



**Newsletter numero 194 dell' 01.08.2016**

**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

- Predisposizione all'uso e consapevolezza del paziente in materia di farmaci biosimili: un'indagine internazionale cross-sectional
- Efficacia della Rhodiola rosea nel trattamento della depressione-stato dell'arte
- Modalità di somministrazione di dulaglutide: implicazioni per l'aderenza al trattamento
- Effetti cardiovascolari degli inibitori della COX-2: prospettive dal punto di vista meccanicistico e clinico
- Effetti di escitalopram sulla mortalità da tutte le cause e ospedalizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco e depressione: risultati dello studio clinico randomizzato MOOD-HF

**- Dispositivi Medici in Evidenza -**

- Impatto clinico ed economico del dispositivo per la veicolazione di insulina V-Go® in pazienti ad alto rischio di scarso controllo glicemico
- Cateterismo trans-pedidio per la rivascularizzazione arteriosa degli arti inferiori: valutazione dei dispositivi medici per emostasi TR Band™ e VasoStat™

**Predisposizione all'uso e consapevolezza del paziente in materia di farmaci biosimili: un'indagine internazionale cross-sectional**

A cura della Dott.ssa Maria Teresa Galiulo e del Dott. Marco Tuccori

Il termine "biosimile" si riferisce a un prodotto di origine biologica, sviluppato in maniera tale che non vi siano differenze significative con il farmaco originator in termini di: efficacia, sicurezza e immunogenicità. I biosimili rappresentano delle opzioni di trattamento per la cura di molte patologie. Diversi farmaci biologici sono prossimi alla scadenza del brevetto, per cui è prevista l'approvazione di molti nuovi farmaci biosimili nei prossimi anni.

Gli obiettivi di questa indagine sono stati quelli di valutare il livello di consapevolezza, d'uso e conoscenza dei farmaci biosimili da parte dei pazienti, delle persone che prestano loro assistenza e della popolazione generale sia negli USA che nell'Unione Europea (UE); comprendere in che modo i biosimili vengano percepiti rispetto ai corrispettivi originator biologici; capire quali sono i vantaggi e gli svantaggi percepiti legati alla partecipazione ad un clinical trial e inoltre valutare l'influenza che i gruppi di supporto esercitano sui pazienti in merito all'utilizzo di un biosimile nella loro terapia.

Questo sondaggio è stato condotto dal 24 Aprile al 19 Maggio 2014 sia negli USA che nell'UE (UK, Francia, Spagna, Germania e Italia) da una compagnia di indagine demoscopica indipendente (Lieberman Research Worldwide, Los Angeles, CA, USA). I soggetti maggiorenni aderenti allo studio sono stati reclutati tramite internet, come campione rappresentativo per ogni paese in cui è stata condotta l'indagine (popolazione generale) oppure sono stati reclutati sia via web che non (pazienti malati; pazienti malati e aderenti ad associazioni di supporto; gruppi di parenti e/o operatori sanitari che li assistono). Tra i pazienti con patologia sono stati inclusi: soggetti affetti da malattie infiammatorie compreso il morbo di Crohn e colite ulcerosa, artrite reumatoide, psoriasi (da moderata a severa) per un periodo maggiore o uguale a sei mesi e con ultima visita dal medico curante effettuata negli ultimi 12 mesi. Sono stati inclusi anche quei pazienti che negli ultimi due anni avevano sviluppato cancro al seno, ai polmoni, al colon-retto o con linfoma non Hodgkin. Altri individui reclutati per lo studio sono stati: pazienti affetti dalle patologie sopra riportate ed aderenti ad associazioni di supporto; parenti dei pazienti o persone ad essi legate coinvolte nelle decisioni mediche e popolazione generale (tra i 18 e i 64 anni) costituita da persone sane. L'indagine è stata strutturata tramite una serie di domande a risposta chiusa (si/no), risposte che necessitavano di una classificazione o domande a risposta aperta nella lingua d'origine del partecipante allo studio (Inglese, Francese, Tedesco, Italiano o Spagnolo). A questi è stata fornita una definizione di biologico e di biosimile prima di effettuare l'indagine. L'analisi statistica è stata condotta tra i vari gruppi sopra descritti sia per l'UE che gli USA usando il *column proportion test* con un intervallo di confidenza del 95%. Non è stata fatta alcuna analisi per singola regione dell'UE (UK, Francia, Spagna, Germania e Italia) a causa delle piccole dimensioni del campione. Un totale di 3,198 soggetti ha risposto al sondaggio, di cui la maggior parte appartenenti all'UE (n=1,957; 61.2%) rispetto all'US (n=1,241; 38.8%). Circa i due terzi degli intervistati (n=2,134; 66.7%) apparteneva al gruppo di persone malate o di pazienti aderenti ad associazioni di supporto. La consapevolezza in merito alle terapie biologiche si è rivelata maggiore nel gruppo dei soggetti malati, in quello con pazienti aderenti ad associazioni di supporto e gruppi di parenti e/o operatori sanitari degli assistiti (45%-78%) verso la popolazione generale (27%;  $p < 0.05$ ). Solo il 6% della popolazione in studio ha riferito di avere una idea generale sui farmaci biosimili. Tra tutti i gruppi, quello con pazienti aderenti ad associazioni di supporto risulta essere costituito da persone più informate sui biosimili (20%-30%;  $p < 0.05$ ). Le maggiori differenze di opinioni si sono riscontrate in merito alla sicurezza, efficacia e alla possibilità di accesso a terapie con questi farmaci. In particolar modo, l'efficacia risulta essere l'aspetto per il quale i gruppi di persone intervistate hanno riportato più pareri discordanti. Inoltre è stato visto che, i soggetti maggiormente informati sui biosimili rispetto a quelli disinformati, presentavano una maggiore consapevolezza riguardo alla loro sicurezza. Differenze sono state evidenziate anche sulla percezione dei costi e sulla possibilità di accesso alla terapia con

farmaci biologici: una minoranza tra i soggetti meno informati ha dichiarato che queste terapie sono effettivamente accessibili. La percezione riguardo la sicurezza e l'efficacia dei farmaci biologici si è rivelata di poco superiore per gli originators rispetto ai biosimili, mentre l'impressione generale riguardo il prezzo e l'accesso alla terapia ha favorito i biosimili. In generale, i soggetti aderenti allo studio hanno mostrato di avere un'opinione positiva sulla partecipazione ai trial clinici e hanno riportato come benefici principali legati a questi: l'opportunità di accedere a trattamenti innovativi, la partecipazione allo sviluppo di nuove terapie e un ruolo attivo nella gestione della propria salute. Di contro: la paura di effetti collaterali, la possibilità di vedersi somministrare un placebo invece che un farmaco e l'impiego del proprio tempo per la partecipazione al trial, sono stati i tre principali aspetti negativi riportati durante l'indagine. Da questa è anche emerso che la volontà del paziente di iniziare una terapia con un biosimile è influenzata dall'azienda produttrice del farmaco e che la scarsa conoscenza dei biosimili sia causa di una ridotta predisposizione dei pazienti ad aderire ad una terapia con questi farmaci. Per questo motivo, si potrebbero fornire sia ai malati che alle persone che se ne prendono cura, maggiori informazioni riguardo ai requisiti che rendono un biosimile confrontabile in termini di efficacia e sicurezza al biologico originator. Inoltre, si potrebbe promuovere una collaborazione tra le persone che si occupano di fornire assistenza ai malati e i gruppi di supporto in modo da aumentare il grado di consapevolezza e di conoscenza dei pazienti. Questi ultimi infatti sono impegnati a prestare aiuto ai pazienti e svolgono un ruolo importante nella loro educazione alla salute. Tra i limiti legati all'indagine ci sono: le differenze demografiche tra gruppi di pazienti e di persone che prestano assistenza e la popolazione generale, una distribuzione geografica limitata dei partecipanti allo studio, l'uso di computer per la conduzione dell'indagine, la necessità di disporre di soggetti in grado di leggere il questionario nella lingua madre del paese in cui è stato fatto lo studio, l'uso di domande a risposta chiusa e la mancanza di un test di validazione ripetuto.

L'indagine ha messo in evidenza come sia necessaria una maggiore informazione sui biosimili e sui clinical trial in modo tale da aumentare la consapevolezza dei pazienti, permettendo loro di prendere decisioni ponderate sulla base delle informazioni ricevute.

**Parole chiave:** terapia biologica, biosimili, educazione del paziente.

**Conflitto di interessi:** Ira Jacobs, Ena Singh, K Lea Sewell e Lesley G Shane sono al momento dipendenti della Pfizer Inc. e sono proprietari di azioni o di stock option di Pfizer Inc. Ahmad AL-Sabbagh durante il periodo relativo alla conduzione dello studio era un impiegato della Pfizer Inc. ed è proprietario di azioni o di stock option di Pfizer Inc. Gli autori non riportano ulteriori conflitti di interesse.

