



Newsletter numero 197 dell' 01.10.2016

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

- Semaglutide ed outcomes cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2
- Beneficio della terapia di testosterone a lungo termine in maschi con carenza di testosterone e una storia di malattie cardiovascolari: dati osservazionali e di vita reale da uno studio di registro
- Esperienze reali su fingolimod e dimetilfumarato per la sclerosi multipla
- Studio di popolazione sull'efficacia degli avvisi di sicurezza sulla prescrizione di antipsicotici in anziani con demenza nel Regno Unito ed in Italia
- Efficacia dell'associazione fluticasone furoato-vilanterol nel trattamento della BPCO nella pratica clinica
- Tasso di sospensione della terapia con omalizumab in pazienti affetti da asma di grado severo: review dei dati presenti in letteratura e nella pratica clinica

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- La maschera laringea ProSeal determina una maggiore perdita aerea rispetto al dispositivo i-gel in pazienti adulti sottoposti ad anestesia generale: risultati di una meta-analisi
- Rilascio automatizzato di insulina in gravidanza in pazienti con diabete di Tipo 1

Semaglutide ed outcomes cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Le patologie cardiovascolari sono la principale causa di morte in pazienti con diabete di tipo 2 (*Type 2 Diabetes Mellitus*, T2DM).

Il semaglutide, un analogo del GLP-1 con un'emivita di circa una settimana, è ad oggi in sviluppo ed in attesa di approvazione per il trattamento del T2DM. Le agenzie regolatrici richiedono che ne venga stabilita la sicurezza cardiovascolare.

Lo studio "Preapproval Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6)" è stato sviluppato per valutare la non inferiorità del semaglutide rispetto al placebo in termini di sicurezza cardiovascolare in pazienti con diabete di tipo 2.

Questo è stato uno studio randomizzato in doppio cieco con controllo placebo svolto in 230 siti distribuiti in 20 paesi.

I pazienti sono stati divisi casualmente con un rapporto 1:1:1:1 per ricevere rispettivamente 0.5mg o 1 mg di semaglutide una volta alla settimana o un rispettivo volume di placebo.

Il periodo coperto dallo studio è stato di 109 settimane (104 di trattamento e 5 di *follow-up*).

Pazienti con T2DM e con un livello di emoglobina glicata pari o superiore al 7% erano eleggibili. I principali criteri di inclusione sono stati un'età di 50 anni o più con patologie cardiovascolari riconosciute, insufficienza cardiaca cronica, o insufficienza renale cronica di stadio 3 o superiore o un'età di 60 anni o più con almeno un fattore di rischio cardiovascolare.

I criteri chiave di esclusione considerati sono stati il trattamento con un inibitore della dipeptidil-peptidasi 4 nei 30 giorni precedenti lo *screening*, o con un agonista al recettore GLP-1 entro 90 giorni prima dello *screening*; un evento coronarico o cerebrovascolare acuto entro 90 giorni prima della randomizzazione; rivascolarizzazione di un'arteria coronarica, carotide, o di un'arteria periferica; o dialisi a lungo termine.

La randomizzazione dei pazienti è stata stratificata in funzione dello status della patologia cardiovascolare, dell'utilizzo di insulina e della funzionalità renale. È stato utilizzato un protocollo di aumento progressivo della dose (0.25 mg per 4 settimane, 0.5 mg per altre 4 settimane e successivamente la dose di mantenimento). L'*outcome* primario considerato è stato la morte per cause cardiovascolari, infarto al miocardio non fatale, o ictus non fatale. Controlli continui di efficacia e sicurezza sono stati svolti tra il basale e le 104 settimane.

Tra il febbraio 2013 e il dicembre 2013, un totale di 4346 pazienti è stato valutato, e di questi 3297 sono stati randomizzati. Il periodo medio di osservazione è stato di 2.1 anni, e tra i gruppi di trattamento non vi erano differenze dal punto di vista demografico e clinico. Uno degli eventi relativi all'*outcome* primario è incorso nel 6,6% dei pazienti trattati e nel 8.9% dei pazienti placebo ($p < 0.001$ per la non inferiorità e $p = 0.02$ per la superiorità).

Un infarto miocardico non fatale si è verificato in 47 pazienti (2,9%) nel gruppo semaglutide e 64 pazienti (3,9%) nel gruppo placebo, una differenza che non è risultata significativa ($P = 0,12$). Un ictus non fatale si è verificato in 27 pazienti (1,6%) nel gruppo semaglutide e 44 pazienti (2,7%) nel gruppo placebo ($P = 0,04$). Il rischio di morte per cause cardiovascolari era simile nei due gruppi, con decessi segnalati in 44 pazienti (2,7%) nel gruppo semaglutide e 46 pazienti (2,8%) nel gruppo placebo.

Alla settimana 104, nei pazienti che ricevevano semaglutide, la media dell'emoglobina glicata era passata da 8.7% a 7.6% (gruppo 0.5 mg) o 7.3% (gruppo 1 mg), mentre il valore per i gruppi placebo si è assestato su 8.3% ($p < 0.001$). Il trattamento ha portato inoltre ad una significativa riduzione del peso, dell'insorgenza di nefropatie, della pressione vascolare e della frequenza cardiaca, mentre non ha variato l'insorgenza di retinopatie.

Per quel che riguarda gli eventi avversi, effetti collaterali gastrointestinali di moderata intensità si sono riscontrati maggiormente nei gruppi trattati rispetto ai gruppi placebo.

In sintesi, in pazienti con diabete di tipo 2 con alto rischio cardiovascolare, il rischio di morte per cause cardiovascolari, di infarto cardiaco o ictus non fatale è risultato significativamente minore nel gruppo trattato con semaglutide in confronto al gruppo placebo, dimostrandone quindi la non inferiorità

Parole chiave: Semaglutide, Diabete di tipo 2, rischio cardiovascolare

Conflitto di interessi: La Novo Nordisk è sponsor dello studio

Riferimenti bibliografici: Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D., Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Esteban Jódar, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Julio Rosenstock, M.D., Jochen Seufert, M.D., Ph.D., Mark L. Warren, M.D., Vincent Woo, M.D., Oluf Hansen, M.Sc., Anders G. Holst, M.D., Ph.D., Jonas Pettersson, M.D., Ph.D., and Tina Vilsbøll, M.D., D.M.Sc., for the SUSTAIN-6 Investigators. *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med. 2016 Sep 15. [Epub ahead of print].

Beneficio della terapia di testosterone a lungo termine in maschi con carenza di testosterone e una storia di malattie cardiovascolari: dati osservazionali e di vita reale da uno studio di registro

A cura del Prof. Andrea Tarozzi

La carenza di testosterone (TD; ipogonadismo) è una condizione riconosciuta per i soggetti maschi di età > 70 anni. La terapia con testosterone (TTH) è stata a lungo segnalata come un trattamento efficace e sicuro nei soggetti con TD, e diversi studi hanno registrato effetti benefici di TTH in soggetti con malattia vascolare periferica e angina pectoris. Ulteriori studi mostrano, inoltre, l'impatto negativo della condizione d'ipogonadismo sulla salute generale e la qualità della vita dei maschi.

Nonostante la convinzione che il testosterone può aumentare l'incidenza di malattia coronarica (CAD), le evidenze scientifiche suggeriscono che la TD aumenta la probabilità e il grado di aterosclerosi coronarica. L'ipogonadismo è stato, inoltre, associato a un aumentato rischio di tutte le cause e cardiometabolico, nonché di mortalità cardiovascolare (CV), al contrario livelli alti di testosterone sono stati associati a una minore incidenza di arresto cardiaco improvviso. Comunque, alcuni recenti studi hanno riportato risultati controversi tra la TTH e gli eventi cardiovascolari. In merito, la Food and Drug Administration e l'Agenzia Europea per i Medicinali hanno valutato i dati disponibili e hanno concluso che non ci sono prove sufficienti per sostenere che la TTH possa contribuire a un aumento del rischio di malattie cardiovascolari (CVD). Comunque, studi a medio termine, più recenti, hanno confutato queste affermazioni. Al momento, non esistono studi che hanno valutato gli effetti a lungo termine della TTH nei maschi con una storia di malattia cardiovascolare.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare gli effetti a lungo termine di TTH fino a 8 anni nei maschi affetti da TD e con una storia di CVD.

Lo studio ha previsto la raccolta di dati da registri osservazionali cumulativi di 622 soggetti, non selezionati con almeno due diagnosi d'ipogonadismo (definito come testosterone ≤ 12.1 nmol/L, in presenza di sintomi), nell'ambito del quale sono stati poi identificati 77 soggetti maschi (12,4% di tutti i soggetti) con una storia di malattia cardiovascolare. In questo sottogruppo, i soggetti avevano registrato una precedente diagnosi di CAD (n= 48), e/o una storia di infarto miocardico (n= 7), e/o un evento di ictus (n= 40).

