blockade in Adult Patients with



Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. PLoS Med. 2016 Mar 8;13(3):e1001971. doi: 10.1371/journal.pmed.1001971.

### **La chemioterapia del carcinoma della prostata resistente alla castrazione in anziani fragili: una esperienza del "mondo reale"**

*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

La chemioterapia del tumore della prostata resistente alla castrazione (mCRCP) deve essere adattata non solo all'età del paziente, ma anche allo stato clinico, incluse le comorbidità, alle riserve funzionali e alla vulnerabilità del paziente. Un certo numero di pazienti affetti da mCRCP sono definiti fragili e si ritiene che non tollerino il trattamento chemioterapico standard. Il docetaxel somministrato per via endovenosa è utile nel trattamento di questo tumore in tutte le età. Numerosi dati hanno anche mostrato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con vinorelbina, anche nella formulazione orale somministrata con posologia metronomica (vinorelbina metronomica orale, mVNR). Il regime metronomico consiste nella somministrazione con frequenza ravvicinata e senza sospensione, di farmaci chemioterapici a dosaggio inferiore rispetto alla massima dose tollerata.

E' noto che la somministrazione endovenosa di vinorelbina ha effetti simili a quelli del docetaxel.

Scopo di questo studio è stato quello di comparare efficacia, sicurezza e gradimento di due tipi di chemioterapia in pazienti fragili affetti da tumore della prostata resistente alla castrazione (mCRCP). In particolare, i pazienti sono stati trattati con vinorelbina metronomica orale o con docetaxel ad una frequenza maggiore rispetto alla dose posologia standard.

Sono stati studiati 26 pazienti di età compresa tra i 70 e gli 87 anni e con performance status maggiore di 1. Tutti si erano presentati all'osservazione con dolori ossei e erano stati classificati come "fragili" a causa della presenza di almeno tre delle seguenti condizioni: perdita di 4,5 Kg di peso nell'ultimo anno, fatica riportata dallo stesso paziente, riduzione della presa, riduzione dell'attività fisica (valutata con la "Physical Activity Scale for the Elderly") e camminata a velocità ridotta (più di 7 secondi per percorrere 4,57 metri). Tutti i pazienti avevano in anamnesi una diagnosi di tumore prostatico metastatico ed erano già stati trattati con analoghi dell'ormone stimolante la sintesi di LH o con terapia antiandrogenica.

Dodici pazienti sono stati trattati con docetaxel e.v. (30 mg/m<sup>2</sup>, 1 volta alla settimana per 5 settimane) e 14 pazienti con mVNR (30 mg, 3 volte alla settimana per 3/4 settimane). Tutti i pazienti hanno ricevuto anche prednisone (5 mg, 2 volte al giorno). Il ciclo di docetaxel o di mVNR è stato ripetuto ogni 3 mesi.

Una tomografia computerizzata o una PET sono state effettuate ogni 3-4 mesi. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 18 mesi.

L'efficacia del trattamento è stata effettuata tramite la valutazione delle variazioni dei livelli di PSA (risposta biochimica), della sintomatologia, dei criteri RECIST e della sopravvivenza senza progressione di malattia (PFS). La risposta biochimica è stata valutata come segue: risposta completa (CR) con PSA < 4 ng/ml o riduzione superiore all'80% rispetto alla baseline; risposta parziale (PR) con una riduzione della PSA superiore al 50% rispetto alla baseline; progressione di malattia (DP) con un aumento della PSA superiore al 50% rispetto alla baseline; malattia stabile (SD) con ogni altra condizione. La risposta sintomatica è stata valutata come segue: risposta completa (CR) con performance status = 0-1, assenza di dolore e nessuna somministrazione di analgesici; risposta parziale (PR) con una riduzione di 2 punti nella scala relativa all'uso di analgesici, dolore, o performance status o una riduzione di 1 punto in almeno 2 dei parametri sopra riportati; progressione di malattia (DP) con un aumento di 2 punti nella scala relativa all'uso di analgesici, dolore, o performance status o un aumento di 1 punto in almeno 2 dei parametri sopra riportati; malattia stabile (SD) con ogni altra condizione. La risposta secondo i criteri RECIST è stata valutata come segue: risposta completa (CR) con scomparsa di tutte le lesioni target insieme alla riduzione del diametro dei linfonodi patologici superiore a 10 mm; risposta parziale (PR) con una riduzione superiore al 30% della somma dei diametri delle lesioni target rispetto alla baseline; progressione di malattia (DP) con un