**Riferimenti bibliografici:** Jacobs I, Singh E, Sewell KL, Al-Sabbagh A, Shane LG. Patient attitudes and understanding about biosimilars: an international cross-sectional survey. Patient Prefer Adherence. 2016 May 26; 10:937-48.

### **Efficacia della Rhodiola rosea nel trattamento della depressione-stato dell'arte**

*A cura della Dott.ssa Lara Testai*

Rhodiola rosea (*R. rosea*) è usata nella medicina tradizionale del Nord Europa e specialmente in Russia come rimedio per migliorare la performance lavorativa, per trattare la fatica, la debolezza e l'impotenza, nonché come droga adattogena per aumentare la resistenza allo stress fisico e mentale. Ancora oggi in Siberia si usa regalare un bouquet di radici dorate, come viene soprannominata la droga della pianta, al momento del matrimonio come augurio di fertilità.

Gli autori di questa review prendono in considerazione tutte le pubblicazioni sull'attività antidepressiva della *R. rosea* a ottobre 2015 presenti su medline e sulle librerie russe; infatti, dato l'uso tradizionale della pianta, numerosi studi clinici sono stati condotti in Russia.

Le prime evidenze precliniche relative all'efficacia antidepressiva delle radici e rizoma di *R. rosea* risalgono al 2002; dimostrando su topi esposti al test comportamentale del nuoto forzato. L'efficacia di *R. rosea* risultò comparabile a 2 antidepressivi comunemente usati nella terapia convenzionale (imipramina e amitriptilina) e superiore all'estratto di *Ipericum perforatum*.

Ulteriori evidenze sono state dimostrate successivamente sia somministrando l'estratto in acuto come singola dose, sia dopo trattamento cronico per 3 o 6 settimane.

Degli oltre 140 composti identificati nell'estratto del rizoma di *R. rosea*, si ritiene che l'azione antidepressiva sia imputabile a più componenti, visto che l'estratto o la miscela di vari costituenti attivi produce effetti maggiori dei singoli.

Interessante notare che sebbene sia stato osservato che rosiridina possiede attività inibitoria sulle due isoforme dell'enzima MAO, tuttavia la sua concentrazione nell'estratto è così bassa che non può da sola giustificare l'azione antidepressiva osservata.

Si ipotizza che tale azione sia legata a più complessi meccanismi coinvolgenti i mediatori di risposta allo stress, da una parte l'asse ipotalamo-ghiandola pituitaria-surrene, dall'altra il neuropeptide Y (NPY). È stato dimostrato che l'estratto di *R. rosea*, ma anche il salidroside (o rhodiolide) è in grado di modulare da una parte l'espressione del pathway di GPCR e stimolare dall'altra la produzione di NPY (che svolge un ruolo chiave nella depressione, visto che pazienti che soffrono di depressione maggiore hanno bassi livelli cerebrali di questa proteina), che a sua volta up-regola la proteina Hsp70 e quindi down-regola la proteina stress-indotta JNK; tale effetti contribuiscono infine all'incremento dei livelli di cortisolo.

Agli studi preclinici si affiancano numerose evidenze cliniche, i primi studi eseguiti su *R. rosea* nell'Unione Sovietica confermano infatti l'efficacia antidepressiva, visto che i pazienti in terapia con l'estratto manifestavano un miglioramento del tono dell'umore, dell'interesse e dell'attività; inoltre quando assunti in concomitanza con antidepressivi triciclici si registravano minori effetti avversi, sebbene non sia stato spiegato ancora il motivo. Tuttavia un'analisi attenta di questi trials rivela che raramente sono stati randomizzati o condotti in cieco, questo purtroppo riduce il valore scientifico e l'affidabilità dei risultati pubblicati.

Un trial clinico più recente è stato condotto utilizzando un estratto standardizzato di *R. rosea* (Rhodax®) in modo randomizzato e in doppio cieco su soggetti con una diagnosi di ansietà generalizzata. I sintomi di ansia, secondo la scala HRSA (Hamilton Anxiety Rating Scale) permetteva di osservare una riduzione ( $P < 0.01$ ) dell'ansia e anche una simile riduzione degli score riportati nella HRSD (Hamilton Depression Rating Scale).

Inoltre nel 2007 un trial clinico condotto su 89 soggetti con depressione moderata trattati con placebo, *R. rosea* 340 mg/die e 680 mg/die per 6 settimane, dimostrava che i sintomi venivano significativamente diminuiti nei gruppi trattati con entrambi i dosaggi di *R. rosea* ( $P < 0.0001$ ) e non per il placebo.

Infine, nel 2014-2015 è stato condotto un doppio cieco randomizzato di 12 settimane in cui *R. rosea* si dimostrava più sicura e maneggevole rispetto a sertralina ed ugualmente efficace. Simili risultati sono stati ottenuti con SHR-5, un estratto standardizzato contenente rosavina 3.07% e rhodiolide 1.95%, vs sertralina e placebo per 2 settimane. In questo caso si è osservata una riduzione del 50% dei sintomi, misurati utilizzando la scala HRSD.

In conclusione, nonostante la limitazione derivante dalla difficoltà di interpretazione degli studi russi, le evidenze pre-cliniche e cliniche più recenti dimostrano che *R. rosea* possiede effetti benefici sul tono dell'umore attraverso la regolazione di vari target cellulari coinvolti nella risposta allo stress; suggerendo quindi che potrebbe rappresentare una valida alternativa per il trattamento della depressione lieve ai farmaci convenzionali, spesso poco tollerati e non esenti da effetti avversi.

**Parole chiave:** *Rhodiola rosea*, antidepressivi, rhodiolide

**Fonte bibliografica:** Armsterdam J. D. & Panossian A. G. *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine*, 23, 770-783; 2016.

**Modalità di somministrazione di dulaglutide: implicazioni per l'aderenza al trattamento**

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Gli analoghi del *Glucagon like peptide-1* (GLP-1) sono una nuova classe di agenti terapeutici per il diabete mellito di tipo 2 (DM2) che causano una secrezione insulinica glucosio-dipendente e una riduzione della glucagonemia, migliorando il controllo glicemico. Inoltre, questi farmaci ritardano lo svuotamento gastrico e aumentano la sazietà, favorendo un calo ponderale. Nelle linee guida Americane ed Europee erano inizialmente raccomandati per la terapia di seconda o terza linea, in particolare in pazienti obesi o sovrappeso, per l'effetto sul peso corporeo; più recentemente il loro utilizzo è stato suggerito anche nei pazienti in triplice terapia con scarso controllo glicemico, come alternativa all'insulina prandiale, e in monoterapia quando la metformina è controindicata o non tollerata.

Nei pazienti diabetici, l'aderenza alla terapia è importante per controllare la progressione della malattia e prevenire le complicanze a lungo termine. Per questo si cerca di sviluppare strategie mirate alla semplificazione del trattamento, utilizzando agenti efficaci, a lunga durata d'azione, con somministrazioni meno frequenti. In questo contesto si inserisce dulaglutide, un nuovo analogo GLP-1 che richiede una sola somministrazione a settimana.

L'obiettivo della review era esplorare la modalità di somministrazione di dulaglutide e le sue implicazioni per l'aderenza al trattamento, in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2.

Per questa *review* è stata condotta una ricerca bibliografica su PubMed utilizzando il termine "dulaglutide", e sono stati presi in considerazione gli articoli, i comunicati stampa, e gli abstract presentati a congressi nazionali e internazionali fino al 31 ottobre 2015.

#### *Farmacologia e meccanismo d'azione*

Dulaglutide è un analogo del GLP-1 a lunga durata d'azione che può essere somministrato una volta a settimana. Il principio alla base della creazione del farmaco è che la fusione del GLP-1 con una molecola di trasporto più grande ne rallenta la clearance, prolungandone l'emivita. Il legame covalente di dulaglutide a un frammento Fc modificato (e quindi con ridotto potenziale immunogenico) dell'immunoglobulina umana G4 (IgG4) ha avuto come conseguenza un aumento della potenza in vitro di quattro volte, rendendo possibile una somministrazione settimanale.

#### *Farmacocinetica*

Gli esperimenti in vitro su cellule insulari pancreatiche isolate di ratto e scimmia cynomolgus hanno mostrato che una concentrazione di 300 nM di dulaglutide produce un incremento di quattro volte della secrezione insulinica, come il GLP-1 umano nativo.