All'inizio della terapia l'età media dei 77 maschi era di 61 ± 5 anni e il successivo tempo medio di follow-up è stato di $7,3 \pm 1,2$ anni (minimo, 4 anni; massimo, 8 anni). Tutti i soggetti di questo sottogruppo sono stati costantemente trattati per via parenterale con testosterone undecanoato (Nebido®, Bayer AG, Leverkusen, Germania) con intervalli di 3 mesi, a seguito di un intervallo iniziale di 6 settimane, per un massimo di 8 anni.

I criteri d'inclusione per la somministrazione di testosterone erano due misure separate, al mattino, di testosterone totale ≤ 12.1 nmol/L e la presenza di sintomi d'ipogonadismo misurati con la scala di Aging Male Symptoms. I criteri di esclusione erano un precedente trattamento con androgeni, cancro alla prostata o livelli di antigene prostatico specifico > 4 ng/ml, esame rettale digitale positivo e International Prostate Symptom Score (IPSS) > 19 punti, cancro al seno, eventi recenti di angina, apnea severa del sonno non trattata.

L'analisi dei dati dei 77 maschi affetti da ipogonadismo con una storia di malattia cardiovascolare che ha ricevuto TTH, ha registrato una perdita di peso significativa e una diminuzione della circonferenza della vita e dell'indice di massa corporea (BMI). In particolare, il peso medio è sceso da 114 ± 13 kg a 91 ± 9 kg con un cambiamento di peso di -24 ± 1 kg rispetto all'inizio di TTH. La circonferenza della vita è diminuita da 112 ± 8 cm a 99 ± 6 cm, con un cambiamento di circonferenza di vita di -13 ± 0.3 cm rispetto all'inizio di TTH. BMI è diminuito da 37 ± 4 a 29 ± 3 con un cambiamento di -8 ± 0.2 kg/m² rispetto all'inizio della terapia a lungo termine.

I parametri cardiometabolici come il profilo lipidico (colesterolo totale, lipoproteine a bassa e alta densità, trigliceridi), controllo della glicemia (emoglobina glicata), pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca e la pressione del polso sono migliorati in modo significativo e sostenibile. Nessun paziente ha subito un evento cardiovascolare avverso maggiore durante il tempo di osservazione.

I risultati di questo studio evidenziano che nei maschi con ipogonadismo e una storia di CVD la TTH a lungo termine diminuisce i fattori di rischio cardiometabolico e può essere efficace nella prevenzione secondaria già in atto di eventi CV.

Il presente studio evidenzia le seguenti criticità: i) il disegno sperimentale non permette di valutare gli effetti di TTH nei soggetti maschi con CVD esistente; ii) gli eventi CV sono stati segnalati dai soggetti maschi come parte della loro anamnesi; iii) l'assenza di un monitoraggio di concomitante uso di altri farmaci rispetto alla TTH; iv) l'assenza di gruppi di soggetti di controllo.

Conflitti d'interesse: Ahmad Haider e Aksam Yassin hanno ricevuto un contributo economico parziale per la gestione dei dati e per viaggi di lavoro da Bayer Pharma. G Doros ha ricevuto un contributo economico per l'analisi statistica dei dati da Bayer Pharma. Farid Saad è un dipendente a tempo pieno di Bayer Pharma. Karim Sultan Haider e Giuseppe MC Rosano non dichiarano conflitti d'interesse.

Parole chiave: maschi, ipogonadismo, testosterone, terapia a lungo termine, rischio cardiovascolare.

Riferimenti bibliografici: Haider A et al. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study. *Vasc Health Risk Manag.* 2016 Jun 14;12:251-61.

Esperienze reali su fingolimod e dimetilfumarato per la sclerosi multipla

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La sclerosi multipla (SM) è una condizione cronica demielinizzante infiammatoria ad eziologia sconosciuta. Si tratta di una delle più comuni malattie del sistema nervoso centrale, che colpisce più di 2,3 milioni di persone in tutto il mondo. Circa il 90% dei pazienti ha inizialmente la forma recidivante-remittente della sclerosi multipla (SMRR). Ad oggi le terapie modificanti la malattia (DMT) hanno lo scopo di prevenire le recidive, così come ritardare l'aggravarsi della patologia e le disabilità. Dal 1993 e fino a tempi recenti, le DMT approvate dalla FDA erano in forma iniettabile, ma queste sono state associate ad una aderenza non ottimale, ad un aumento del rischio di recidiva e ad un aggravarsi della patologia. I motivi della non-aderenza includono fattori correlati alla preparazione iniettabile e agli eventi avversi dei farmaci stessi. Fingolimod, un DMT orale approvato dalla FDA nel 2010, ha dimostrato di avere un'efficacia superiore ad un DMT comparator iniettabile, con evidenze di una maggiore aderenza e persistenza, grazie in parte al migliore profilo di tollerabilità nonché alle modalità di somministrazione. Nonostante sia ben tollerato il fingolimod richiede un monitoraggio di 6 ore dopo la somministrazione della prima dose.

Il dimetilfumarato, approvato dalla FDA nel 2013, è un altro DMT orale con efficacia favorevole rispetto alle DMT iniettabili. A differenza di fingolimod, non richiede il monitoraggio, ma alcuni report suggeriscono che alcuni pazienti mostrano scarsa tollerabilità nei primi 60 giorni di

trattamento. La tollerabilità di fingolimod e dimetil fumarato è stata valutata in studi clinici e studi retrospettivi, piuttosto che in studi di popolazione meno controllati, nel mondo reale.

Questo studio ha analizzato le esperienze riferite dai pazienti associati ad un iniziale trattamento con fingolimod o dimetil fumarato, al fine di confrontare gli eventi avversi riferiti dai pazienti, i livelli di soddisfazione o di insoddisfazione per il trattamento in termini di efficacia e convenienza e descrivere altri risultati correlati all' impatto sociale e alla disabilità.

È stato effettuato uno studio osservazionale trasversale, mediante questionario, su pazienti con SMRR negli Stati Uniti in trattamento attuale o passato con fingolimod o dimetilfumarato. È stato sviluppato un questionario on-line comprendente una serie di misure. La prima sezione includeva domande su 9 eventi avversi specifici dei farmaci in esame che rappresentano i cinque principali eventi avversi possibili per ciascuno dei due prodotti in base all' incidenza rispetto al placebo, come riportato nelle etichette dei prodotti della FDA per ciascun prodotto (fingolimod: mal di schiena, tosse, diarrea, mal di testa, influenza; dimetilfumarato: dolore addominale, diarrea, vampate di calore, nausea, vomito). L' effetto collaterale etichettato come "influenza" è stato riportato nel questionario come "sintomi simil-influenzali". È stato, inoltre, somministrato il questionario di soddisfazione per il trattamento (TSQM), una scala di 14 item che misura la soddisfazione dei pazienti con i farmaci, compresi gli eventi avversi, l'efficacia, la convenienza e la soddisfazione globale. Tutti i punteggi TSQM vanno da 0 a 100, di cui i punteggi più alti indicano una maggiore soddisfazione per il trattamento. Un singolo elemento è stato sviluppato per valutare l' impatto della SM sulle attività sociali negli ultimi 4 settimane, con cinque opzioni di risposta verbale (da 'mai' a 'tutto il tempo').

Lo stato di disabilità è stato valutato utilizzando la scala Multiple Sclerosis Rating Scale-Revised (MSRS-R), una misura dello stato funzionale MS-correlato riferito dal paziente, convalidato psicometricamente e clinicamente in una popolazione di pazienti con SMRR. La scala comprende i domini funzionali di "camminare", "uso di braccia e mani", "visione", "parlare chiaramente", "Ingoiare", "disfunzione dell'intestino o della vescica", "pensiero/cognizione/memoria" e "intorpidimento/formicolio/sensazione di bruciore/dolore". I punteggi per ogni scala vanno da 0 a 4, e il punteggio totale della MSRS-R varia da 0 a 32, di cui i punteggi più alti indicano una maggiore disabilità. La disabilità è stata valutata utilizzando il questionario patient-determined disease steps (PDDS), una scala di 9 livelli che fornisce un punteggio che indica il livello riferito dal paziente di disabilità nel complesso, che va da 0 (cioè normale camminata) a 9 (cioè costretto a letto).