aumento superiore al 20% dei diametri delle lesioni rispetto alla baseline; malattia stabile (SD) con ogni altra condizione. La risposta delle lesioni non target è stata valutata sempre secondo i criteri RECIST come segue: risposta completa (CR) con scomparsa di tutte le lesioni non target insieme alla riduzione del diametro dei linfonodi patologici superiore a 10 mm; risposta parziale (PR) con una riduzione superiore al 30% della somma dei diametri delle lesioni target rispetto alla baseline e negatività dei biomarkers; progressione di malattia (DP) con un aumento (in numero e dimensioni) delle lesioni non target rispetto alla baseline; risposta borderline con la persistenza di 1 o più lesioni non target e/o positività dei biomarker.

Inoltre ciascun paziente ha compilato un questionario alla visita di baseline ed ogni 3 mesi per accertare il grado di soddisfazione rispetto al trattamento effettuato. Le risposte possibili erano: soddisfatto, non soddisfatto e indifferente; poteva essere anche inserita una motivazione della risposta.

La sicurezza del trattamento è stata valutata tramite i Common Toxicity Criteria.

L'età media dei pazienti è risultata uguale a 78,1 anni. Ogni paziente aveva metastasi ossee, 7 pazienti avevano coinvolgimento linfonodale, 3 pazienti metastasi viscerali. Nove pazienti erano stati sottoposti a prostatectomia radicale e 5 a radioterapia.

Non sono state osservate differenze significative relativamente alla PFS. La PFS mediana è stata di 8,6 mesi e 8,2 mesi per i pazienti trattati con mVNR e docetaxel, rispettivamente. A 6 mesi la PSF è stata del 57% e del 58% per i pazienti trattati con mVNR e docetaxel, rispettivamente. I pazienti ancora in trattamento dopo 12 mesi erano 4 (29%) nel gruppo trattato con mVNR e 2 (17%) nel gruppo trattato con docetaxel.

A 6 mesi erano deceduti 2 pazienti in ciascun gruppo. Le risposte biochimiche osservate dopo 6 mesi sono state: 6 risposte parziali (PR), 2 malattie stabili (SD) e 4 progressioni di malattia (DP) per i pazienti trattati con mVNR e 3 risposte parziali (PR), 4 malattie stabili (SD) e 3 progressioni di malattia (DP) per i pazienti trattati con il docetaxel. Alla stessa visita, le risposte biochimiche sono state: 6 risposte parziali (PR), 3 malattie stabili (SD) e 3 progressioni di malattia (DP) per i pazienti trattati con mVNR e 3 risposte parziali (PR), 5 malattie stabili (SD) e 2 progressioni di malattia (DP) per i pazienti trattati con il docetaxel. Le risposte RECIST a 6 mesi sono state: 5 risposte parziali (PR), 3 malattie stabili (SD) e 4 progressioni di malattia (DP) per i pazienti trattati con la mVNR e 3 risposte parziali (PR), 4 malattie stabili (SD) e 3 progressioni di malattia (DP) per i pazienti trattati con il docetaxel.

A 6 mesi, la soddisfazione rispetto al trattamento è risultata migliore per i pazienti trattati col mVNR (78%) che per i pazienti trattati con il docetaxel (58%). Risultati simili si sono rilevati alle altre visite. La maggior soddisfazione nei pazienti trattati col mVNR era dovuta alla somministrazione orale e alla percezione di aver avuto effetti avversi poco rilevanti.

L'effetto avverso più frequentemente associato ad entrambi i trattamenti sono stati anemia, trombocitopenia e neutropenia. I pazienti trattati con mVNR hanno avuto più frequentemente disturbi gastrointestinali (nausea, vomito e costipazione) mentre i pazienti trattati con docetaxel hanno avuto più frequentemente neurotossicità, febbre e fatica. D'altra parte la scarsa numerosità del campione non permette la valutazione statistica della frequenza degli eventi.

Secondo gli autori, lo studio ha dimostrato, nonostante il piccolo campione studiato, la non-inferiorità della mVNR rispetto al docetaxel, come suggerito dalla PFS simile a 6 mesi. Le risposte cliniche e biochimiche a 6 e 9 mesi hanno confermato l'efficacia del trattamento. Infine, ad 1 anno, il numero dei pazienti che continuavano il trattamento è stato più alto nel gruppo trattato con mVNR rispetto al gruppo trattato con docetaxel.