In uno studio in vivo su scimmie cynomolgus, i livelli sierici del farmaco e quelli di C-peptide erano misurabili per 7 giorni dopo una singola iniezione sottocutanea (1.7 nmol/Kg).

Gli studi di fase I condotti su volontari sani con diverse dosi di dulaglutide (0.1, 0.3, 1, 3, 6, e 12 mg) hanno mostrato che la concentrazione massima del farmaco veniva raggiunta tra 24 e 48 ore dopo la somministrazione, e l'emivita media era circa 3.75 giorni (89.9 ore), con un coefficiente di variazione intrasoggetto del 18.7%. La riduzione della glicemia e l'incremento dell'insulinemia erano dose-dipendenti. Un ritardo dello svuotamento gastrico è stato osservato solo dopo la prima somministrazione di una dose settimanale di 1 o 3 mg e non allo stato stazionario.

Gli studi di fase Ib e II condotti su pazienti con DM2 naïve al trattamento farmacologico o in terapia con uno o due antidiabetici orali hanno testato varie dosi di dulaglutide (0.05, 0.1, 0.3, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0; 3.0, 5.0, e 8.0 mg) vs placebo. Lo stato stazionario era raggiunto dopo la seconda dose settimanale. Il tempo al raggiungimento della concentrazione massima variava tra 12 e 72 ore, l'emivita plasmatica determinata dopo l'ultima dose era 95.4 ore. La variabilità intra-soggetto dell'area sotto la curva era 14.6% e quella intersoggetto 30.8%. Sono state osservate riduzioni significative della glicemia a digiuno, dell'emoglobina glicata (HbA1c) media e della glicemia a due ore dal pasto per le dosi  $\geq 0.5$  mg, rispetto a placebo. La percentuale di pazienti che raggiungeva il target di HbA1c  $< 7\%$  e  $\leq 6.5\%$  era maggiore nel gruppo



dulaglutide. Sono stati inoltre osservati un incremento del modello omeostatico di valutazione della funzionalità delle cellule  $\beta^*$  e un significativo calo ponderale (1.34-2.55 Kg).

Non sono necessari aggiustamenti della dose in relazione a sito di iniezione, età, peso corporeo, sesso, razza, etnia, nè in caso di insufficienza renale lieve-moderata. Il farmaco non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale terminale.

#### *Modalità di somministrazione e potenziali effetti sull'aderenza al trattamento*

Dulaglutide è stato approvato nel 2014 alle dosi di 0.75 e 1.5 mg. Si somministra una volta a settimana per via sottocutanea, nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio, in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti. Si presenta sotto forma di penna pre-riempita e la soluzione ha un volume di 0.5 mL. Non richiede ricostituzione né selezione della dose, e il paziente non deve maneggiare l'ago perché questo viene estratto solo al momento della somministrazione e poi si retrae. La dose iniziale è 0.75 mg/settimana aumentabile a 1.5 mg se è necessario un miglior controllo glicemico. In caso di mancata assunzione di una dose, questa deve essere somministrata entro 3 giorni.

Efficacia e sicurezza di dulaglutide 0.75 e 1.5 mg vs comparatori attivi (exenatide 10  $\mu$ g, insulina glargina, metformina 2.000 mg/die, sitagliptin 100 mg, liraglutide 1.8 mg) e placebo sono state valutate in 6 RCT di fase III, gli studi AWARD (*Assessment of Weekly Administration of dulaglutide in Diabetes*), il cui endpoint primario era la variazione dell'HbA1c rispetto al basale. I trial, della durata di 26-104 settimane, sono stati condotti in pazienti con DM2, somministrando dulaglutide e il rispettivo comparatore in monoterapia o in aggiunta a 1 o 2 altri farmaci, a seconda dello studio. Sono stati arruolati un totale di 4287 pazienti (dulaglutide 1.5 mg, n=1424; dulaglutide 0.75 mg, n=1124), con un'età media di 54.1-56.7 anni. Dulaglutide 1.5 mg determinava una maggior riduzione dell'HbA1c rispetto a exenatide, insulina glargina, metformina, sitagliptin ed era non inferiore a liraglutide.

Sono state condotte analisi post hoc degli studi AWARD in cui l'endpoint composito era: HbA1c <7.0%, incremento ponderale  $\leq 0$  Kg, e il non verificarsi di ipoglicemia, a 26 settimane. Una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con dulaglutide ha raggiunto l'endpoint composito rispetto a quelli in terapia con i comparatori, escluso liraglutide.

Una recente meta-analisi di nove RCT coinvolgenti 6010 pazienti (dulaglutide, n=3885; comparatore o placebo, n=2125), ha mostrato che dulaglutide non aumenta il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con DM2.

Un'analisi farmacoeconomica ha dimostrato che nel setting Svedese dulaglutide 1.5 mg è più efficace e meno costoso di liraglutide 1.2 e 1.8 mg per il trattamento dei pazienti con DM2.

Riassumendo, gli studi hanno mostrato che l'efficacia, la sicurezza, la bassa incidenza di ipoglicemia e la convenienza di un'iniezione settimanale con un dispositivo auto-iniettabile semplice da utilizzare potrebbero favorire una maggiore aderenza alla terapia con dulaglutide. Infatti, quando analizzata, la compliance è risultata  $\geq 75\%$  nel 96.7-99.5% in media dei pazienti.

#### *La prospettiva del paziente: qualità di vita e soddisfazione/accettabilità del trattamento*

Negli studi AWARD è stata anche valutata la soddisfazione dei pazienti per il trattamento, utilizzando una serie di questionari. Con entrambe le dosi di dulaglutide sono stati osservati miglioramenti significativi del punteggio totale di *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*, *Impact of Weight on Self-Perception*, e della frequenza percepita di iperglicemia, rispetto a placebo, exenatide, liraglutide, e metformina. Per quanto riguarda il confronto con l'insulina, i risultati non erano ancora disponibili al 31 ottobre 2015. I tassi di completamento di tutti gli studi tranne uno (AWARD-5) erano elevati (range 75.2-90.8%).

Inoltre, in uno studio di fase IIIb di 4 settimane su pazienti naïve all'iniezione è stato osservato un elevato tasso di successo dell'iniezione iniziale (97.2%) e finale (99.1%), insieme a una significativa ( $p < 0.001$ ) riduzione della paura per l'auto-iniezione, misurati mediante una sottoscala modificata del *Diabetes Fear of Injecting and Self-Testing Questionnaire* e la *Medication Delivery Device Assessment Battery*. L'accettazione del dispositivo di auto-iniezione era elevata ( $>96\%$ ).

In una patologia cronica come il diabete mellito che richiede una terapia a vita, l'efficacia, la sicurezza e la convenienza di una somministrazione a settimana mediante un dispositivo auto-iniettabile facile da utilizzare, fanno sì che dulaglutide possa semplificare il trattamento dei

pazienti, migliorandone l'aderenza.

**Parole chiave:** diabete mellito tipo 2, dulaglutide, aderenza al trattamento, review.

**Riferimento Bibliografico:** Amblee A. Mode of administration of dulaglutide: implications for treatment adherence. Patient Prefer Adherence. 2016 Jun 2;10:975-82. doi: 10.2147/PPA.S82866. eCollection 2016.

Note

*\*metodo di quantificazione della resistenza insulinica mediante il calcolo (glicemia a digiuno x insulinemia a digiuno)/22,5.*

### **Effetti cardiovascolari degli inibitori della COX-2: prospettive dal punto di vista meccanistico e clinico**

*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

La Prostaglandina sintasi 2 (meglio nota come COX-2) è un enzima chiave nel metabolismo dell'acido arachidonico, la cui attività è essenziale sia in termini di salute che di malattia. La sua forma costitutiva è espressa in diversi tessuti, quali rene e cervello, mentre quella inducibile, si presenta, in risposta alle citochine infiammatorie, allo sforzo di taglio a flusso laminare e a fattori di crescita, in diversi tipi di cellule, tipo monociti/macrofagi, dell'endotelio vascolare, del carcinoma del colonretto

I prodotti della sua attività, la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e la prostaglandina I<sub>2</sub>, (detta prostaciclina, PGI<sub>2</sub>), sono coinvolti in diversi meccanismi fisiologici e patofisiologici come il processo emodinamico renale e il controllo della pressione sanguigna, la tromboresistenza endoteliale, il dolore, l'infiammazione e la tumorigenesi del colonretto. Questo spiega perchè gli inibitori della COX-2 hanno molteplici effetti clinici, dalla riduzione del dolore e dell'infiammazione, all'aumento della pressione sanguigna e del rischio di eventi aterotrombotici, alla diminuzione del rischio di carcinoma del colonretto.