Il progetto pilota è iniziato con i 5 pazienti che hanno completato il sondaggio on-line e hanno partecipato ad una intervista per fornire un feedback sulla chiarezza e adeguatezza delle istruzioni, oggetti e opzioni di risposta. Sulla base del feedback, sono state apportate piccole modifiche nella formulazione degli articoli per migliorare la chiarezza o per mantenere la coerenza tra oggetti simili, e sono state aggiunte opzioni di risposta supplementari ad alcuni elementi per catturare possibili opzioni.

I partecipanti allo studio sono stati reclutati da una comunità di pazienti online, PatientsLikeMe, una rete di ricerca che permette ai pazienti con SM di interagire, monitorare i loro dati sanitari nel corso del tempo, contribuire alla ricerca, e migliorare la loro autogestione. Tutti i partecipanti alla comunità online con diagnosi di SM sono stati invitati via e-mail e dotati di un URL. I criteri di ammissibilità includevano diagnosi di RRMS, uso attuale o passato di fingolimod o dimetilfumarato, 18 anni di età, e la conoscenza della lingua inglese. Sono stati esclusi i pazienti arruolati in uno studio clinico, mentre è stato consentito un precedente trattamento con altri DMT. Al fine di avere sufficiente esperienza con entrambi i farmaci, i partecipanti dovevano essere stati trattati con entrambi i farmaci per un minimo di 7 giorni e, per coloro che assumevano fingolimod, di aver completato la fase di monitoraggio precoce; ai soggetti che avevano iniziato un trattamento da meno di 7 giorni prima dello screening è stato chiesto di aspettare fino al 7° giorno di terapia. In questo caso, il partecipante è stato inviato un promemoria via email dopo l'8° giorno di trattamento per completare l'indagine.

Le analisi principali sono state effettuate su tutti quei partecipanti ammissibili che hanno risposto al sondaggio in base quattro gruppi di studio definiti: partecipanti attualmente in trattamento con fingolimod (CF), i partecipanti attualmente in trattamento dimetilfumarato (CDMF), i partecipanti che hanno iniziato e poi interrotto fingolimod (DF), e coloro che hanno

iniziato e poi interrotto dimetilfumarato (DDMF). Se un paziente ricadeva in più di un gruppo di trattamento, è stato assegnato al gruppo di trattamento più recente.

Il sondaggio è stato effettuato dal 3 aprile 2014 all' 8 agosto 2014. Sono stati invitati 6256 pazienti, 470 sono stati esaminati come ammissibili, 206 sono stati esaminati non ammissibili (per i criteri di inclusione ed esclusione) e un totale di 283 hanno completato il sondaggio. Due pazienti sono stati esclusi dall'analisi perché i loro dati hanno indicato che avevano iniziato la terapia attuale meno di 7 giorni prima del completamento dell'indagine. Le dimensioni dei campioni finali per i 281 soggetti ammissibili sono stati i seguenti: CF (N = 61), CDMF (N = 129), DF (N = 32), DDMF (N = 59). Nel complesso, le caratteristiche demografiche e cliniche sono risultate simili in tutti i gruppi di studio; tuttavia, il campione era maggiormente rappresentato da soggetti di sesso femminile, soprattutto nei sottogruppi DF e DDMF.

Tra i vari gruppi di terapia in corso, il farmaco maggiormente assunto per la SM è stato il copanone (glatiramer acetato). I pazienti CF hanno mostrato una maggiore frequenza nell'assunzione di copaxone come terapia precedente più recente (CF: 27,9%, CDMF: 19,4%), mentre i pazienti CDMF avevano una maggiore probabilità di aver interrotto il trattamento prima di iniziare il dimetilfumarato (CDMF: 9,3%, CF: 1,6%,) o di aver assunto interferone beta-1a come precedente terapia più recente (CDMF: 18,6%, CF: 8,2%).

Gli eventi avversi alla precedente terapia sono stati riportati come motivo per passare alla terapia in corso dal 67,3% dei soggetti CF e dal 44,1% dei pazienti CDMF. Altri motivi comunemente riportati sono stati: voler assumere un trattamento orale (CF: 63,3%, CDMF: 61,8%), percepita mancanza di efficacia del farmaco precedente (CF: 38,8%, CDMF: 31,4%), difficoltà nell'assumere il farmaco precedente come prescritto (CF: 32,7%, CDMF: 15,7%), e le preoccupazioni in materia di sicurezza del precedente farmaco (CF: 28,6%, CDMF: 27,5%).

Tra i soggetti che hanno interrotto la terapia, i pazienti DDMF avevano una maggiore probabilità per indicare eventi avversi come una delle ragioni per la sospensione rispetto ai pazienti DF (78,0 vs 43,8%, rispettivamente). Quando è stato chiesto di fornire la ragione principale per la sospensione, le tre risposte più comuni sono state: eventi avversi (DF: 46,9%, DDMF: 67,8%), mancanza di efficacia (DF: 25,0%, DDMF: 15,3%), altri motivi (DF: 15,6%, DDMF: 10,2%). Circa la metà dei pazienti in ciascun gruppo ha indicato che la decisione di interrompere la terapia è stata una decisione congiunta tra paziente e medico. Una maggiore percentuale di pazienti DMF (40,7%) ha riferito che la decisione è stata principalmente presa da loro stessi, rispetto ai pazienti DF (28,1%), ma la distribuzione complessiva delle risposte tra i due gruppi era simile.

Tra i gruppi di terapia in corso, i pazienti CDMF hanno riferito maggiormente dolore addominale, diarrea, sintomi simil-influenzali, rossori, e nausea come eventi avversi associati al trattamento, rispetto ai pazienti CF, ma la frequenza è stata simile nei 2 gruppi. Dopo correzione per le covariate, i pazienti CDMF avevano un aumento del rischio di sperimentare dolore addominale (odds ratio, OR cioè 15.79), vampate di calore (OR 12.51), e uno qualsiasi degli eventi avversi citati (OR 7,49). Altri eventi avversi nei pazienti CDMF, per i quali è stato osservato un aumento marcato del rischio anche dopo correzione, sono stati diarrea (OR 2,30) e nausea (OR 3.16).

Tra i pazienti che hanno interrotto la terapia, un effetto di gruppo è stato osservato con i pazienti DDMF che hanno mostrato una frequenza più che doppia nei seguenti eventi avversi (DDMF vs. DF): dolore addominale (57,6 vs. 5,6%), diarrea (44,1 vs 15,6%), vampate di calore (72,9 contro 25,0%), nausea (52,2 vs 18,8%), e vomito (28,8 vs . 6.3%). La frequenza degli eventi avversi rimanenti sono stati riportati in maniera simile tra i 2 gruppi (DDMF vs. DF): mal di schiena (20,3 vs 12,5%), tosse (10,2 vs 12,5%), mal di testa (44,1 vs 31,3%), e sintomi simil-influenzali (27,1 vs. 21,9%).

I pazienti CF mostravano, in media, migliori punteggi della scala di convenienza (8,1 punti in più rispetto ai pazienti CDMF) e migliori punteggi nella scala degli eventi avversi (9,5 punti in più rispetto ai pazienti CDMF). Non sono state osservate differenze tra i due gruppi sulla scala "Efficacia". Le differenze tra i gruppi nel punteggio globale indicano un effetto marginale del trattamento relativamente alla soddisfazione complessiva, favorendo il gruppo CF. I punteggi di soddisfazione del trattamento per i gruppi che hanno interrotto la terapia erano inferiori ai punteggi per i gruppi di terapia in corso in tutte le scale TSQM. Tuttavia, i pazienti DF tendevano ad avere punteggi medi più elevati per soddisfazione per il trattamento dei pazienti DDMF in tutte le scale TSQM: efficacia (DF: 41.7, SD = 27.3 vs DDMF: 27.3, DS = 20,4), convenienza (DF: 88.9, SD = 13.5 vs . DDMF: 79.1, DS = 20,8), eventi avversi (DF: 81.0, SD

= 36.5 vs DDMF: 49.5, DS = 39,2), punteggio globale (DF: 28.3, SD = 25.1 vs DDMF: 14.4, DS = 17,5).

In conclusione, l'esperienza del paziente relativamente al trattamento con fingolimod e dimetilfumarato era simile per alcune misure e ha favorito fingolimod verso gli altri. I pazienti in trattamento con dimetilfumarato hanno mostrato maggiore probabilità di avere un evento avverso rispetto ai pazienti in terapia corrente con fingolimod. La sospensione del trattamento è stata conseguenza del verificarsi di eventi avversi.