In conclusione, gli anziani fragili affetti da tumore della prostata resistente alla castrazione (mCRCP) possono essere trattati con i farmaci d'elezione tramite l'utilizzo di un dosaggio ed una frequenza di somministrazione diversa. Infatti, docetaxel e.v. settimanale e vinorelbina metronomica (mVNR) orale sono ugualmente efficaci e ben tollerati. Inoltre, il trattamento con mVNR è associato ad una compliance maggiore ed ad una maggior soddisfazione rispetto al trattamento.

**Conflitti di interesse:** Gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti d'interesse.

**Parole chiave:** tumore della prostata resistente alla castrazione, anziani fragili, chemioterapia

**Riferimenti bibliografici**

Tralongo P. et al. Chemotherapy in frail elderly patients with hormone-refractory prostate cancer: A "real world" experience. *Prostate International*. 2016;4: 15e19

**Studio randomizzato in doppio cieco e doppio placebo sull'efficacia e sicurezza di budesonide-formoterolo Spiromax® vs budesonide-formoterolo Turbuhaler® in pazienti adulti ed adolescenti con asma persistente**

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'efficacia della terapia inalatoria a base di corticosteroidi (ICS) e  $\beta_2$  agonisti a lunga durata di azione (LABA) nel controllo dell'asma e della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è oramai ampiamente dimostrata. La combinazione a dose fissa (CDF) di ICS/LABA, in particolare quella di budesonide/formoterolo (BF) fumarato diidrato, è risultata la migliore in termini di miglioramento della funzionalità polmonare e, più in generale, del controllo dell'asma rispetto ai due principi attivi considerati separatamente. Va, tuttavia, sottolineato che il successo della terapia inalatoria, quale che sia, è da attribuire sia alla capacità dei farmaci di raggiungere le piccole vie aeree polmonari sia al dispositivo inalatorio. In Europa la CDF di BF è somministrata attraverso inalatori a polvere secca (DPI). I DPIs sono stati sviluppati per semplificare il processo di inalazione rispetto agli erogatori pressurizzati pre-dosati (pMDIs) che, al contrario, richiedono una coordinazione tra l'inalazione del paziente e l'erogazione del prodotto. Tuttavia, anche se i DPI sono più semplici da usare, alcuni pazienti trovano ancora delle difficoltà che possono portare a perdita dell'efficacia con conseguente riduzione del controllo della patologia. Il dispositivo Spiromax®, è un DPI che sfrutta una nuova tecnologia X-ACT®. DuoResp Spiromax (budesonide/formoterolo fumarato diidrato) è un inalatore multidose di polvere secca per la terapia a lungo termine dell'asma e della BPCO, somministrato due volte al giorno. La bioequivalenza di media ed alta forza tra BF Spiromax e BF Turbuhaler è stata già precedentemente dimostrata.

In tale contesto, quindi, è stato condotto uno studio clinico di fase 3b (Spiromax Safety and Efficacy Trial-ASSET) in cui sono stati confrontati l'efficacia, la sicurezza e gli esiti della terapia di 12 settimane con BF Spiromax (160/4,5 mcg) e BF Turbuhaler (200/6 mcg) in pazienti ( $\geq 12$  anni) con asma persistente.