È stata effettuata una revisione degli effetti cardiovascolari degli inibitori della COX-2 (FANS tradizionali e COXIB) con particolare riferimento ai meccanismi che contribuiscono agli esiti clinici dell'inibizione delle COX-2.

#### **Inibizione delle COX-1 e COX-2: la selettività per l'isoenzima come variabile continua**

*In vitro* la selettività COX1/COX-2 dei FANS è dose dipendente ed espressa come il rapporto tra le concentrazioni inibenti al 50% (IC<sub>50</sub>) la COX-1 e la COX-2, in base al quale il FANS risulta "selettivo" o "non selettivo" per la COX-2. Un metodo comunemente utilizzato per caratterizzare la selettività dei FANS valuta i livelli sierici di trombossano (TX) B<sub>2</sub> e i livelli plasmatici di PGE<sub>2</sub>, come risultati rispettivamente dell'attività della COX costitutiva e della COX indotta da lipopolisaccaride, nelle piastrine e nei monociti circolanti in campioni di sangue intero. Dal saggio si evince che l'inibizione COX-1/COX-2 non è così selettiva da giustificare la classica definizione dicotomica, bensì che la selettività per COX-2 è una caratteristica relativa piuttosto che assoluta, ovvero che anche inibitori altamente selettivi per COX-2 (etoricoxib), a concentrazioni elevate possono diventare inibitori della COX-1 e che esiste una sovrapposizione sostanziale tra le selettività per la COX di alcuni FANS (diclofenac e nimesulide) e di alcuni coxib (celecoxib). Questo saggio applicato in studi *ex vivo* ha evidenziato una variabilità interindividuale della selettività degli inibitori della COX, che potrebbe essere in parte spiegata dalla variabilità farmacocinetica.

#### **Dalla valutazione ex vivo della capacità di biosintesi dei prostanoidi alla valutazione in vivo della biosintesi dei prostanoidi e dell'inibizione**

La riduzione della produzione di TXB<sub>2</sub> piastrinico e di PGE<sub>2</sub> nei monociti può riflettere con precisione il grado di inibizione delle isoforme COX tramite i livelli ematici del farmaco inibitore,

ma non riflette l'effettivo tasso di biosintesi dei prostanoidi e di inibizione *in vivo*. Difatti, la relazione tra inibizione dell'attività della COX *ex vivo* e la riduzione della biosintesi dei prostanoidi *in vivo* non è necessariamente lineare, così come l'inibizione dell'attività della COX-1 piastrinica, deducibile dai livelli sierici di TXB<sub>2</sub>, e la riduzione della biosintesi del TXA<sub>2</sub>, come indicato dall'escrezione urinaria dell'11-deidro-trombossano B<sub>2</sub> (TXM). Esiste invece una correlazione lineare tra inibizione dell'attività della COX-2 nei monociti, come si evince dalla produzione della PGE<sub>2</sub> indotta dal lipopolisaccaride, e la riduzione della biosintesi della PGI<sub>2</sub>, deducibile dalle concentrazioni urinarie di 2,3-dinor-6-keto-PGF1 $\alpha$  (PGIM).

In base alla selettività per COX-2 e alla dose giornaliera, i FANS tradizionali e i COXIB presentano diversi gradi di inibizione della COX-1 a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, che variano dal 10% dei coxib (rofecoxib e etoricoxib) al 95% del naproxene ad alte dosi. Alla luce della relazione non lineare, soltanto alte dosi di naproxene (500 mg) potrebbero produrre un effetto simile all'aspirina sull'attivazione piastrinica TXA<sub>2</sub>-dipendente *in vivo*, in quanto allo stesso modo sopprimono l'escrezione urinaria di TXM nell'intervallo di tempo tra le dosi. Per contro, tutti gli altri FANS tradizionali e i COXIB produrrebbero una riduzione da lieve a moderata dell'attivazione delle piatrine *in vivo* per effetto della non completa soppressione dell'attività della COX-1. Quindi, sebbene la selettività biochimica per COX-2 sia una variabile continua, la selettività funzionale è una caratteristica condivisa da molti FANS tradizionali (ad eccezione del naprossene ad alte dosi) e COXIB, perchè tutti inibiscono la COX-1 piastrinica in un intervallo non funzionale (<95%).

Misurazioni dell'escrezione urinaria del TXM sono state ampiamente utilizzate per caratterizzare l'attivazione piastrinica in differenti quadri clinici quali la sindrome coronarica acuta, l'ictus ischemico acuto, neoplasie mieloproliferative, diabete di tipo I e II e nell'associazione con diversi fattori di rischio cardiovascolari. Allo stesso modo, misurazioni dei livelli urinari di PGIM sono stati utilizzati per definire la risposta omeostatica della biosintesi di prostanoidi endoteliali all'attivazione piastrinica transitoria o persistente. Tuttavia, negli studi sull'uomo un limite importante è la valutazione di fonti precise dei metaboliti urinari dei prostanoidi. Alcuni studi suggeriscono l'attività della COX-1 piastrinica come fonte principale di biosintesi del TXA<sub>2</sub> e di escrezione del TXM. Tuttavia, la produzione extrapiastrinica di TXA<sub>2</sub>, ad esempio a livello del rene, e l'espressione della COX-2 nelle cellule infiammatorie possono contribuire all'escrezione del TXM. Similmente, studi a breve termine hanno dimostrato che l'attività della COX-2 sulla biosintesi della PGI<sub>2</sub> e sull'escrezione del PGIM comporta una riduzione della PGIM urinaria paragonabile tra diversi inibitori della COX-2 non correbbili tra loro per struttura, come nimesulide, celecoxib, rofecoxib, o naproxene, a prescindere dal loro grado di selettività per la COX. Il contributo della COX-1 endoteliale sulla produzione fisiologica della PGI<sub>2</sub> resta ancora da studiare sull'uomo.

### **Esiti dell'inibizione dell'isoforma COX sulla funzionalità del sistema cardiovascolare**

Sebbene studi sperimentali sul danno cardiovascolare in modelli animali hanno stabilito che la riduzione della PGI<sub>2</sub> indotta dalla inibizione della COX-2 rimuove l'effetto protettivo antitrombotico, antiipertensivo e antiaterogeno *in vivo*, caratterizzare gli effetti dell'inibizione della COX-2 sulla funzionalità cardiovascolare nell'uomo è oggetto di numerose controversie. L'effetto inibitorio della COX-2 sulla funzionalità endoteliale è stato valutato tramite la dilatazione flusso-mediata (FMD), endotelio-dipendente, dell'arteria brachiale. Alla luce di aumenti della FMD riportati in pazienti ipertesi e con malattia coronarica trattati con celecoxib 200 mg per 1-2 settimane, e di mancato miglioramento della FMD riportato in pazienti con artrite reumatoide trattati con indometacina (75 mg) o rofecoxib (12,5 mg), appare evidente che sia i FANS tradizionali che i COXIB aumentano la pressione sanguigna in pazienti ipertesi o normotesi e interferiscono sugli effetti degli antiipertensivi nella diminuzione della pressione sanguigna. Quanto detto è anche confermato per il paracetamolo che presenta una debole attività inibitoria sulla COX-2 con modesta selettività per la COX-2.

Al contrario, basse dosi di aspirina (75 mg giornaliere) non influiscono sul controllo della pressione sanguigna, nè sulla funzionalità renale in pazienti con diabete di tipo II, in linea con la mancanza di effetto sulla produzione di prostanoidi da parte della COX-2 renale in soggetti sani. In generale, le evidenze suggeriscono che tutti gli inibitori della COX-2 (incluso aspirina ad alte dosi) hanno esiti negativi sul controllo della pressione sanguigna per azione sulla COX-2



renale e sistemica, ovvero ritenzione idrica e di sodio e aumento della vasocostrizione. Studi precedenti hanno inoltre suggerito un minore effetto ipertensivo del celecoxib rispetto al rofecoxib, ma il disegno di questi studi non consente un confronto tra i due regimi terapeutici in termini di grado e durata dell'inibizione della COX-2.

A fronte di una facile valutazione degli effetti emodinamici e renali della inibizione della biosintesi di prostanoidi COX-2-dipendente, restano invece difficili da inquadrare le conseguenze sulle piastrine, alla luce dell'attivazione piastrinica falsata durante e dopo il prelievo ematico e del contributo parziale della COX-2 sull'escrezione di TXM in particolari quadri clinici associati all'attivazione piastrinica, quali fumo di sigaretta e trombocitemia essenziale.

Il meccanismo di delezione della COX-2 vascolare nel topo riduce l'espressione dell'enzima ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) con conseguenze sul rilascio e sull'attività dell'ossido nitrico (NO). Similmente nell'uomo, in soggetti sani, il trattamento con celecoxib 200 mg o naproxene 500 mg per una settimana ha mostrato un aumento plasmatico del 20% di un inibitore dell'eNOS, la dimetilarginina asimmetrica (ADMA), con conseguente diminuzione del rilascio di NO.