Gli autori indicano alcuni limiti dello studio: ridotte dimensioni del campione analizzato, che non ha permesso il rilevamento di eventuali tendenze tra i gruppi di trattamento, e il fatto che lo studio è stato limitato ai due DMT più comunemente utilizzati al momento nel PatientsLikeMe. Inoltre, molti pazienti avevano iniziato la terapia diversi mesi prima di completare l'indagine, e dato che tutti i dati sono stati riferiti dai pazienti, vi è la possibilità di errori di richiamo per quanto riguarda l'uso di farmaci, gli eventi avversi sperimentati o le ragioni dell'interruzione. I soggetti che hanno accettato di partecipare potrebbero non rappresentare al meglio la popolazione di pazienti con RRMS in generale, che talvolta non hanno accesso ad internet, ai siti di condivisione sulla salute, né possono completare sondaggi online. Infine, il disegno dello studio trasversale limita la capacità di accertare come il verificarsi di eventi avversi possa influenzare l'aderenza a lungo termine o i risultati prognostici.

Parole chiave: Fingolimod, dimetilfumarato, sclerosi multipla recidivante-remittente, esperienza reale.

Conflitto di interesse: alcuni degli autori sono impiegati presso Novartis Pharma o strutture che a cui la ditta ha commissionato lo studio

Riferimento bibliografico

Wicks, P. et al. The real-world patient experience of fingolimod and dimethyl fumarate for multiple sclerosis. BMC Res Notes (2016) 9:434.

Studio di popolazione sull'efficacia degli avvisi di sicurezza sulla prescrizione di antipsicotici in anziani con demenza nel Regno Unito ed in Italia

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Oltre il 90% delle persone con sintomi di demenza presenta sintomi comportamentali e psicologici della demenza tra cui l'aggressività, la confusione e le allucinazioni. Per questi sintomi gli antipsicotici sono comunemente prescritti senza un'indicazione terapeutica approvata (off-label). Ballard e Waite hanno condotto una revisione sistematica di 18 studi randomizzati e controllati (RCT), trovando miglioramenti significativi ma modesti nell'aggressività e ridotti benefici nella psicosi nel corso di 6-12 settimane di trattamento con risperidone od olanzapina in pazienti con demenza. Al contrario, la quetiapina è apparsa inefficace. In Europa, il risperidone è l'unico antipsicotico indicato per il trattamento a breve termine (6 settimane) dei sintomi aggressivi nella demenza in assenza di risposta ad altri trattamenti. Gravi effetti indesiderati correlati all'utilizzo degli antipsicotici nei pazienti con demenza comprendono la polmonite, l'ictus e l'aumento di tutte le cause di mortalità. A seguito di un pool di analisi di RCT effettuata nel 2004, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha riportato un quasi duplice aumento del rischio di mortalità e aumento di tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari in pazienti con demenza trattati con risperidone e olanzapina. In seguito a questi risultati, una serie di avvertenze di sicurezza circa l'utilizzo degli antipsicotici nella demenza sono stati lanciati da molteplici agenzie regolatorie internazionali e nazionali. Nonostante gli avvertimenti iniziali riguardavano specificamente gli antipsicotici atipici (risperidone e olanzapina), le avvertenze di sicurezza sono state estese ad altri antipsicotici nel 2009. Una revisione nel 2009 commissionata dal ministero della sanità britannico ha stimato che l'uso inappropriato di antipsicotici potrebbe condurre ad ulteriori 1600 ictus e 1800 decessi nei pazienti anziani con demenza ogni anno. Dopo la pubblicazione di questo rapporto,

un'iniziativa proattiva è stata intrapresa in Inghilterra, con l'obiettivo di ridurre l'utilizzo di antipsicotici nella demenza di due terzi entro il 2011. Specifici sistemi sono stati prodotti per supportare i professionisti della salute e gli assistenti sociali nell'attuare approcci alternativi. Il ministero della sanità britannico ha commissionato una revisione nazionale dell'utilizzo di antipsicotici in pazienti con demenza, ed ha suggerito una riduzione delle prescrizioni della metà tra il 2008 e il 2011. Nel 2005 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha lanciato un'iniziativa di farmacovigilanza attiva rivolta ai centri specializzati in demenza, ma non la valutazione delle prescrizioni globali di antipsicotici. Lo stesso avvertimento nel 2005 ha consigliato ai medici di rivedere i loro pazienti trattati con antipsicotici ogni 2 mesi; ricordando che la durata di utilizzo degli antipsicotici in pazienti con demenza non dovrebbe superare i 90 giorni. L'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio richiede un attento monitoraggio attraverso studi osservazionali ed è stata studiata in diversi paesi europei ed extraeuropei. I due studi italiani disponibili hanno valutato solo effetti a breve termine degli avvertimenti, e uno è stato anche limitato ad un'area geografica ristretta. Nessuno studio a livello nazionale è stato condotto nel Regno Unito fino ad ora, anche se uno studio di Guthrie et al. ha descritto l'utilizzo di antipsicotici dal 2004 al 2009 utilizzando dati provenienti da 87 medici di medicina generale scozzesi.

Questo è il primo studio a presentare i risultati dell'efficacia degli avvisi di sicurezza a breve ed a lungo termine sull'utilizzo degli antipsicotici negli anziani con demenza in Gran Bretagna ed Italia.

In questo studio retrospettivo sono stati utilizzati due database contenenti i dati della popolazione trattata dai medici di medicina generale a livello nazionale: il "The Health Improvement Network" (THIN, in Gran Bretagna) e l'"Health Search Database Cegedim Strategic Data Longitudinal Patient Database" (HSD-CSD-LPD, in Italia). Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) e valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi. Il database THIN contiene attualmente dati clinici anonimi per 11 milioni di persone, con 3,7 milioni di pazienti attivi (che coprono circa un campione rappresentativo del 6,2% della popolazione del Regno Unito) registrati con 562 medici di medicina generale. Nel HSD-CSD-LPD sono registrati circa 900 medici di medicina generale provenienti da tutta Italia, che coprono una popolazione di 1,166,076 individui (circa un campione rappresentativo del 2% della popolazione italiana). Sia il THIN che il HSD-CSD-LPD contengono informazioni sui dati anagrafici dei pazienti, sulle diagnosi (codificate utilizzando il codice Read nel THIN e i codici ICD-9-CM nel HSD-CSD-LPD) ed i farmaci prescritti (British National Formulary [BNF]/Multiex nel THIN ed ATC nel HSD-CSD-LPD). Entrambi questi database sono stati ampiamente utilizzati per ricerche farmacoeconomiche ed epidemiologiche.

Sono stati considerati ammissibili per l'inclusione nello studio le persone vive e con almeno 1 anno di storia nel database. Il periodo dello studio variava dal 1 gennaio 2000 al 31 dicembre 2012 nel HSD-CSD-LPD ed al 31 maggio 2012 nel THIN, sulla base degli ultimi dati elaborati al momento delle analisi.

Sono stati identificati pazienti idonei in entrambe le banche dati con età superiore od inferiore a 65 anni e con diagnosi di demenza ed un gruppo di controllo nelle stesse fasce di età. È stato calcolato il tasso di prevalenza annuale di utilizzo di antipsicotici nell'intervallo di tempo tra un periodo e l'altro.

Sono state identificate 58,497 e 10.857 persone con demenza di età ≥ 65 nei database THIN e HSD-CSD-LPD, rispettivamente. La distribuzione del sesso e dell'età media dei due database è risultata simile. La prevalenza trimestrale grezza dell'utilizzo di antipsicotici nei pazienti di età inferiore a 65 anni per tutto il periodo dello studio è stata circa del 0,6% in entrambi i paesi, aumentata a circa il 2% nella popolazione di età superiore ai 65 anni.

La prevalenza trimestrale grezza dell'utilizzo di antipsicotici nei pazienti anziani con demenza è passata dal 7% nel 2000 ad un graduale aumento fino a circa il 10% nel 2004. Gli avvertimenti emessi nel 2004 nel Regno Unito ed in Italia sono stati associati ad una riduzione marcata a breve termine dell'utilizzo degli antipsicotici atipici. Nel Regno Unito, la prevalenza trimestrale di utilizzo di antipsicotici atipici è diminuita rapidamente dall'8% al 6% in 1 anno; in Italia dal 6% al 5%. Al contrario, la prescrizione di antipsicotici convenzionali è aumentata in entrambi i paesi: nel Regno Unito dal 3,5% a quasi il 4,5% in meno di 1 anno dopo l'avvertimento ed in

Italia dal 6% nell'anno dell'avvertimento al 10% nel 2009. La prevalenza complessiva di utilizzo degli antipsicotici è tornato a livelli pre-avvertimento entro il 2005 in Italia ed il 2007 nel Regno Unito, con un aumento successivo graduale più marcato di utilizzo in Italia.