Lo studio in oggetto è uno studio randomizzato, in doppio cieco e doppio placebo, multicentrico, a gruppi paralleli, di 12 settimane di fase IIIb che si articola di un periodo preliminare di 14 giorni ( $\pm 2$ ) ed un altro, di trattamento, di 12 settimane in doppio cieco. L'obiettivo primario dello studio è stabilire la non inferiorità di Spiromax BF rispetto a Turbuhaler BF, somministrato due volte al giorno per 12 settimane in pazienti di età  $\geq 12$  anni con asma persistente. Come obiettivo secondario lo studio si pone di verificare la preferenza e la facilità di utilizzo espressa dai pazienti per i due prodotti. I criteri di inclusione sono: pazienti, di entrambi i sessi, di età  $\geq 12$  anni, con diagnosi di asma in accordo con l'Iniziativa Globale per l'Asma (GINA) e il Questionario di screening con un punteggio  $\geq 1.0$ ; asma persistente (con volume espiratorio forzato in 1 s [FEV1] di 40-85% del valore teorico) per  $\geq 3$  mesi stabilizzata da almeno 30 giorni prima della visita di controllo; il 12% di reversibilità della FEV1 in 30 minuti dopo 2-4 inalazioni di salbutamolo/albuterolo; o reversibilità del 12% della FEV1 documentata negli ultimi 12 mesi. Qualsiasi terapia, precedente o concomitante allo studio, così come altre procedure verificatesi 90 giorni prima della somministrazione del farmaco in studio sono state documentate dallo sperimentatore. Inoltre, i pazienti devono aver ricevuto un  $\beta_2$  agonista a breve durata di azione (SABA) e un ICS per un minimo di 8 settimane prima della visita di screening e devono essere in grado di sostituire il SABA con salbutamolo/albuterolo come da protocollo di studio. Rappresentano i criteri di esclusione: storia di asma che abbia messo in pericolo di vita; reale o sospetta infezione batterica o virale delle vie respiratorie superiori, dei seni o dell'orecchio medio nelle ultime due settimane precedenti la visita di screening; esacerbazione dei sintomi che ha richiesto l'uso di corticosteroidi per os il mese prima della visita iniziale; utilizzo di corticosteroidi per via orale e depot 4 settimane precedenti la visita e l'uso di tabacco nei 12 mesi passati o storia di

tabagismo  $\geq 10$  pack-year\*. I pazienti arruolati sono stati assegnati in maniera random (1:1) ad uno dei due dispositivi per una terapia da effettuare due volte al giorno per 12 settimane: BF Spiromax (160/4,5 mcg) più placebo Turbuhaler (gruppo Spiromax) o BF Turbuhaler (200/6 mcg) più placebo Spiromax (gruppo Turbuhaler). Il codice di randomizzazione è stato generato dal dipartimento Clinical Supply Chain (CSC) seguendo le specifiche del dipartimento di biostatistica. BF Spiromax e il placebo Spiromax sono stati presentati in un inalatore Spiromax contenuto in un sacchetto di alluminio sigillato e confezionato in singole scatole. Per mantenere la cecità dello studio non vi erano differenze che permettevano di distinguere Spiromax BF/placebo e Tubuhaler BF/placebo. Ai pazienti, assegnati ai singoli bracci, è stata lasciata la scelta del dispositivo con cui cominciare il trattamento (placebo o sostanza attiva). La funzionalità polmonare è stata verificata con in test spirometrici. Ai pazienti è stato richiesto di registrare su un diario i sintomi dell'asma durante il giorno (ante meridiem - AM) e la sera (post meridiem - PM), i valori AM e PM del picco di flusso espiratorio (PEF) e l'assunzione della terapia. I sintomi dell'asma espressi in punteggi sono stati registrati in una scala lineare da 0 a 5 (valutazione PM) dove 0= nessun sintomo durante il giorno, 5= sintomi così gravi che il paziente non può lavorare o svolgere le sue abituali attività e da 0 a 4 (valutazione AM) dove 0= nessun sintomo durante la notte e 4= sintomi così gravi che il paziente non riesce a dormire. Il PEF è stato