Tuttavia, resta ancora da chiarire il significato funzionale di queste modeste variazioni biochimiche.

### **Conseguenze vascolari gravi da inibizione della COX-2**

Le evidenze provenienti dagli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) sugli inibitori della COX-2 vanno valutate alla luce di alcune considerazioni. Sulla base della precedente valutazione sulle caratteristiche biochimiche e funzionali si potrebbe pensare che sia l'aumento transitorio dell'attivazione piastrinica nei siti di fessurazione o rottura dell'ateroma sia l'aumento prolungato della pressione arteriosa potrebbero contribuire agli esiti negativi cardiovascolari dell'inibizione della COX-2, come risultati, rispettivamente, dell'azione fisiologica antiaggregante e dell'azione vasodilatante della PGI<sub>2</sub> circolante. Se predominasse l'azione sulle piastrine ci si aspetterebbe un'insorgenza precoce del rischio coronarico, mentre un'azione predominante sulla pressione sanguigna comporterebbe un rischio cerebrovascolare più a lungo termine. Oltretutto, la concomitante e persistente inibizione della COX-1 piastrinica – una caratteristica dell'aspirina e del naproxene ad alte dosi – se da un lato attenuerebbe gli eventi protrombotici conseguenti all'inibizione della COX-2, dall'altro non avrebbe alcun effetto sull'aumento a lungo termine della pressione sanguigna.

I risultati di metanalisi di tutti gli RCT, pubblicati e non, sui FANS, realizzati dalla "Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration" sono in linea con le premesse teoriche, sottolineando la prevalenza del meccanismo più largamente accettato del rischio cardiovascolare associato agli inibitori della COX-2.

Un limite importante di questi studi è rappresentato dall'utilizzo, come trattamento di confronto dei COXIB, di tre FANS soltanto, ovvero diclofenac, ibuprofene e naproxene, e ad alte dosi; pertanto, mancano dati sulle terapie a base di FANS tradizionali attualmente disponibili e sulla loro sicurezza cardiovascolare a dosi più basse.

Come emerso da diversi RCT a breve termine che valutavano 10 giorni di terapia con celecoxib rispetto a placebo dopo intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico, l'aumento di rischio cardiovascolare maggiore sembra comparire precocemente e, come invece emerso da RCT a lungo termine, sembra risolversi lentamente. È stato riscontrato un aumento di circa il 40% di eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale o decesso per cause vascolari) da COXIB o diclofenac, soprattutto dovuti ad un aumento del 75% di eventi coronarici maggiori; teoricamente non sono emerse differenze significative dei tassi di incidenza di celecoxib e rofecoxib vs. placebo; ibuprofene ha mostrato un impatto simile, ma non significativo, sul rischio di eventi vascolari maggiori e un rischio significativo doppio di eventi coronarici maggiori, mentre per naproxene non è stato registrato nessun aumento significativo del rischio di eventi maggiori coronarici o vascolari. Nessun FANS è risultato associato ad aumento di ictus, ma non si può escludere del tutto tale effetto a causa dell'ampio intervallo di confidenza. Il rischio di decesso per cause vascolari è aumentato del 60% con i COXIB e diclofenac, con ibuprofene –non significativo, ma non con naproxene. L'effetto degli eventi vascolari maggiori era indipendente dalle caratteristiche al basale, mentre il rischio

assoluto causato dai FANS era direttamente proporzionale al rischio vascolare dei pazienti al basale.

Di seguito si riportano alcune considerazioni sulla correlazione tra meccanismo d'azione ed esiti cardiovascolari.

Il pattern degli effetti cardiovascolari gravi degli inibitori della COX-2 è coerente con l'aumento del rischio di eventi coronarici (soprattutto di natura aterotrombotica), poichè dovuto ad un minore controllo della PGI<sub>2</sub> endoteliale sull'attivazione piastrinica ai siti di fessurazione o rottura degli ateromi, che, per contro, non potrebbe spiegare la comparsa precoce dell'aumentato rischio. Considerando la rapida insorgenza, così come l'"apparente" mancanza del rischio di stroke, sembra difficile che l'aumento della pressione sanguigna (altro meccanismo plausibile) possa aver influito maggiormente sul rischio cardiovascolare. Peraltro, la mancanza di effetti aterotrombotici associata ad alte dosi di naproxene, a differenza di alte dosi di diclofenac e ibuprofene, suggerisce che mantenere un adeguato controllo della COX-1 piastrinica nelle 12 ore dell'intervallo tra le dosi può attenuare le gravi conseguenze vascolari dell'inibizione della PGI<sub>2</sub>.

Infine, l'evidenza che sia i FANS tradizionali che i coxib presentano un rischio raddoppiato di insufficienza cardiaca, tale da richiedere ricovero ospedaliero, è in linea con il rischio dovuto all'inibizione della COX-2 indipendente da come varia il grado di inibizione della COX-1 piastrinica, come previsto per le gravi complicazioni più probabilmente da riferirsi agli esiti emodinamici dell'inibizione della COX-2 nel rene e nel sistema vascolare.

In conclusione, sebbene il rischio relativo di gravi complicazioni gastrointestinali da FANS è sostanzialmente più elevato di quello di eventi vascolari gravi, il rischio assoluto di entrambi gli eventi è abbastanza simile e quelli cardiovascolari possono impattare maggiormente sulla mortalità a breve termine e invalidità a lungo termine rispetto a quelli gastrointestinali. Inoltre, l'aumentato rischio di complicazioni aterotrombotiche è il risultato del meccanismo di inibizione della COX-2, a prescindere dal grado di selettività.

Un limite importante di queste metanalisi è la mancanza di evidenze sulla possibilità che il rischio vascolare dei COXIB possa essere attenuato dall'uso concomitante di aspirina, a causa di una scarsa rappresentanza nei trial di soggetti in trattamento con aspirina.

**Parole chiave:** insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, FANS, prostacicline, ictus, trombociti.

#### Riferimento bibliografico

Patrono C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. Br J Clin Pharmacol (2016) DOI:10.1111/bcp.13048.

### **Effetti di escitalopram sulla mortalità da tutte le cause e ospedalizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco e depressione: risultati dello studio clinico randomizzato MOOD-HF**

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La depressione è una patologia 2-3 volte più comune nei soggetti affetti da scompenso cardiaco rispetto alla popolazione generale. Pazienti sani ma depressi sono a maggior rischio di sviluppare patologie coronariche, ma a seguito di un infarto del miocardio, gli esiti sono ancor peggiori. Diverse meta-analisi indicano che la prevalenza della depressione nei pazienti con scompenso cardiaco varia dal 10% al 40%, a seconda della gravità della patologia e rappresenta un fattore predittivo di mortalità e riospedalizzazione in tali soggetti. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) sono farmaci ampiamente utilizzati per il trattamento della depressione e, tra questi, sertralina ed escitalopram mostrano il miglior profilo di efficacia e sono meglio tollerati rispetto agli altri antidepressivi di nuova generazione. Fino ad ora è stato condotto un solo studio clinico (*Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure, SADHART-CHF*) con l'obiettivo di valutare l'efficacia degli

SSRIs nei pazienti con scompenso cardiaco. Da tale studio è emerso che, in confronto al placebo, la sertralina non ha migliorato i sintomi depressivi o la patologia a livello cardiaco, ma i benefici del trattamento sono stati valutati solo a 12 settimane.

Data, quindi, la necessità di ulteriori studi di più lunga durata, è stato condotto lo studio "Effects of Selective Serotonin Re-Uptake Inhibition on Morbidity, Mortality and Mood in Depressed Heart Failure Patients" (MOOD-HF) al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di escitalopram in pazienti con scompenso cardiaco e depressione, partendo dal presupposto che il trattamento antidepressivo dovrebbe ridurre l'aumento del rischio di mortalità e morbilità associato alla depressione in pazienti con insufficienza cardiaca.

