



**Newsletter numero 198 del 15.10.2016**

---

**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

- Persistenza, piano terapeutico, e uso di risorse mediche nei pazienti affetti da sclerosi multipla sottoposti a terapie orali modificanti la malattia: una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche
- Mortalità a 30 giorni associata a terapia antitumorale sistemica per il trattamento del tumore al seno e al polmone: studio osservazionale su una popolazione inglese
- Pazopanib nel carcinoma renale metastatico: un'esperienza "dal mondo reale" presso il National Cancer Institute "Fondazione G. Pascale"
- Efficacia del vaccino a sub unità anti varicella zoster in pazienti con oltre 70 anni di età
- Confronto tra indacaterolo/glicopirronio vs salmeterolo/fluticasone nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva: risultati dello studio clinico FLAME
- Valutazione degli effetti antinfiammatori ed antitrombotici associati alla sostituzione di grassi saturi con carboidrati o grassi monoinsaturi in soggetti con obesità addominale: un trial clinico randomizzato

**Persistenza, piano terapeutico, e uso di risorse mediche nei pazienti affetti da sclerosi multipla sottoposti a terapie orali modificanti la malattia: una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche**

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

Fino al 2010 le uniche terapie disponibili per i pazienti affetti da sclerosi multipla sono state i farmaci modificanti la malattia (DMTs) somministrati per via iniettiva, con una aderenza tra il 55 e il 90 % ed una persistenza di oltre un anno nel 50% dei casi. La mancanza di efficacia e l'insorgenza di eventi avversi sono le due cause più comuni di abbandono della terapia. A partire dal 2015 si sono resi disponibili tre DMTs con formulazione orale (ODMTs) tra cui: fingolimod (FTY), teriflunomide (TFN), e dimetil fumarato (DMF). Nei trial randomizzati, in doppio cieco FTY, TFN e DMF hanno ridotto significativamente sia le recidive di malattia che le lesioni rilevabili tramite risonanza magnetica nucleare (MRI) rispetto al placebo.

Dal momento che sono disponibili sul mercato diversi DMTs e che molti ODMTs sono relativamente nuovi, ottenere maggiori informazioni riguardo a questi ultimi nella pratica clinica quotidiana risulta importante per l'appropriatezza prescrittiva. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di descrivere la persistenza alla terapia con farmaci anti-sclerosi (MS), definire gli schemi terapeutici e le risorse mediche utilizzate dai pazienti affetti da questa patologia e in cura con ODMTs negli USA. L'obiettivo secondario è stato quello di delineare le caratteristiche demografiche e cliniche di questi pazienti.