misurato dal paziente due volte al giorno mediante un misuratore elettrico manuale e tale misura è stata effettuata presso ogni centro partecipante allo studio. Sono state effettuate tre misurazioni ed è stato registrato il valore più alto. Il valore migliore, in accordo ai criteri della Società Americana Toracica e Società Europea Respiratoria, è stato utilizzato per l'analisi. Da protocollo, i pazienti hanno completato il questionario di screening per fornire dati relativi allo stato della patologia e al controllo della stessa. Inoltre, per ogni dispositivo inalatorio è stato chiesto ai pazienti di rispondere al questionario di soddisfazione e preferenza (PASAPQ) al basale (giorno 1 della prima settimana di trattamento in doppio cieco). Il Questionario sulla Qualità della Vita nell'Asma (AQLQ) è stato completato sia al basale che nelle visite successive. L'aderenza del paziente alla terapia in studio è stata verificata ad ogni visita sia attraverso la revisione dei diari sia con la conta delle dosi erogate dai dispositivi. La spirometria seriale, con i test di funzionalità polmonare (FEV1 e PEF) sono stati effettuati 30 minuti prima e, poi, 3 ore dopo la terapia aerosolica. La tollerabilità della terapia è stata monitorata dallo sperimentatore che aveva il compito di raccogliere le informazioni relative ad eventuali eventi avversi. Nel caso in cui l'evento osservato fosse riconducibile alla terapia in studio, questo veniva registrato come tale nell'apposita scheda; per gli eventi avversi gravi lo studio ha predisposto una scheda dati ad hoc. Gli esami dei parametri vitali e dell'orofaringe per la candidiasi sono stati effettuati alla visita finale. L'end point primario di efficacia è stato il cambiamento dell'AM PEF in media giornaliera settimanale dal basale alla 12esima settimana di trattamento. Gli end point secondari di efficacia sono stati: il punteggio del questionario PASAPQ e quello relativo alla velocità di utilizzo dell'inalatore alla 12esima settimana, la variazione dal basale del PM PEF in media giornaliera settimanale, la FEV1 in 12 settimane, la percentuale di assenza di sintomi e di non utilizzo di broncodilatatori sintomatici al bisogno nelle 24 ore, durante le 12 settimane di trattamento. La dimensione campionaria e la potenza sono stati calcolati sulla base del confronto di non-inferiorità della variazione dell'AM PEF dal basale tra BF Spiromax e BF Turbuhaler. Per ottenere una potenza statistica del 90% con un livello di significatività di 0,025 lo studio aveva previsto un totale di 540 soggetti (270 pazienti per gruppo di trattamento). La non-inferiorità è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) per la differenza tra le due terapie dell'AM PEF settimanale maggiore di -15L/min. La popolazione intent-to-treat ha incluso tutti i soggetti randomizzati, quella per-protocol (PP) anche, ma prima che si verificassero violazioni/deviazioni maggiori al protocollo. Le analisi di efficacia sono state condotte sulla popolazione PP, quella relativa alla tollerabilità su tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose della terapia in studio. La variazione dal basale della media settimanale del PEF giornaliero (dall'AM al PM) nelle 12 settimane di trattamento è stata effettuata mediante un modello misto a misure ripetute con la correzione per la media settimanale del PEF giornaliero (dall'AM al PM), sesso, età, trattamento, tempo e interazione trattamento per tempo. La variazione dal basale della percentuale di assenza di sintomi e di non utilizzo di broncodilatatori al bisogno nelle 24 ore durante il periodo in studio è stata calcolata con il test di Wilcoxon-Mann-Whitney. La variazione dal basale della FEV1 nelle 12 settimane di trattamento è stata calcolata mediante un modello misto a misure ripetute con