Lo studio MOOD-HF è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che è stato condotto in 16 centri in Germania. Gli sperimentatori principali hanno supervisionato la conduzione dello studio e l'analisi dei dati, mentre la revisione dello stesso è stata affidata ad un comitato indipendente per il monitoraggio della sicurezza e dei dati. Tutti i pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco (classi II-IV della *New York Heart Association*) e frazione di eiezione ventricolare sinistra <45% nei precedenti 3 mesi sono stati sottoposti ad un questionario (*9-item Patient Health Questionnaire, PHQ-9*) per valutare la presenza della patologia depressiva. I pazienti con uno score di 12 punti o maggiore sono stati sottoposti ad una visita psichiatrica (mediante un'intervista clinica strutturata basata sul *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-German version of the Fourth Edition; DSM-IV*) (SCID), il cui esito è stato stabilito 2 settimane più tardi per escludere un'eventuale condizione transitoria. I pazienti con diagnosi di depressione maggiore, in accordo ai criteri DSM-IV durante la SCID, sono stati invitati a partecipare allo studio MOOD-HF. I pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 escitalopram (10-20 mg/1 volta al giorno) o placebo per 24 settimane in aggiunta alla terapia per lo scompenso cardiaco. La dose iniziale è stata di 5 mg/die, incrementata a 10 mg/die dopo 3 settimane e a 20 mg/die dopo 6 settimane. Una più lenta titolazione o aggiustamento del dosaggio è stata consentita per motivi di tollerabilità. La dose raggiunta alla 12<sup>a</sup> settimana è stata considerata la dose di mantenimento. Dal 5 dicembre 2011, la massima dose è stata limitata a 10 mg/die nei pazienti ultrasessantacinquenni a seguito di raccomandazioni stabilite dalla casa produttrice. Durante i consulti telefonici e le visite è stata eseguita un'assistenza al paziente anche per l'adeguato utilizzo dei farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco già precedentemente impiegati e risultati efficaci. La terapia di mantenimento e lo stato clinico dei pazienti è stato valutato ogni 6 mesi. Dopo la visita finale, i pazienti sono stati sottoposti anche ad una valutazione psichiatrica al fine di definire la necessità di proseguire con la terapia antidepressiva. Il primo paziente è stato randomizzato l'11 marzo 2009, mentre l'ultimo il 24 febbraio 2014.

I cardiologi hanno utilizzato la scala MADRS (*10-item Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) per valutare lo stato depressivo. Lo score di tale scala può variare da 0 a 60, dove i valori più alti indicano uno stato depressivo maggiore (score 0 a 6: normale; 7 a 19: lieve; 20 a 34 moderato; >34 severa). Ulteriori misure di sicurezza hanno incluso il monitoraggio, mediante telefonate settimanali, dei sintomi depressivi e dello stato cardiaco soprattutto durante l'aggiustamento del dosaggio.

L'endpoint primario di efficacia composito è stato il tempo al primo evento di decesso da tutte le cause o ospedalizzazione (esclusa l'ospedalizzazione programmata per cause non cardiache). Gli obiettivi secondari psicometrici pre-specificati hanno riguardato lo score complessivo MADRS alla 12<sup>a</sup> settimana, lo stato di ansia valutato secondo il questionario PHQ e la qualità di vita valutato in base al questionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ). Altri obiettivi secondari sono stati: tempo al decesso cardiovascolare o ospedalizzazione da scompenso cardiaco, livelli sierici di escitalopram, farmacoterapia e gravità dello scompenso cardiaco, stato cardiaco e sicurezza. Sono state, inoltre, eseguite analisi per sottogruppi per l'obiettivo primario. La valutazione del *time to event* è stata fatta in cieco da una commissione indipendente utilizzando criteri pre-specificati.

E' stata stimata una percentuale annua per l'endpoint primario del 36% con placebo ed è stata ipotizzata una riduzione relativa del 25% di esso con escitalopram, corrispondente ad un *Hazard Ratio* (HR) di 0,705. In accordo a ciò, sarebbero stati necessari 257 eventi per

raggiungere una potenza dello studio dell'80% con un errore di tipo I dello 0,5. La percentuale totale di eventi dopo arruolamento di 240 pazienti ha indicato una percentuale considerevolmente più alta rispetto a quella di ospedalizzazione prevista (60%). Pertanto, il ricalcolo dei dati ha indicato che 414 pazienti (invece di 700) sarebbero stati sufficienti per raggiungere l'80% di potenza dello studio e mantenere anche il valore di HR. Il 28 febbraio 2014, è stato sospeso l'arruolamento sulla base dell'inconsistenza dei dati dopo raccomandazione del comitato indipendente per il monitoraggio della sicurezza e dei dati. La decisione è stata intrapresa durante il normale iter di revisione dello studio e non sulla base di condizioni pre-specificate. Dopo tale data, i successivi appuntamenti hanno rappresentato la visita finale per tutti quei pazienti che partecipavano allo studio da almeno 6 mesi. I pazienti che erano stati arruolati da un tempo minore hanno continuato fino al 6° mese. Il *follow-up* è stato completato il 2 settembre 2014. L'analisi dei dati è stata condotta secondo il modello *intention to treat*, che ha incluso tutti i pazienti che hanno assunto almeno una dose del farmaco in studio. L'*endpoint time to event* è stato analizzato secondo il modello di regressione di Cox e i risultati (corretti e non) sono stati presentati come HR al 95% dell'intervallo di confidenza (IC).

Lo screening usando il questionario PHQ-9 è stato eseguito su 11.086 pazienti, di cui 2.872 erano idonei all'ulteriore valutazione con SCID e 773 pazienti hanno acconsentito a sottoporsi all'intervista. Dei 508 pazienti per i quali è stata fatta diagnosi di depressione maggiore, 376 rientravano in tutti i criteri di inclusione e sono stati sottoposti a randomizzazione; tuttavia, 4 hanno ritirato il loro consenso prima di cominciare ad assumere il trattamento e sono stati esclusi da tutte le analisi. Un totale di 372 pazienti (185 nel gruppo escitalopram e 187 nel gruppo placebo) hanno assunto almeno 1 dose di farmaco. I dosaggi del trattamento in studio sono stati confrontati alla 12<sup>a</sup> settimana (con una media di 15,8 mg per escitalopram e 14,9 mg per il placebo). La durata media di partecipazione allo studio è stata di 18,4 mesi nel gruppo escitalopram e 18,7 mesi nel gruppo placebo. I pazienti arruolati erano soprattutto di sesso maschile e con un'età media di 62 anni. In media i pazienti al basale presentavano una gravità della depressione da lieve a moderata, un'alterata qualità di vita correlata alla patologia cardiaca e un grado moderato di ansia senza alterazione cognitiva. L'evento dell'*endpoint* primario si è verificato in 116 pazienti (63%) del gruppo escitalopram e in 119 pazienti (64%) nel gruppo placebo (HR=0,99; IC95%: 0,76-1,27; P=0,92). Nessuna differenza significativa è stata osservata per qualsiasi esito al *time to event* nell'analisi corretta e non. Il valore medio dello *score* MADRS variava da 20,2 (8,6) al basale a 11,2 (8,1) alla 12<sup>a</sup> settimana con escitalopram e da 21,4 (8,8) al basale a 12,5 (7,6) alla 12<sup>a</sup> settimana con placebo (differenza tra i gruppi=-0,9; IC95%: -2,6 a 0,7; P=0,26). I dosaggi medi giornalieri del trattamento in studio era confrontabili tra i due gruppi (15,8 [6,4] mg con escitalopram e 14,9 [7,6] con placebo). La differenza complessiva tra i gruppi, mediante i valori di tutte le valutazioni MADRS è stata di -0,9 (ic95%: -2,3 A 0,4; P=0,16). I risultati del questionario PHQ-9 hanno confermato una remissione comparabile dei sintomi depressivi sia nel gruppo escitalopram che placebo, mentre gli *score* della scala KCCQ indicavano miglioramenti clinicamente rilevanti dello stato di salute e della qualità di vita tra i gruppi. Tuttavia, le differenze non hanno raggiunto una significatività statistica ad eccezione della scala KCCQ, che ha mostrato valori più alti nei pazienti del gruppo placebo a 12 mesi. Lo stato di ansia è diminuito analogamente in entrambi i gruppi. I livelli di escitalopram si sono mantenuti nel *range* terapeutico (15 ng/mL - 80 ng/mL) durante tutto lo studio. L'aderenza alla terapia è stata soddisfacente; infatti, l'86% dei pazienti presentava livelli di escitalopram al di sopra del livello minimo misurabile di 6,3 ng/mL alla terza visita, l'88% alla quarta visita, l'85% alla quinta visita e il 73% alla sesta visita. Alla 12<sup>a</sup> settimana, il 95% dei pazienti assumeva ACE-inibitori o sartani e beta-bloccanti. La percentuale di pazienti che assumeva i dosaggi raccomandati è aumentata progressivamente fino alla 12<sup>a</sup> settimana. E' stata, inoltre, osservata una variazione dello stato e della gravità dello scompenso dal basale al sesto e dodicesimo mese.