Le informazioni sui soggetti affetti da sclerosi multipla analizzati in questo studio retrospettivo sono state ottenute da 25 ambulatori di neurologia con specialisti considerati come assidui prescrittori di farmaci ODMT ( $\geq 10$  prescrizioni da Marzo 2013 a Marzo 2014). Il periodo che va dal 31 Dicembre 2011 al 31 Dicembre 2013 è stato utilizzato per identificare la prima prescrizione di un ODMT (index date) facendo riferimento alla prescrizione o all'annotazione in cartella clinica mentre il periodo totale di osservazione dello studio ha considerato il periodo dal 31 Dicembre 2010 al 30 Giugno 2014. Pazienti inclusi sono stati quelli con età  $\geq 18$  anni alla data di riferimento con almeno una prescrizione di un ODMT durante il periodo di studio e una visita neurologica nei 12 mesi precedenti la data di riferimento (pre-index period; tra il 31 Dicembre 2010 e il 31 Dicembre 2012) e con un'ulteriore visita nel post-index period (in aggiunta alla data di riferimento, tra il 31 Dicembre 2012 e il 30 Giugno 2014). Tutti quei pazienti con dati mancanti sul sesso e/o età e informazioni riguardanti la diagnosi di MS sono stati esclusi dallo studio. I dati dei soggetti in studio sotto forma anonima sono stati trasferiti su un supporto di riconoscimento ottico dei caratteri ed esaminati con Microsoft Access e successivamente importati sul software SAS versione 9.2. Tra le informazioni raccolte durante il periodo di studio sono state considerate le caratteristiche demografiche, quelle cliniche (diagnosi di MS, anno di diagnosi, comorbidità, sintomi di MS, ecc.), prescrizione di un ODMT, prescrizione di farmaci sintomatici e uso di risorse mediche. Queste hanno permesso lo studio sulla persistenza in merito agli ODMT e la valutazione degli schemi terapeutici nel post-index period sulla base della revisione delle dosi e/o delle relazioni mediche. Gli schemi prescrittivi sono stati utilizzati per la valutazione di aspetti quali: l'aggiustamento della dose rispetto a quella di mantenimento consigliata, riduzione della stessa, sostituzione con un altro MS DMT, nuovo inizio di terapia con un ODMT di riferimento ( $\geq 30$  giorni dopo l'interruzione del trattamento), aggiunta di un nuovo MS DMTs (oltre a quello già in uso). L'uso nel periodo post-index delle risorse mediche è stato analizzato considerando anche le visite ambulatoriali e le risonanze magnetiche effettuate. Tutti i dati estratti dalla documentazione medica nel periodo post index sono stati indagati in maniera cumulativa nei periodi di tempo che andavano dai 3, 6, 9 e 12 mesi. Un'analisi ulteriore è stata condotta sugli aggiustamenti della dose rispetto a quella di mantenimento raccomandata su un sottogruppo di pazienti in trattamento con DMF con una dose iniziale di 120 mg BID. Analisi statistiche descrittive e univariate sono state condotte allo scopo di confrontare le variabili sul pre-index, index, e post-index tra le coorti di pazienti in terapia con ODMT. Tutte le variabili categoriche sono state riportate numericamente e in percentuale ed analizzate usando un test del Chi quadro. Le variabili continue sono state analizzate usando il Wilcoxon Rank Sum test. Tutte le analisi sono state condotte usando il software statistico SAS versione 9.3 (Cary, NC). Un totale di 293 cartelle cliniche di pazienti con diagnosi di MS e in terapia con ODMTs sono state ottenute da 19 cliniche neurologiche

degli USA nel periodo compreso tra il 31 Dicembre 2010 e il 30 Giugno 2014 (FTY:101; DMF:133; TFN: 59). Non è stata trovata alcuna differenza significativa riguardo la persistenza nei gruppi di pazienti in cura con ODMTs in ogni finestra temporale (3, 6, 9, 12 mesi). Lo switching tra le terapie per la MS, la riduzione della dose, un nuovo inizio di terapia (re-starts) e l'aggiunta di un nuovo ODMTs (adds-on) si sono verificati raramente tra i gruppi di pazienti in esame e sono stati sostanzialmente simili. Nessuna differenza significativa è stata trovata tra i gruppi di pazienti in terapia con ODMTs nelle varie finestre temporali riguardo al numero di visite o alla percentuale di soggetti con una prescrizione di MRIs. In più, gli indicatori di mobilità (pazienti con andatura anomala, uso di sedia a rotelle, ecc.) si sono rivelati uniformi nel tempo. Le percentuali di pazienti con dose iniziale di 120 mg di BID con un follow-up  $\geq$  12 mesi (n=26), a cui è stata aumentata la dose di DMF rispetto a quella di mantenimento raccomandata sono state di 23.1% a 1-3 mesi, 26.9% a 4-6 mesi, 42.3% a 7-9 mesi e 0% a 10-12 mesi.

Questo è il primo studio con un follow-up fino ad un anno che valuta l'esperienza nel mondo reale degli ODMTs attualmente disponibili sul mercato. Tuttavia non è privo di limitazioni tra cui la lunghezza del follow-up a dodici mesi e un campione di pazienti ridotto in ogni gruppo di ODMTs. Per questa ragione sarebbero necessari ulteriori studi con un numero superiore di pazienti e un follow-up più esteso al fine di confermare ed approfondire i risultati trovati.

**Parole chiave:** terapie modificanti la malattia; orale; sclerosi multipla; retrospettivo; cartelle cliniche; uso di risorse; prescrizione; dimetilfumarato; fingolimod; teriflunomide; persistenza.

**Conflitto di interessi:** Tara Nazareth, Jhon J. Ko e Rahul Sasane erano/sono dipendenti della Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ e potrebbero essere azionisti della Novartis. Howard S.Friedman e Prakash Navaratnam sono consulenti finanziati dalla Novartis Pharmaceuticals Corporation. Denise A. Herriott e Peri Barr sono dipendenti della Indegene TTM finanziati per supervisionare il presente studio.