L'utilizzo di antipsicotici tra i pazienti anziani con demenza di età superiore ai 65 anni era superiore di circa il 5% in Italia che nel Regno Unito nel 2009. L'effetto degli avvisi di sicurezza del 2009 (MHRA), le raccomandazioni dell'EMA e la relazione parallela del ministero della sanità britannico è stato diverso da quello dell'avviso effettuato nel 2004 nel Regno Unito.

La variazione nel corso dell'anno successivo è stata piccola, ma l'uso di antipsicotici atipici nel Regno Unito è sceso dal 11% al 9% su un periodo di 4 anni. In contrasto con il fenomeno osservato dopo l'avvertimento 2004, l'uso di antipsicotici non è aumentato dopo l'avvertimento MHRA del 2009 ed anche l'utilizzo di antipsicotici convenzionali è diminuito dal 5% al 3%. Al contrario, l'utilizzo degli antipsicotici atipici in Italia è aumentato costantemente dal 11% del 2009 al 18% nel 2012, mentre l'utilizzo di antipsicotici convenzionali è aumentato dal 9% del 2009 al 14% nel 2012. Considerando gli specifici antipsicotici, nel Regno Unito ed in Italia, la prevalenza di utilizzo di olanzapina, dopo gli avvertimenti del 2004 è diminuita da circa il 2% all'1%. Dopo l'avvertimento del 2009, l'uso di olanzapina nel Regno Unito ha iniziato a diminuire modestamente ma continuava ad aumentare in Italia. La prevalenza del consumo di risperidone prima dell'allarme del 2004 è stata più elevata nel Regno Unito (5%) che in Italia (2%), ma è diminuita a circa l'1% dopo il 2004. L'uso di risperidone non è cambiato dopo le avvertenze del 2009 sia nel Regno Unito che in Italia. La prevalenza del consumo di quetiapina nel Regno Unito è aumentata dall'1% al 7% dopo gli avvertimenti del 2004, e gradualmente diminuita dal 2009. Al contrario in Italia l'uso di quetiapina è aumentato costantemente dal 2000 fino a raggiungere il 14% nel 2012. La prevalenza del consumo di aloperidolo nel Regno Unito è rimasta stabile a circa l'1% dal 2000 al 2004, in rapido aumento successivamente dal 1% a quasi il 2% e tornando di nuovo all'1% dopo il 2009. Al contrario in Italia l'uso di aloperidolo è aumentato costantemente dal 2000 (1,5%) al 2012 (6%). I risultati della sotto analisi nei pazienti di età superiore ad 80 anni ha mostrato un uso comparabile di antipsicotici nel Regno Unito ed in Italia. Gli antipsicotici convenzionali è stato inizialmente più diffuso (3% e 2% nel Regno Unito ed in Italia rispettivamente, nel 2000), mentre l'uso di antipsicotici atipici era molto più bassa (<1% in entrambi i paesi nel 2000). Da allora in poi, l'uso di entrambe le classi è rimasta tra l'1 e il 2% in entrambe le coorti.

Il modello comparativo del cambio della prescrizione degli antipsicotici in pazienti con demenza in entrambi i paesi fornisce un'intuizioni chiave. Il primo avvertimento EMA/MHRA che riguardava il rischio di ictus e mortalità associate con risperidone ed olanzapina ha portato ad una significativa riduzione a breve termine dell'utilizzo di antipsicotici atipici, ma ad un maggiore utilizzo di antipsicotici tradizionali. Anche se le avvertenze di sicurezza del 2009 hanno avuto un limitato impatto immediato sulle prescrizioni di antipsicotici, c'è stata una sostenuta riduzione nel Regno Unito (dal 14 al 11%), mentre un aumento sostanziale in Italia (del 32% maggiore nel 2012). La prolungata riduzione dell'uso di antipsicotici nel Regno Unito suggerisce che a livello nazionale gli avvisi di sicurezza insieme ad iniziative politiche indipendenti e strategie proattive da parte di enti nazionali possano esercitare una maggiore influenza sul frenare l'abuso di antipsicotici nella demenza rispetto alle avvertenze di sicurezza lanciate dalle sole agenzie di regolamentazione.

L'utilizzo degli antipsicotici è inizialmente diminuito in Gran Bretagna ed Italia dal 2004 dopo la segnalazione degli avvisi di sicurezza. L'approccio proattivo nazionale praticato in Gran Bretagna dal 2009 ha garantito una ulteriore drastica riduzione delle prescrizioni di antipsicotici dal 2009.

Questo studio ha diversi punti di forza. I database utilizzati hanno permesso di valutare un gran numero di pazienti seguiti per cure primarie che possono essere considerati rappresentativi delle due popolazioni nazionali. Inoltre, entrambi i paesi hanno un sistema sanitario universale, che aumenta ulteriormente la comparabilità dei risultati.

Inoltre questo studio ha valutato il livello di prescrizione di differenti antipsicotici divisi per classe e per un periodo di anni molto più esteso rispetto a studi simili.

Tra i limiti del seguente studio vanno citati l'assenza delle informazioni sugli antipsicotici prescritti in ospedale e l'assenza della conferma della diagnosi di demenza.

Va inoltre osservato che in uno studio osservazionale come questo i risultati possono indicare

un'associazione non necessariamente dovuta ad un nesso causale con le avvertenze di sicurezza.

Parole chiave:

Antipsicotici, Anziani, Demenza, Sicurezza

Conflitto di interessi:

Nessuno degli autori ha dichiarato la presenza di eventuale conflitto di interessi direttamente connesso al presente studio.

Riferimenti bibliografici:

The Effect of Safety Warnings on Antipsychotic Drug Prescribing in Elderly Persons with Dementia in the United Kingdom and Italy: A Population-Based Study.

Sultana J, Fontana A, Giorgianni F, Pasqua A, Cricelli C, Spina E, Gambassi G, Ivanovic J, Ferrajolo C, Molokhia M, Ballard C, Sharp S, Sturkenboom M, Trifirò G.

CNS Drugs. 2016 Jul 16. [Epub ahead of print].

Efficacia dell'associazione fluticasone furoato-vilanterol nel trattamento della BPCO nella pratica clinica

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Le linee guida per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono basate su studi clinici controllati randomizzati, usati normalmente per finalità registrative. Ma questi studi possono avere un rilevanza limitata dal momento che non rappresentano fedelmente la pratica clinica di ogni giorno.

Scopo dello studio (denominato Salford Lung Study) è stato quello di verificare nel mondo reale, cioè in condizioni il più vicino possibile a quelle della pratica clinica usuale, e su un grande numero di pazienti affetti da BPCO, l'efficacia e la sicurezza dell'associazione fluticasone furoato-vilanterol rispetto alla terapia di mantenimento prescritta al paziente dal suo medico curante.

Tra il 13 marzo 2012 e il 23 ottobre 2014 sono stati arruolati pazienti con un'età superiore ai 40 anni e una diagnosi di BPOC da parte del loro medico di famiglia, che avevano avuto almeno una esacerbazione della BPOC negli ultimi 3 anni. I pazienti dovevano essere in terapia inalatoria regolare, definita come l'uso di uno o più broncodilatatori long-acting, glucocorticoidi inalatori da soli o in combinazione con broncodilatatori long-acting o una combinazione di glucocorticoidi inalatori, broncodilatatori beta-agonisti long-acting (LABA) e broncodilatatori antagonisti muscarinici long-acting (LAMA). I pazienti sono stati arruolati prescindendo dalla loro abitudine al fumo e dai loro valori spirometrici. I pochi criteri di esclusione sono stati: una esacerbazione osservata nelle ultime 2 settimane e l'utilizzo per un lungo periodo di tempo dei glucocorticoidi orali.

Il reclutamento è avvenuto tramite 75 medici di famiglia che esercitavano in quegli anni a Salford e nella parte meridionale di Manchester. Lo studio, open-label a gruppi paralleli, è durato 12 mesi ed ha previsto una randomizzazione tramite un servizio centralizzato con stratificazione rispetto alla terapia di mantenimento alla baseline e alla presenza di esacerbazioni nei 12 mesi precedenti l'arruolamento. I partecipanti sono stati assegnati in un rapporto 1:1 a due gruppi. Il primo gruppo ha assunto 100 microgrammi di fluticasone furoato (in polvere) in associazione a 25 microgrammi di vilanterol (in polvere) somministrati una volta al giorno tramite inalatore. Il secondo gruppo ha continuato ad assumere la terapia che stava assumendo alla visita di baseline. Se un paziente randomizzato nel primo gruppo assumeva precedentemente anche un LAMA, continuava ad assumerlo anche durante lo studio in aggiunta al fluticasone furoato-vilanterol.