effetti dovuti al basale per FEV1, sesso, età, visita, trattamento e interazione visita per trattamento. I punteggi totali ed individuali di soddisfazione (punteggi del PASAPQ per performance e comodità al basale e alla 12esima settimana) sono stati analizzati con il t-test. La variazione dal basale alla 12esima settimana in termini di punteggi riferiti alla preferenza espressa per dispositivo, alla soddisfazione in generale per velocità di impiego e alla "volontà a continuare" ad utilizzare il dispositivo è stata analizzata mediante il modello della covarianza ANCOVA. In totale sono stati randomizzati 605 pazienti: 303 nel gruppo BF Spiromax e 302 in quello BF Turbuhaler. 3 pazienti del gruppo BF Turbuhaler 200/6 mcg non hanno ricevuto il trattamento. La popolazione relativa all'analisi di tollerabilità ha incluso 602 pazienti; la popolazione PP è risultata composta da 574 soggetti. L'aderenza alla terapia in studio è risultata pari al 97,71% nel gruppo BF Spiromax e 97,49% in quello BF Turbuhaler. L'età mediana dei pazienti è risultata di 48 e 47 anni rispettivamente nel gruppo BF Spiromax e BF Turbuhaler; 43% e 47% dei pazienti erano di sesso maschile e 98 e 99% erano bianchi. La variazione media dal basale in termini di AM PEF medio settimanale giornaliero è stata di 18,8 L/min per il gruppo BF Spiromax e 21,8 L/min per BF Turbuhaler ( $p=0,3387$ ). Il limite inferiore dell'IC 95% per la differenza di trattamento è stato di -9,02 L/min, che è risultato maggiore di -15,0 L/min (criterio stabilito per la non inferiorità). Alla luce di ciò, è stata dimostrata la non inferiorità di BF Spiromax (160/4,5 mcg) vs BF Turbuhaler (200/6 mcg). In entrambi i trattamenti si è osservato un miglioramento in termini di AM PEF nel corso delle 12 settimane di trattamento. Anche variazioni dal basale del PM PEF e della media dei minimi quadrati della FEV1 nelle 12 settimane di trattamento sono risultate simili nei due bracci di trattamento. In entrambi i gruppi è emerso un miglioramento in termini di PM PEF. Le variazioni della media dei minimi quadrati nella FEV1 dal basale sono state rispettivamente di 0,325 e 0,318 L per BF Spiromax e BF Turbuhaler (IC 95%: - 0,04, 0,06;  $P=0,7661$ ). Dopo la prima dose, più pazienti nel gruppo BF Spiromax hanno presentato un aumento della FEV1  $\geq 12\%$  rispetto al basale per più di 6 ore (rispettivamente 16 [94%] vs 12 [71%] pazienti). La durata dell'effetto è risultata confrontabile tra i due gruppi di trattamento (4,4h vs 3,8h BF Spiromax vs BF Turbuhaler). Non sono emerse differenze statisticamente significative dal confronto dei due gruppi in termini di sintomi della patologia e utilizzo di broncodilatatori all'occorrenza. La percentuale di assenza di sintomi nelle 24 ore è risultata di 30,0% nel gruppo BF Spiromax e 32,5% per BF Turbuhaler ( $P=0,3082$ ). La variazione dal basale alla 12esima settimana di studio in percentuale di utilizzo di broncodilatatori al bisogno è risultata simile tra i due gruppi; Non sono emerse differenze significative in termini di punteggi ACQ e AQLQ nelle 12 settimane di trattamento. Le differenze tra i due gruppi in termini di punteggi PASAPQ sono risultate minime. Relativamente alla differenza di punteggio media (tra il basale e fine trattamento) per la performance del dispositivo, i risultati hanno indicato una superiorità statistica per lo Spiromax (0,248 Spiromax e 0,353 Turbuhaler). Simili risultati sono stati ottenuti confrontando le differenze medie per singole domande del questionario (PASAPQ Q1, Q5, Q10 e Q11). Il dispositivo Spiromax si è confermato superiore al basale e alla 12esima settimana. Le differenze medie nei punteggi totali relativi alla comodità d'uso del dispositivo non hanno indicato differenze significative tra i due dispositivi. L'analisi dettagliata delle singole domande del questionario relative alla comodità di utilizzo dei dispositivi ha rilevato la superiorità di Spiromax vs Turbuhaler al basale e alla 12esima settimana; nel dettaglio, Spiromax è risultato superiore per le istruzioni di utilizzo, resistenza dell'inalatore, semplicità delle operazioni di pulizia del dispositivo e maneggevolezza d'uso dello stesso. Al contrario, il dispositivo Turbuhaler è risultato superiore allo Spiromax in termini di dimensione dell'inalatore e facilità di trasporto. In termini di "volontà a continuare" ad utilizzare il dispositivo, Spiromax è risultato superiore a Turbuhaler (3,65 vs -3,965;  $p=0,0005$ ). La preferenza espressa dai pazienti è risultata a favore del dispositivo Spiromax al basale e alla 12esima settimana di trattamento. Al basale, 256 pazienti hanno espresso preferenza per Spiromax rispetto a 126 che hanno scelto il Turbuhaler ( $p<0,0001$ ). Alla 12esima settimana, 304 pazienti hanno preferito Spiromax e 118 Turbuhaler ( $p<0,0001$ ). Tale preferenza si è confermata anche quando la popolazione in studio è stata valutata in base a gruppi di età. Anche la soddisfazione dei pazienti relativa alla rapidità dell'inalatore, dal basale alla 12esima settimana, è risultata a favore del BF Spiromax (Spiromax 0,316 vs Turbuhaler -0,012;  $p=0,0005$ ). L'incidenza di eventi avversi (EA) è risultata simile tra i due gruppi; il 39% dei pazienti del gruppo Spiromax e il 35% di quello Turbuhaler ha, infatti, riportato almeno un EA. La nasofaringite e cefalea sono risultati gli EA più comuni. Durante lo studio sono insorti 4 EA gravi (SAE), tutti giudicati dallo sperimentatore