L'analisi esplorativa ha suggerito che, a prescindere dal trattamento, la remissione dei sintomi depressivi o il marcato miglioramento dopo 6 settimane non riduceva l'HR per l'*endpoint* primario. Inoltre, gli *score* più alti al basale, secondo la scala MADRS, sono stati associati ad esiti peggiori nei pazienti trattati con escitalopram piuttosto che con placebo. Nel gruppo escitalopram, la percentuale di pazienti che ha sospeso il trattamento è stato dell'11% dopo 6

settimane e del 15% dopo 12 rispetto al 5 e 7% nel gruppo placebo ( $P=0,04$  alla 6<sup>a</sup> settimana e  $P=0,02$  alla 12<sup>a</sup> settimana). Nel complesso, non vi sono state differenze in termini di sicurezza, in particolare come gravità degli eventi avversi, ad eccezione del peggioramento dello stato depressivo, che si è verificato molto più spesso nei pazienti del gruppo placebo.

In conclusione, nello studio descritto, che ha coinvolto 372 pazienti con scompenso cardiaco cronico e depressione, il trattamento con escitalopram è risultato ben tollerato, ma non vi è stata alcuna differenza rispetto al placebo nel ridurre il rischio di mortalità e morbidità ad essi associato.

I dati ottenuti sono risultati simili a quelli raggiunti nello studio con sertralina, in cui non si è avuto alcun beneficio dopo 6 mesi di trattamento antidepressivo. Sebbene l'efficacia di escitalopram per il trattamento della depressione sia considerata superiore a quella della sertralina e la durata del trattamento sia stata estesa a 24 mesi (di fatto poco superiore ai 18 mesi data la precoce sospensione dello studio) in confronto alle sole 12 settimane dello studio SADHART—HF, la terapia con tale antidepressivo non ha avuto alcun beneficio nei pazienti dello studio MOOD-HF. Gli autori hanno, peraltro, evidenziato come limiti dello studio, la mancanza di risultati generalizzabili e la difficoltà nel randomizzare i pazienti per alcune controindicazioni al trattamento, la razza prevalentemente bianca e la sede dello studio interamente in Germania. Inoltre, i risultati non forniscono informazioni sull'uso di escitalopram in particolari sottogruppi, che sono risultati resistenti alla terapia antidepressiva, come donne, adulti di razza nera e gli over 65enni.

Pertanto, nei pazienti con scompenso cardiaco cronico con ridotta frazione di eiezione e depressione, il trattamento con escitalopram della durata di 18 mesi non ha ridotto in maniera significativa la mortalità da tutte le cause e l'ospedalizzazione rispetto al placebo e non vi è stato un significativo miglioramento della depressione. Tali dati non supportano, quindi, l'uso di escitalopram nei pazienti con tali concomitanti patologie.

**Parole chiave:** escitalopram, mortalità da tutte le cause, ospedalizzazione, scompenso cardiaco, depressione, studio clinico randomizzato e controllato.

#### **Riferimento bibliografico:**

Christiane E. Angermann et al. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(24):2683-2693.

#### **Conflitto d'interesse:**

Vari autori hanno dichiarato di aver ricevuto un contributo economico (*grant, personal fee, ecc.*) da diverse aziende farmaceutiche. Lo studio è stato finanziato dal Ministero dell'Istruzione e della Ricerca Tedesco e dalla casa farmaceutica Lundbeck AS Denmark.

---

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

#### **Impatto clinico ed economico del dispositivo per la veicolazione di insulina V-Go® in pazienti ad alto rischio di scarso controllo glicemico**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

La terapia con insulina è normalmente effettuata per via sottocutanea e generalmente viene prescritta a pazienti con scarso controllo glicemico; tuttavia oltre il 30% dei pazienti rimane a scarso controllo nonostante la terapia insulina. Questo scarso controllo rende necessaria la valutazione dei potenziali vantaggi in termini di un migliore controllo glicemico da parte di modalità di somministrazione alternative. Il dispositivo V-Go® Disposable Insulin Delivery è un



dispositivo indossabile per pazienti adulti che richiedono insulina. Questo dispositivo offre un metodo semplice di somministrazione di basale e bolo di insulina per coprire le escursioni sia a digiuno che postprandiali di glucosio con una applicazione per 24 h. Il dispositivo contiene 100 U di insulina radipa e, applicato alla cute, in seguito a pressione del bottone inserisce un ago di 4.6 mm, 30-gauge, sottocute che inizia il rilascio di un prestabilito continuativo basale di insulina per 24 h. La copertura del momento del pasto viene raggiunta con la semplice pressione sequenziale di due bottoni. La veicolazione di insulina con V-Go® è stata associata ad un migliorato controllo glicemico in un ampio spettro di pazienti e si è dimostrato essere un metodo costo-efficace per la veicolazione basale-bolo di insulina in confronto alle iniezioni multiple. Tuttavia, manca una valutazione sulla popolazione ad alto rischio.

Scopo di questo studio retrospettivo è stato valutare se lo switch di pazienti dall'insulina iniettata per sottocutanea V-Go® possa avere ricadute cliniche ed economiche in pazienti con scarso controllo della patologia [emoglobina glicata (A1C)>9%].

I dati demografici e clinici (A1C, prescrizioni di insulina, ipoglicemizzanti non-insulina, peso corporeo, BMI, co-morbidità e eventi ipoglicemici riportati dal paziente) sono stati estratti dal database dei dati medici elettronico del Diabetes America, un sistema specializzato in diabete che comprende 13 centri dello stato del Texas, USA. La ricerca sistematica di potenziali pazienti per lo switch a V-Go® è stata condotta avvalendosi di parole chiave con limite temporale tra 1 Aprile 2013 e 31 Ottobre 2014. Criteri di inclusione sono stati: diagnosi di diabete mellito; età  $\geq$  21 anni; A1C al basale compresa tra 9 e 14 % (entro le 6 settimane dall'inizio di V-Go®); precedente prescrizione di insulina basale o basale-bolo irrispettivamente al ricorso di altri ipoglicemizzanti non-insulina e lo switch a V-Go®; almeno una misurazione della A1C inseguito all'uso di V-Go®. Sono stati esclusi pazienti che fossero stati trattati con insulina 500 U prima dell'uso di V-Go® o che avessero usato V-Go® 500 U (non approvato dall'FDA), avessero ricevuto insulina attraverso microinfusore appena prima di iniziare l'uso di V-Go®, in gravidanza o in allattamento, in caso di impossibilità di determinare la dose di insulina per incompletezza della cartella, storia di cancro pancreatico.

I dati clinici sono stati raccolti al basale e alla visita di *follow-up*, quando è stata effettuata la misurazione dell'A1C durante il trattamento con V-Go®, oppure alla data di fine dell'osservazione, 31 Marzo 2015. Gli *outcome* valutati ha compreso la variazione media dell'A1C rispetto al basale e la percentuale di pazienti che ha raggiunto una riduzione nell'A1C dell'1% durante la terapia con V-Go®. Inoltre, è stata condotta una valutazione economica per determinare l'impatto sul budget della farmacia e la proiezione delle implicazioni sul totale dei costi sanitari.

Sono stati inclusi 97 pazienti per una durata media di uso di V-Go® per la somministrazione di insulina pari a  $13.6 \pm 6.9$  settimane. Il peso medio è risultato  $98 \pm 22$  kg. Più del 60 % dei soggetti aveva una durata di diabete  $\geq$  10 anni. Alla maggioranza dei pazienti era stata prescritta al basale insulina in regime basale-bolo ed erano state diagnosticate co-morbidità multiple. Lo switch a V-Go® è risultato un una variazione media dell'A1C di -2.0 % (-1.7 - 2.3, 95 % CI;  $P < 0.001$ ) da un basale di 10.5 %. Il 73 % (71/97) dei pazienti ha raggiunto una riduzione dell'A1C dell'1 %. Il 36% ha raggiunto un A1C di 8 %. Lo switch a V-Go® ha comportato una variazione nella dose giornaliera totale pari a -39.1 unità/die (-28.7 - -49.6, 95 % CI;  $P < 0.001$ ) da un basale di 98.7 unità/die. Cinquantadue pazienti non hanno avuto variazioni nell'uso concomitante di altri ipoglicemizzanti non-insulina, 23 hanno avuto un aumento e 16 una riduzione. L'analisi economica ha mostrato un risparmio diretto per la farmacia pari a 119.30 dollari/paziente/mese (18.80-219.60,  $P = 0.020$ ).