Entro 60 giorni dalla prima visita, i pazienti sono stati randomizzati nei 2 gruppi nel corso di una seconda visita (visita di baseline) nella quale sono state raccolte informazioni sulla durata della malattia, lo stato di fumatore, la funzione polmonare tramite spirometria, le malattie concomitanti. Nella stessa visita è stata quantizzata la sintomatologia della BPCO tramite il test

CAT e la qualità di vita tramite il questionario EQ-5D. successivamente, i pazienti sono stati contattati telefonicamente da un membro dello staff dello studio 3, 6 e 9 mesi dopo la visita di baseline a meno che non avessero visto per qualsiasi motivo il loro medico nelle 8 settimane precedenti. Nel corso di questo contatto telefonico, è stato chiesto ai pazienti se avessero sperimentato effetti avversi. Trascorsi 12 mesi dalla visita di baseline, i pazienti sono stati nuovamente visitati. Durante questo anno i pazienti del primo gruppo potevano tornare alla loro terapia abituale.

L'outcome primario dello studio è stata la frequenza annuale di esacerbazioni moderate e severe, definite come un peggioramento che richiedeva il trattamento con antibiotici e/o glucocorticoidi sistemici, ricovero o l'effettuazione di una visita in ospedale non programmata precedentemente. Nelle elaborazioni sotto riportate, la frequenza annuale di esacerbazioni è stata valutata solo nei pazienti che avevano avuto almeno una esacerbazione nel corso dell'anno (definita popolazione per l'analisi della efficacia primaria). Gli outcome secondari sono stati valutati sull'intera popolazione randomizzata e includevano: la frequenza della prima esacerbazione, la frequenza dei contatti con i medici curanti, i punteggi CAT e EQ-5D, le caratteristiche demografiche.

Outcome primario relativo alla sicurezza del trattamento è sta l'insorgenza di polmonite (definita come evento avverso di speciale interesse), la frequenza e il tipo di altri eventi avversi seri e reazioni avverse ai farmaci.

Sono stati screenati 3161 pazienti con BPOC e 2802 pazienti sono stati randomizzati. Milleduecentonovantuno pazienti randomizzati nel gruppo fluticasone furoato-vilanterol e 1309 randomizzati nel gruppo terapia usuale hanno terminato regolarmente lo studio. L'81% di questi ha avuto 1 o più esacerbazioni (1051 nel primo gruppo e 1056 nel secondo gruppo) e dunque sono stati inclusi nella popolazione per l'analisi della efficacia primaria. Alla visita di baseline, il 12% di questi 2107 pazienti (276) assumeva solo LABA, solo LAMA o entrambi (35), il 34% assumeva solo glucocorticoidi inalatori (119) o una combinazione glucocorticoidi/LABA o glucocorticoidi/LAMA. Il restante 54% assumeva una terapia tripla. Il 77% presentava almeno una co-morbidità. Tra i pazienti trattati con fluticasone furoato-vilanterol, 302 (22%) sono tornati al trattamento precedente alla randomizzazione. Tra i pazienti del secondo gruppo, 160 (11%) hanno modificato il loro trattamento.

La frequenza di esacerbazioni (moderate o severe) è stata di 1,74/anno nel gruppo fluticasone furoato-vilanterol e 1,90 nel secondo gruppo. Dunque, si è osservata una frequenza di esacerbazioni inferiore del 8,4% nel primo gruppo rispetto al secondo (95% CI 1,1-15,2, $p=0,02$). Tra i pazienti con un grado GOLD uguale a 1 (BPOC di leggera entità) o 2 (BPOC di media entità), la frequenza di esacerbazioni (moderate o severe) è stata di 1,50/anno nel gruppo fluticasone furoato-vilanterol e 1,71/anno nel secondo gruppo. Dunque, si è osservata una frequenza di esacerbazioni inferiore del 12,1% (95% CI 1,0-21,9).

Per quanto riguarda gli outcome secondari, non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nel tempo di comparsa della prima esacerbazione (HR 0,93; 95% CI 0,85-1,02). Anche la frequenza di esacerbazioni severe è stata simile (0,09 e 0,08) nei due gruppi. Il 45% dei pazienti trattati con fluticasone furoato-vilanterol e il 36% del secondo gruppo hanno avuto una diminuzione del punteggio CAT di 2 o più punti (miglioramento della BPOC) con un odd ratio di 1,51 (95% CI 1,28-1,77). Al contrario, non si è osservata nessuna differenza nel punteggio EQ-5D.

La frequenza di eventi avversi seri durante il trattamento è risultato simile nei 2 gruppi sia per quanto riguarda la numerosità (29% vs 27%), sia per quanto riguarda il tipo. In particolare, si è osservata una frequenza di polmonite del 7% nel gruppo fluticasone furoato-vilanterol e del 6% nel gruppo che ha continuato il trattamento usuale. La polmonite ha portato a decesso 13 pazienti nel primo gruppo e 13 nel secondo gruppo. Durante l'anno di osservazione sono morti un totale di 45 pazienti nel gruppo fluticasone furoato-vilanterol e un totale di 30 nel secondo gruppo, ma solo 1 di queste morti è stata imputata al trattamento in ciascun gruppo.

Gli autori sostengono che la forza di questo studio consista nel disegno innovativo pensato in modo tale da avvicinarsi il più possibile al mondo reale e limitando fortemente il contatto col personale sanitario. Come nella vita reale, il paziente che non ha contatti frequenti col medico curante presenta una diminuzione della aderenza (inclusa la frequenza di auto-somministrazione dei farmaci) e della attenzione con la quale il farmaco viene inalato. Un altro motivo per il quale lo studio si differenzia notevolmente dagli studi randomizzati registrativi è che quest'ultimi sono effettuati su una popolazione selezionata accuratamente ed escludendo

pazienti con co-morbidità. Questi pazienti rappresentano il 90% dei pazienti con BPOC nel mondo reale.

Per avvicinarsi alla vita reale, lo studio è stato concepito come open-label. Questa potrebbe essere stata la ragione per la quale un certo numero di pazienti trattati con la nuova terapia sono tornati alla vecchia nel primo trimestre di trattamento, nonostante il fallimento della terapia sia stato superiore nel secondo gruppo rispetto al primo.

In conclusione, in pazienti con BPOC e storia di esacerbazioni, il trattamento una volta al giorno con fluticasone furoato in associazione a vilanterol comporta una diminuzione della frequenza delle esacerbazioni rispetto ad altri tipi di trattamento in uso nella pratica clinica, senza determinare un aumentato rischio di eventi avversi seri.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla GlaxoSmithKline ed è stato pensato dallo sponsor e dai partner accademici. Lo sponsor ha raccolto i dati tramite il sistema informatico messo a punto specificamente per lo studio. L'analisi statistica è stata effettuata da un'altra organizzazione. Un certo numero di autori sono dipendenti della GlaxoSmithKline. Altri, incluso il primo autore e il corresponding author, sono stati finanziati specificamente per l'esecuzione dello studio. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti negli ultimi 3 anni dalla GlaxoSmithKline indipendentemente dall'esecuzione di questo studio.

Parole chiave: fluticasone furoato, vilanterol, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), Salford Lung Study

Riferimenti bibliografici

Vestbo J et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. N Eng J Med. Pubblicato online 4 settembre, 2016.

Tasso di sospensione della terapia con omalizumab in pazienti affetti da asma di grado severo: review dei dati presenti in letteratura e nella pratica clinica

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'aderenza alla terapia farmacologica, fondamentale per il trattamento di tutte le patologie croniche, influenza in maniera significativa il raggiungimento del controllo dell'asma bronchiale. Una scarsa aderenza terapeutica è stata riscontrata nel 50% dei pazienti asmatici, che pertanto risultano maggiormente esposti al rischio di risvegli notturni e a maggiori limitazioni nella qualità della loro vita. Tale problematica risulta essere particolarmente rilevante in alcune classi di pazienti, quali bambini, adolescenti e anziani. L'utilizzo di farmaci iniettabili, come omalizumab, somministrabili solo in ambito ospedaliero, sembrerebbe essere associato a migliori tassi di aderenza rispetto alle terapie inalatorie. Tuttavia non è mai stata effettuata un'analisi sistematica dell'aderenza alla terapia con omalizumab. Sebbene nessuno dei vari metodi attualmente disponibili per la valutazione dell'aderenza possa essere considerato il gold-standard, la sospensione del trattamento farmacologico, in quanto una delle più rilevanti conseguenze della scarsa aderenza, può essere intesa come indicatore surrogato dell'aderenza.

Pertanto, scopo di questo studio è stato valutare il tasso di sospensione tra i pazienti in terapia con omalizumab negli studi clinici controllati e randomizzati (*randomized controlled trials*-RCTs) e negli studi di *real-life* pubblicati fino a dicembre 2014. Ulteriore obiettivo dello studio è stato valutare le principali motivazioni che hanno causato la sospensione del trattamento ed infine effettuare un'analisi comparativa tra i dati pubblicati in letteratura e quelli raccolti nel database italiano North East Omalizumab Network (NEONet).