non correlati alla terapia in studio: in un paziente del gruppo BF Spiromax è insorta la polmonite e in tre del gruppo BF Turbuhaler si sono osservati un episodio di bradicardia che ha portato alla sospensione del trattamento, una protrusione del disco intervertebrale e un caso di tachicardia sopraventricolare. Quattro pazienti, due per gruppo di trattamento, hanno interrotto la terapia per l'insorgenza di AE e, in particolare, nel BF Spiromax uno per infezione batterica del tratto respiratorio e l'altro per dispnea. Nel gruppo BF Turbuhaler, un paziente ha interrotto per l'insorgenza di nasofaringite, dispnea, dolore orofaringeo e ronchi, un altro per grave bradicardia.

I risultati di questo studio clinico suggeriscono che BF Spiromax 160/4,5 mcg e BF Turbuhaler 200/6 mcg sono simili in termini di efficacia e tollerabilità per il trattamento dell'asma; tuttavia, l'analisi di specifiche sezioni del questionario PASAPQ hanno evidenziato una superiorità del dispositivo Spiromax rispetto al Turbuhaler soprattutto in termini di performance dello stesso. I pazienti, infatti, hanno espresso preferenza verso Spiromax considerandolo di più facile utilizzo.

Studi clinici volti a valutare l'efficacia di tali terapie in setting di reale pratica clinica potrebbero essere utili per chiarire se alcune caratteristiche positive legate al dispositivo inalatore possano riflettersi in una migliore aderenza alla terapia da parte del paziente e, dunque, in una migliore efficacia.

**Note:** \*Pack-year: o indice tabagico mostra il carico di tabacco che il paziente ha utilizzato nell'arco della sua vita di fumatore. La formula consiste nel moltiplicare il numero medio di sigarette/die col numero di anni di fumo attivo totalizzati dal fumatore nella sua vita diviso 20 (contenuto di un pacchetto di sigarette), cioè:  $n^{\circ}$  sigarette/die x anni fumo/20.

**Parole chiave:** Asma, Spiromax, Turbuhaler, Budesonide, Formoterolo, Questionario di soddisfazione e preferenza del paziente per i dispositivi inalatori, Polmonare, Sicurezza

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato sponsorizzato da Teva Branded Pharmaceutical Products R&D. JVC ha percepito un onorario o compensi per consulenza da parte di Allergopharma, ALK, Asche/Chiesi, AstraZeneca, Avontec, Bayer, Bencard, Bionorica, Boehringer Ingelheim, Essex/Schering-Plough, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Laboratorios Leti, Meda Pharmaceuticals, Merck, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Novartis, Nycomed/ALTANA, Pfizer, Revotar Biopharmaceuticals, Sandoz/Hexal, Stallergenes, Takeda, Teva, UCB/Schwarz Pharma, Zydus Cadila; ha preso parte all'advisory boards for Asche Chiesi, Avontec, Boehringer Ingelheim, Essex/Schering-Plough, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck/MSD, Mundipharma, Novartis, Revotar Biopharmaceuticals, Sandoz/Hexal, Sanofi, Takeda, Teva, UCB/Schwarz Pharma; ha ricevuto borse di studio da Deutsche Forschungsgemeinschaft, Land Mecklenburg-Vorpommern, GlaxoSmithKline and Merck Sharp & Dohme. TPS è impiegato in Teva Pharmaceuticals Industries. GG è un ex dipendente Teva Pharmaceuticals Industries (impiegato durante la conduzione dello studio). RRR ha ricevuto assegni di ricerca da Almirall and Menarini; onorari per conferenze per Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Ferrer, Menarini, Takeda and Teva; compensi da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pearl, Takeda and Teva. AP è stato consulente o componente dell' advisory board per AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Novartis, Takeda, Teva and Zambon; ha ricevuto compensi per conferenze da AstraZeneca, Chiesi, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Gentili, Pfizer, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Mundipharma, Menarini, Guidotti, Takeda and Teva; ha ricevuto assegni di ricerca da AstraZeneca, Chiesi, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Pfizer and Takeda.

**Riferimento bibliografico:** Virchow JC, Rodriguez-Roisin R, Papi A, Shah TP, Gopalan G. A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma. BMC Pulm Med. 2016 Mar 17;16(1):42.

**La dieta Mediterranea riduce il rischio di cancro? - Una review riassume lo stato dell'arte***A cura della Dott.ssa Lara Testai*

Evidenze epidemiologiche suggeriscono una correlazione tra l'aderenza ad una dieta Mediterranea e la riduzione dei fattori di rischio di diversi tipi di cancro e la mortalità ad essi associata.