Gli autori riportano come limiti dello studio il disegno retrospettivo a breve termine dello studio e la mancanza di un gruppo di controllo parallelo. Inoltre, viene evidenziato come l'analisi dei costi è stata basata sulla prescrizione medica estrapolata dalle cartelle ma non tiene conto dell'effettiva aderenza. L'inclusione esclusiva di pazienti con almeno una misurazione di *follow-up* dell'A1C potrebbe aver causato una riduzione della rappresentatività della popolazione in

studio che potrebbe essere composta principalmente di pazienti con una maggiore propensione all'aderenza. Il ricorso all'autodichiarazione da parte dei pazienti per gli eventi di ipoglicemia può aver causato una stima errata della sua prevalenza effettiva. D'altro canto gli autori affermano che lo studio rispecchia la popolazione reale non esposta ad iniziative educazionali, procedure speciali o formazione specifica.

In conclusione, gli autori affermano che lo studio supporta l'efficacia di V-Go® come alternativa per la somministrazione di insulina in pazienti ad alto rischio con un scarso controllo glicemico. Dopo lo switch a V-Go®, infatti, si è osservato ad una riduzione significativa dell'A1C, della dose di insulina e dei costi diretti della farmacia. Questi risultati, riflettendo la situazione nella pratica clinica reale possono essere applicati più estesamente al sistema sanitario.

**Parole chiave:** V-Go®, sistemi di rilascio di insulina, costo-efficacia

**Conflitto d'interesse:** Gli autori hanno ricevuto finanziamenti o impiegati e azionisti della Valeritas, Inc., Bridgewater, NJ, USA, ditta sviluppatrice del dispositivo V-Go®

**Riferimento bibliografico:**

Lajara R. et al., The Clinical and Economic Impact of the V-Go(®) Disposable Insulin Delivery Device for Insulin Delivery in Patients with Poorly Controlled Diabetes at High Risk. *Drugs Real World Outcomes*. 2016 Jun 2;3(2):191-199.

**Cateterismo trans-pedidio per la rivascularizzazione arteriosa degli arti inferiori: valutazione dei dispositivi medici per emostasi TR Band™ e VasoStat™**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Negli ultimi anni si tende sempre più ad utilizzare l'accesso per via pedidia (arteria pedidia/tibiale anteriore) negli interventi di rivascularizzazione femoro-poplitea e infragenicolare. Questa tecnica ha portato alla combinazione di approcci anterogradi/retrogradi nel caso di trattamento di patologia femoro-poplitea, ed è diventata di scelta nel caso di trattamento della stenosi o di occlusione. Introduuttori vascolari a guaina sono di solito posti a livello dell'accesso tibiale per permettere il successivo inserimento di dispositivi di rivascularizzazione (stent, cateteri etc.). I pazienti normalmente sono in terapia anticoagulante dal momento in cui viene posizionato l'introduttore fino a quando questo viene rimosso. Per questo è richiesta una compressione manuale prolungata a livello dell'accesso tibiale in seguito a rimozione dell'introduttore a guaina al fine di assicurare il processo di emostasi. Fino ad oggi non ci sono dati sull'efficacia e sulla sicurezza di dispositivi per emostasi a livello dell'arteria radiale quando applicati a livello dell'arteria pedidia come alternativa della compressione manuale.

Scopo del presente studio è stato valutare efficacia e sicurezza dei dispositivi medici per emostasi TR Band™ e VasoStat™ in seguito a cateterismo trans-pedidio per la rivascularizzazione arteriosa degli arti inferiori.

Nell'arco di un periodo di 14 mesi, presso il centro privato *Chinatown Cardiology* e l'Ospedale *Mount Sinai Beth Israel* (New York, USA) sono stati arruolati consecutivamente 314 pazienti sottoposti a cateterismo trans-pedidio e a rivascularizzazione bilaterale degli arti inferiori per malattia arteriosa periferica sintomatica. L'accesso attraverso l'arteria pedidia o tibiale è stato scelto in base alle preferenze del paziente e del medico operatore, all'esperienza maturata nell'esecuzione di più di 1500 procedure di rivascularizzazione per via trans-pedidia e per la minor insorgenza di effetti collaterali. In seguito a rivascularizzazione, il processo di emostasi è stato indotto a livello del sito di puntura con il TR Band™ Radial Artery Compression Device

(large size, Terumo Medical Corporation) o con il VasoStat™ Hemostasis Device (Forge Medical, inc) secondo preferenza del medico operatore. I pazienti sono stati arruolati in seguito a diagnosi di malattia arteriosa periferica sintomatica bilaterale degli arti inferiori e sottoposti ad intervento del secondo arto dopo 30 giorni dal primo così da poter effettuare una dettagliata valutazione dell'esito del primo intervento. Per ogni paziente sono stati registrati i seguenti dati come potenziali fattori in grado di influenzare il processo di emostasi: tipo di dispositivo per emostasi, pervietà di accesso vasale, diametro del vaso e tempo d'insorgenza di patologia arteriosa (ematoma o pseudoaneurisma etc.), accesso vasale pedidio/tibiale, numero di punture, dose di eparina, volume impiegato di mezzo contrasto e tempo di fluoroscopia.

Sono stati trattati 215 pazienti con il dispositivo TR Band™ Radial Artery Compression e 99 soggetti con il dispositivo VasoStat™ Hemostasis. Pur presentando la maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi iperlipidemia, ipertensione, e malattia con grado Rutherford 3-4, non sono state riscontrate differenze significative sulle caratteristiche basali dei pazienti nei due gruppi. Riguardo all'accesso vasale (arteria pedidia/tibiale anteriore, arteria tibiale posteriore, arteria peroneale) non sono state evidenziate differenze significative fra i due gruppi, anche se l'arteria pedidia/tibiale anteriore è stata quella impiegata più frequentemente. Il diametro medio iniziale del vaso tibiale è risultato essere significativamente più piccolo nel gruppo VasoStat™. Un tasso maggiore di individui è stato sottoposto ad atrectomia orbitale nella coorte con VasoStat™ (98%) rispetto a quella con TR Band™ (28%;  $P < 0,001$ ) e ad un dose significativamente maggiore di eparina nei soggetti con VasoStat™. D'altra parte il numero medio di tentativi di puntura sono stati più numerosi nel gruppo di individui con TR Band™ (TR Band™=1,5 tentativi rispetto a VasoStat™=1,2 tentativi;  $P < 0,068$ ). L'emostasi sul sito di puntura è stata raggiunta in tutti i 314 pazienti in un intervallo di 2 ore dalla rimozione dell'introduttore a guaina ma in due casi sono insorti sul sito di accesso, due pseudoaneurismi asintomatici, inferiori ad 1 cm di diametro nei 30 giorni post-intervento. In particolare, uno è avvenuto in seguito all'utilizzo di TR Band™ a livello dell'accesso dell'arteria tibiale posteriore dopo rimozione di una guaina 4 Fr mentre l'altro è insorto in seguito all'uso di VasoStat™ a livello dell'accesso dell'arteria tibiale posteriore dopo rimozione di una guaina 4 Fr. Nessun rischio di pseudoaneurisma è stato dimostrato fra i due dispositivi ( $P=0,53$ ). A 30 giorni post intervento, l'aumento medio di diametro del vaso a livello dell'accesso tibiale è stato maggiore nel gruppo VasoStat™ (+0,17 mm,  $P=0,01$ ) rispetto a TR Band™ (+0,15 mm,  $P=0,005$ ). Perdita di pervietà è stata riscontrata tramite ecoDoppler in due pazienti con TR Band™ ed in un soggetto con VasoStat™ ( $P=1.0$ ); d'altra parte è importante sottolineare che tutti questi tre pazienti avevano in comune: malattia con grado Rutherford 4, guaina 4 Fr ed accesso a livello dell'arteria pedidia/tibiale anteriore. Infine non state evidenziate altre complicazioni per nessuno dei due dispositivi.

In conclusione, questo studio presenta i primi dati preliminari di efficacia e sicurezza per entrambi i dispositivi TR Band™ e VasoStat™, impiegati per indurre il processo di emostasi a livello dell'accesso pedidio/tibiale. In particolare, il dispositivo VasoStat™ ha richiesto un ridotto monitoraggio e minori aggiustamenti nella forza di compressione sul sito di puntura nel periodo post operatorio ed è, inoltre, risultato favorire un più facile accesso per l'indagine ecoDoppler del vaso distale al sito di puntura. Entrambi i dispositivi hanno permesso la dimissione di tutti pazienti entro due ore dall'intervento.

**Parole chiave:** emostasi, rivascularizzazione arteriosa degli arti inferiori, cateterismo tibiale

**Conflitto d'interesse:** non dichiarato

**Riferimento bibliografico:**

Kwan TW et al. Comparison of TR Band™ and VasoStat™ Hemostasis Devices following Transpedal Catheterization for Lower Extremity Revascularization for Peripheral Arterial Disease. J Interv Cardiol. 2016 doi: 10.1111/joic.12311

## 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:	Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e 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 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@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---