A tal fine è stata condotta un'analisi completa del Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) nei diversi motori di ricerca scientifici quali Pubmed, MEDLINE e Cochrane Library, fino a dicembre 2014, selezionando tutti gli RCTs e gli studi di *real-life*, che hanno arruolato soggetti ≥ 18 anni con asma allergica di grado severo. Inoltre, è stata condotta un'analisi retrospettiva del database NEONet, strumento di raccolta dei dati clinici di pazienti gestiti da 19 centri di riferimento per la cura dell'asma severa allergica e respiratoria della

regione nord-est dell'Italia; da tale database sono stati quindi estrapolati i dati clinici relativi ai pazienti in trattamento con omalizumab. Le motivazioni, non sempre riportate, che hanno determinato la sospensione del trattamento, sono state categorizzate in: decisione del paziente, perdita di efficacia, eventi avversi, efficacia clinica e altre cause. Relativamente ai dati estratti da NEONet, la perdita di efficacia e l'efficacia clinica sono stati definiti secondo il Questionario GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness), compilato dai medici per ogni paziente. Tale strumento è costituito da una scala di valutazione attraverso 5 valori numerici ognuno corrispondente ad un'efficacia più o meno percepibile del trattamento (1= completo controllo dell'asma, 2 = marcato miglioramento, 3 = miglioramento distinguibile ma limitato, 4 = cambiamento non apprezzabile, 5 = peggioramento). I punteggi 4 e 5 sono stati assimilati a una perdita di efficacia, mentre 1 e 2 all'efficacia clinica. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il t-test e lo z-test per analizzare le differenze tra i tassi medi di sospensione della terapia e le motivazioni. Tutti i test sono stati condotti con un tasso di significatività del 5%. In tale studio è stato utilizzato il software R.

I risultati di tali analisi hanno evidenziato che, fino a dicembre 2014, sono stati pubblicati 7 RCTs e 19 studi condotti in set di reale pratica clinica relativi all'utilizzo di omalizumab nell'asma severa. I pazienti arruolati nei RCTs sono stati in totale 1.719, di età compresa tra i 37 e i 47 anni e tra i quali vi era una leggera prevalenza del genere femminile. I pazienti, invece, arruolati negli studi di real-life sono stati 13.466 e presentavano un range più ampio di età (29-50 anni). Il tasso di sospensione della terapia tra i pazienti arruolati negli RCTs è risultato essere compreso tra 7,1% e 19,4%, mentre negli studi di real-life sono emersi valori tra 0 e 45,5%. Relativamente alle motivazioni che hanno determinato la sospensione della terapia da parte del paziente negli studi di real-life è stata riscontrata una grande variabilità, ma le più comuni sono state riportate come "perdita dell'efficacia" o "efficacia terapeutica". In 4 RCTs la sospensione è stata motivata come decisione spontanea del paziente, mentre in altri due studi clinici la stessa è stata correlata all'insorgenza di eventi avversi. Pertanto, dall'analisi comparativa tra gli RCTs e gli studi di real-life emerge che il tasso di sospensione risulta essere significativamente più elevato nei secondi; la sospensione terapeutica è dovuta principalmente alla perdita d'efficacia nell'ambito della real-life, mentre è legata alla decisione del paziente e all'insorgenza di eventi avversi nell'ambito degli RCTs.

Dall'analisi del database italiano (NEONet) è emerso, dunque, che i pazienti in terapia con omalizumab inseriti sono 221; di questi il 32% (n=70) ha interrotto la terapia con una netta prevalenza del sesso femminile (il 64% dei soggetti che hanno sospeso sono donne). La sospensione del trattamento per volontà del paziente è risultata la causa principale dell'interruzione (49%), seguita dalla perdita di efficacia (26%). Lo stato gravidico, inoltre, è risultato quale controindicazione più frequente al prosieguo della terapia. Relativamente agli eventi avversi segnalati, sono stati descritti 3 casi di orticaria generalizzata ed altri 2 casi di artralgia e miocardite. Infine, dall'analisi comparativa tra i dati presenti in NEONet e quelli degli studi di real-life è emerso che il tasso di drop-out è risultato più alto tra i pazienti inseriti nel database. Allo stesso modo è emerso che le decisioni del paziente siano più influenti tra i pazienti inseriti in NEONet che negli studi di real-life. Infine, il tasso di sospensione non ha mostrato alcuna variazione rispetto al tempo intercorso dall'inizio del trattamento.

I risultati dello studio indicano che il tasso di sospensione del trattamento, inteso come endpoint surrogato dell'aderenza, ha un impatto significativo soprattutto nella pratica clinica. Tale rischio va pertanto considerato sia in ambito sperimentale che nella pratica clinica. La maggiore conoscenza delle principali ragioni che inducono il paziente a sospendere la terapia possono costituire uno strumento importante e funzionale per rafforzare l'aderenza nella pratica clinica.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato da fondi della Novartis. Nessuno degli autori ha dichiarato la presenza di eventuali conflitti di interessi.

Parole chiave: Drop-out, aderenza, omalizumab, asma severo.

Riferimento bibliografico: M. Caminati, G. Senna, G. Stefanizzi, R. Bellamoli, S. Longhi, F. Chieco-Bianchi, G. Guarnieri, S. Tognella, M. Olivieri, C. Micheletto, G. Festi, E. Bertocco, M. Mazza, A. Rossi, A. Vianello and on behalf of North East Omalizumab Network study group. Drop-out rate among patients

treated with omalizumab for severe asthma: Literature review and real-life experience. Caminati et al. BMC Pulmonary Medicine (2016) 16:128 DOI 10.1186/s12890-016-0290-5.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

La maschera laringea ProSeal determina una maggiore perdita aerea rispetto al dispositivo i-gel in pazienti adulti sottoposti ad anestesia generale: risultati di una meta-analisi

A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

La maschera laringea (LMA) i-gel (Intersurgical, Wokingham, UK) è un dispositivo sovraglottideo monouso di seconda generazione dotato di un tubo di drenaggio gastrico simile a quello della LMA ProSeal. Il dispositivo i-gel si differenzia da tutte le altre LMA in quanto costituito da una cuffia che non richiede il gonfiaggio ed è realizzato in un materiale morbido, simile a un gel, costituito da elastomero termoplastico di grado medicale composto da SeBS (stirene etilene butadiene stirene). Il dispositivo ProSeal (The Laryngeal Mask Company, Ltd, Wooburn Green Bucks, UK) è attualmente considerato lo standard tra i dispositivi sovraglottici nella gestione delle vie aeree e la sua superiorità in termini di perdita di pressione orofaringea è ormai riconosciuta rispetto ai valori riscontrati con l'uso di LMA Classic e LMA Supreme. Fino ad oggi le analisi di confronto tra l'efficacia di i-gel rispetto a quella di ProSeal in pazienti adulti sottoposti ad anestesia generale hanno dato risultati contrastanti.

Scopo del presente studio è stato quello di determinare l'efficacia in termini di perdita di pressione orofaringea durante l'impiego di i-gel o ProSeal in pazienti adulti sottoposti ad anestesia generale, effettuando una meta-analisi degli studi clinici randomizzati (RCT) prospettici pubblicati fino a gennaio 2015.

Per la ricerca degli RCT sono stati impiegate le seguenti banche dati: PubMed, PubMed Central e Cochrane da parte di due autori in cieco, usando una lista comune di parole chiave. Gli RCT eleggibili sono stati successivamente selezionati da altri due autori, sempre in cieco. La qualità degli RCT è stata determinata usando il comando "risk of bias" nel software *Review Manager* (versione 5.2, Copenhagen: the Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2012). Come *outcome* primario della metanalisi è stato scelto il valore di perdita di pressione orofaringea con l'uso dei dispositivi mentre come *outcome* secondari sono stati inclusi il tasso di successo al primo tentativo di intubazione, il tempo di inserimento del dispositivo, la facilità di inserzione, il successo di inserimento del tubo di drenaggio gastrico al primo tentativo e le eventuali complicanze a seguito della procedura (quali mal di gola, laringospasmo, tracce sangue sulla maschera laringea).