Gli autori di questa review riassumono le evidenze disponibili sulla base dei trial clinici, degli studi prospettici di coorte e dei case-control condotti nei diversi Paesi, focalizzando l'attenzione sugli alimenti, tipici della dieta Mediterranea, per i quali l'associazione con la riduzione del rischio di cancro sembra essere più forte.

Viene definita Mediterranea una dieta caratterizzata dall'intake di sei benefici componenti: alto consumo di vegetali, frutta e frutta con guscio, legumi, cereali integrali, pesce e alto apporto di acidi grassi monoinsaturi rispetto ai saturi; per contro è consigliato un uso ridotto di carni e latticini, con l'eccezione dei formaggi stagionati.

L'analisi dei numerosi studi clinici eseguiti fino ad oggi fornisce un quadro molto eterogeneo. Il tumore più frequente in tutto il mondo è il cancro al seno, nei cui confronti al momento non ci sono chiare e significative evidenze che la dieta Mediterranea riduca la sua incidenza; sebbene sia evidente una tendenza positiva nelle donne in post-menopausa (5 studi prospettici di coorte e 8 case-control).

Altra forma tumorale molto frequente, soprattutto in USA, Oceania ed Europa Nord-occidentale è quello alla prostata, nei cui confronti si osserva una correlazione inversa con la dieta Mediterranea; si parla di una riduzione dell'ordine del 4% se si confrontano individui con la massima aderenza alla dieta rispetto a quelli con una più bassa aderenza (4 studi di coorte e 1 case-control).

Per quanto riguarda il rischio di cancro allo stomaco si evidenzia una riduzione del 27% sulla base dell'analisi dei pochi studi condotti; più numerosi sono gli studi clinici riguardo al rischio di tumore colon-rettale. Una meta-analisi di tutti questi studi rivela una riduzione del 17% del tumore colon-rettale in coloro che hanno dimostrato un'alta aderenza alla dieta Mediterranea. Molto confortanti sono le evidenze relative al rischio di tumore epatico, sebbene si fondano solo su 2 studi clinici; in entrambi i casi si rileva una riduzione marcata (42%) del rischio.

Per altre forme di cancro, pancreatico, ovarico, del tratto respiratorio e della testa, le evidenze non sempre sono concordi e in alcuni casi non significative.

Prendendo infine in esame i singoli componenti della dieta Mediterranea, esiste una significativa associazione tra assunzione di fibre e più in generale di cereali integrali e riduzione del rischio di cancro colon-rettale. Benefici in molteplici tipi di tumore (seno, apparato digerente, tratto respiratorio) sono stati imputati anche all'olio extravergine di oliva, fonte di acidi grassi monoinsaturi ma anche di altre sostanze polifenoliche (tirosole, oleuperiona) dalle note proprietà chemio-preventive. L'assunzione di frutta e verdura è correlata con una riduzione della mortalità in generale, ma non ci sono evidenze di una significativa associazione con le morti da cancro. Per quanto riguarda gli altri alimenti, pesce (fonte di acidi grassi poli-insaturi), latticini e vino rosso, i risultati disponibili sono molto spesso contraddittori e al momento non è possibile stabilire alcuna correlazione.

Infine gli autori sottolineano che l'assunzione di carni rosse e processate dovrebbe essere ridotto, in considerazione delle meta-analisi che evidenziano come un alto consumo di questi alimenti sia associato ad aumentato rischio di mortalità per tumori.

In conclusione i dati disponibili supportano il concetto che l'aderenza alla dieta Mediterranea riduce il rischio di incidenza e di mortalità tumorale, ma non è possibile individuare uno specifico alimento responsabile di questo effetto favorevole, sembra piuttosto il risultato sinergico dei diversi componenti tipici della dieta Mediterranea.

**Riferimento Bibliografico:**

Schwingshackl L, Hoffmann G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? *Curr Nutr Rep.* 2016;5:9-17. Epub 2015 Sep 23.

**Parole chiave:** dieta Mediterranea, rischio di cancro.

---

---

## **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),<br>Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)  |
| Web Editor                         | Dott. Federico Casale (Università di Torino)  |
| Hanno contribuito a questo numero: | Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari)<br>Prof. Domenico Motola (Università di Bologna)<br>Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia)<br>Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli)<br>Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli)<br>Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia) |

---

**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 contenuto 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.

---

## RICEZIONE 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.

---

---