I ricercatori del *Department of Anesthesia & Intensive Care (Post Graduate Institute of Medical Education & Research, Chandigarh, India)* e del *Department of Anaesthesiology (All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India)* hanno selezionato 12 RCT e successivamente ne hanno esclusi due perché non in lingua inglese. Quindi la meta-analisi è stata svolta su dieci RCT, che hanno coinvolto un totale di 663 pazienti. Tutti gli RCT eccetto uno hanno riportato il dato di perdita aerea per entrambe le maschere. Il dispositivo LMA ProSeal ha evidenziato una perdita di pressione orofaringea significativamente maggiore rispetto a quella registrata con l'uso di i-gel (differenza media=3,37 cm H₂O, IC95%=1,80-4,95 cm H₂O, P<0,0001). I valori di tempo di inserimento del dispositivo (differenza media=-2,55 secondi, IC95%=-5,59-0,48, P=0,10), di tasso di successo al primo tentativo di inserzione (OR=0,92, IC95%=0,54-1,58, P=0,77), e di facilità di inserimento del tubo di drenaggio gastrico (OR=2,06, IC95%=0,19-22,51, P=0,55) sono risultati sovrapponibili per entrambi dispositivi a confronto. Il dispositivo i-gel ha dimostrato di essere più maneggevole nell'inserimento (OR=3,45, IC95%=1,05-11,13, P=0,04). Sebbene sono state riportate diverse complicazioni ma poco frequenti e non serie,

con LMA ProSeal sono state osservate tracce di sangue sulla maschera in maniera significativamente maggiore rispetto ad i-gel (OR=0,27, IC95%=0,13-0,56, P=0,0004). L'incidenza di dolore alla gola è risultata al limite della significatività (OR=0,46, IC95%=0,22-0,99, P=0,05).

Questa meta-analisi ha dimostrato che l'uso di LMA ProSeal determina una perdita di pressione orofaringea significativamente maggiore rispetto a quella con i-gel in pazienti adulti sottoposti ad anestesia generale ma ha anche evidenziato come limite, la significativa eterogeneità nell'analisi *dell'outcome* primario, dovuta alla variabilità delle caratteristiche delle popolazioni di pazienti nei diversi RCT e all'ampia varietà di misure nelle dimensioni della maschera laringea impiegata. Analogamente, è stata riscontrata una significativa variabilità nel tempo di inserzione del dispositivo, dovuta alla diversa definizione della variabile stessa tra gli studi presi in esame.

In conclusione, la maschera ProSeal può essere tuttora considerato il dispositivo sovraglottideo di scelta nella gestione delle vie aeree in pazienti adulti sottoposti ad anestesia generale dal momento che la perdita di pressione orofaringea non risulta raggiungere valori clinicamente rilevanti per il paziente. Tuttavia, la maggiore facilità di inserzione percepita dagli operatori e la minore presenza di sangue osservata con il dispositivo i-gel non solo ne giustificano l'impiego ma anche indicano la necessità di effettuare ulteriori studi che coinvolgano coorti di pazienti più ampie.

Parole chiave: maschera laringea, perdita di pressione orofaringea; anestesia generale

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Maitra S, et al. Laryngeal mask airway ProSeal provides higher oropharyngeal leak pressure than i-gel in adult patients under general anesthesia: a meta-analysis. J Clin Anesth. 2016; 33:298-305. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.04.020.

Rilascio automatizzato di insulina in gravidanza in pazienti con diabete di Tipo 1

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

I sistemi automatizzati (*closed-loop*) per il rilascio di insulina usano un algoritmo per aggiustare il rilascio di insulina dalle pompe in risposta ai cambiamenti della glicemia ottenuta attraverso un monitoraggio continuativo. Questi sistemi hanno dimostrato di migliorare il controllo glicemico senza aumentare il rischio di ipoglicemia, rischio che risulta maggiore durante la gravidanza. Pazienti in gravidanza e affette da diabete di tipo 1, infatti, presentano specifiche problematiche nel mantenimento del controllo glicemico: la loro richiesta di insulina è generalmente maggiore di un fattore 2-3 durante il secondo e il terzo trimestre, con una sostanziale variabilità giornaliera che rende necessario un aggiustamento della dose di difficile prevedibilità. I sistemi automatizzati potrebbero garantire un miglior controllo glicemico rispetto alle pompe dotate di sensore.

Scopo dello studio, in aperto, multicentrico (3 centri Inglesi), randomizzato e cross-over, è fornire dati di efficacia, sicurezza e fattibilità nell'uso dei sistemi automatizzati per il rilascio di insulina durante la gravidanza attraverso il confronto tra una terapia notturna con il sistema automatizzato o con pompe dotate di sensore seguita dall'uso continuativo (giorno e notte) del sistema automatizzato.

Nello studio sono state arruolate 16 donne (età compresa tra 18 e 45 anni; età media $34,1 \pm 4,6$) con diagnosi di diabete mellito di tipo 1 nei 12 mesi precedenti (durata media di diabete $23,6 \pm 7,2$ mesi) tra l'ottava e la ventiquattresima settimana gestazionale (età gestazionale media $14 \pm 3,3$ settimane), con un livello di emoglobina glicata tra 6,5 e 10% (valore

percentuale medio $6,8 \pm 0,6$) e in terapia intensiva di insulina secondo uno schema di iniezioni multiple giornaliere o con pompa per la somministrazione di insulina. Criteri di esclusione hanno compreso il concepimento attraverso tecniche di riproduzione assistita, il trattamento concomitante che potesse influenzare il controllo glicemico, la gravidanza multipla o la storia di nefropatia, neuropatia o retinopatia proliferativa.

Dopo un periodo di run-in della durata di 2-4 settimane di apprendimento all'uso del dispositivo e ottimizzazione della dose, le partecipanti sono state randomizzate a terapia notturna con pompa dotata di sensore (DANA Diabecare R Insulin Pump; SOOIL - controllo) o sistema automatizzato (FreeStyle Navigator II; Abbott Diabetes Care - intervento) per 4 settimane. Al termine di questa fase, dopo un periodo di washout di 2 settimane in cui nessuna partecipante ha fatto ricorso al dispositivo automatizzato, ha avuto inizio la fase continuativa con uso giorno e notte del dispositivo automatizzato fino al momento del parto.

Outcome primario di efficacia è stata la percentuale di tempo in cui la glicemia notturna è risultata nel range target (63 - 140 mg/dl [3,5 - 7,8 mmol/l]). End-point secondari sono stati i livelli glicemici medi, la percentuale notturna e diurna in cui la glicemia è risultata sopra o sotto soglia, variabilità glicemica, la dose di insulina e livelli di emoglobina glicata.

Outcome di sicurezza sono stati il numero e la durata degli episodi ipoglicemici (moderati, definiti come glicemia < 63 mg/dl per almeno 20 min, o severi, definiti come episodi in cui fosse necessario una assistenza da parte di terzi).

La fattibilità è stata valutata durante la fase continuativa sulla base delle misurazioni glicemiche in intervalli sequenziali di 4 settimane e nel periodo complessivo.

La percentuale di tempo in cui la glicemia notturna è risultata nel range target è stata maggiore nel gruppo intervento rispetto a quello controllo (74,7% vs 59,5%; differenza assoluta, 15,2 punti percentuale; IC 95%, 6,1 to 24,2; $P=0,002$). I livelli di glicemia notturna medi sono risultati minori durante la terapia con sistema automatizzato (119 vs 133 mg/dl [6,6 vs 7,4 mmol/l]; $P=0,009$). Non sono state registrate differenze significative tra i due dispositivi nella percentuale di tempo con livelli glicemici sotto il range target (1,3% vs 1,9% per sistema automatizzato o con pompe dotate di sensore, rispettivamente; $P=0,28$), nelle dosi di insulina o frequenza di eventi avversi. Durante la fase continuativa (fino a 14,6 settimane aggiuntive, incluse ospedalizzazioni antenatali, travaglio e parto), i livelli glicemici sono risultati all'interno del range target per il 68,7% del tempo, i livelli glicemici medi sono stati di 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Non si è verificato nessun episodio di ipoglicemia severa durante l'intero studio.

Gli autori concludono che la terapia in gravidanza con sistema automatizzato di rilascio di insulina risulta in un miglior controllo della glicemia notturna rispetto alla terapia con pompa dotata di sensore. Inoltre, nella fase continuativa le donne trattate giorno e notte con un sistema automatizzato mantengono il controllo glicemico per una percentuale di tempo maggiore.

Parole chiave: dispositivi per il rilascio di insulina, gravidanza, dispositivi medici

Conflitto d'interesse: Abbott Diabetes Care ha fornito i dispositivi per il monitoraggio continuativo della glicemia. Gli autori dichiarano che la ditta non ha avuto altro ruolo nello studio.

Riferimento bibliografico:

Stewart ZA et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(7):644-54.

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

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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Prof. Andrea Tarozzi (Università di Bologna)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: 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; 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 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), 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, 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@sagr.it con oggetto: CANCELLA.