**Riferimenti bibliografici:** Nazareth T, Friedman HS, Navaratnam P, Herriott DA, Ko JJ, Barr P, Sasane R. Persistency, medication prescribing patterns, and medical resource use associated with multiple sclerosis patients receiving oral disease-modifying therapies: a retrospective medical record review. BMC Neurol. 2016 Sep 29;16(1):187.

### **Mortalità a 30 giorni associata a terapia antitumorale sistemica per il trattamento del tumore al seno e al polmone: studio osservazionale su una popolazione inglese** A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

Nelle ultime tre decadi si è assistito ad un importante incremento nell'utilizzo di terapie antitumorali sistemiche (SACTs, *systemic anticancer therapies*), precedentemente indicate solo per il trattamento di alcuni tumori. Lo scopo della SACT è quello di migliorare il tempo di sopravvivenza dei pazienti, sia se somministrata da sola sia in combinazione a procedure chirurgiche o radioterapia. Tale terapia si associa a morte precoce dei pazienti, sia per problemi di efficacia che per problemi di tossicità. In particolare, il rischio di sepsi neutropenica sembra essere il sintomo che più frequentemente si manifesta nei 30 giorni dopo SACT. Poiché i cicli di SACT sono generalmente di 21 giorni o, più raramente di 28 giorni, la morte da sepsi neutropenica associata al trattamento viene valutata come parametro di mortalità a 30 giorni. Semplicemente riducendo le dosi o non somministrando la SACT si potrebbe ridurre o eliminare la percentuale di mortalità precoce correlata al trattamento, ma ciò significherebbe privare i pazienti dei benefici in termini di sopravvivenza e di cure palliative. Per meglio finalizzare i benefici di una SACT sarebbe pertanto opportuno comprendere meglio le differenze tra i vari pazienti e i vari tipi di tumore in modo da poter prevedere i benefici della terapia ed eventualmente anche i rischi di morte precoce.

Al fine di valutare la mortalità a 30 giorni associata a SACT calcolando il tempo intercorso tra il primo giorno dell'ultimo ciclo di SACT e il giorno di decesso per ogni paziente e prendendo in considerazione i diversi fattori di rischio di mortalità precoce, è stato condotto uno studio

osservazionale su un'ampia popolazione di pazienti affetti da tumore al seno e al polmone e trattati in Inghilterra.

Sono stati reclutati 23.228 pazienti con tumore al seno e 9.634 pazienti (uomini e donne) con tumore al polmone, con un'età > 24 anni, e trattati con un ciclo di SACT nel 2014. Per questa popolazione di pazienti gli autori hanno calcolato la mortalità a 30 giorni dopo l'ultimo ciclo di SACT, facendo un'analisi regressiva su variabili rilevanti, come il tipo di paziente, il tipo di tumore, o di altri fattori associati al trattamento che potessero aver influenzato il rischio di mortalità a 30 giorni. Per ogni tipo di tumore e di scopo terapeutico del trattamento sono state calcolate le percentuali di mortalità a 30 giorni, correlandole al numero di pazienti per ogni ospedale. La mortalità a 30 giorni è risultata aumentare con l'età sia per i pazienti con tumore al seno che al polmone trattati con terapie curative, mentre è risultata diminuire con l'età per pazienti trattati con SACT a scopo palliativo. La mortalità a 30 giorni era maggiore per i pazienti con tumore al polmone rispetto alle pazienti con tumore al seno, anche nel caso di terapie con diverso scopo terapeutico (curativo, palliativo). Inoltre, la mortalità a 30 giorni era significativamente maggiore nei pazienti che ricevevano per la prima volta SACT sia a scopo curativo che palliativo rispetto a quei pazienti che erano stati precedentemente trattati con SACT. La mortalità a 30 giorni è risultata inferiore per pazienti con tumore al seno o al polmone in trattamento con SACT per scopo curativo rispetto ai pazienti che ricevevano SACT a scopo palliativo (41/15.626 (<1%) vs 569/7.602 (8%) per il cancro al seno, 70/2.429 (3%) vs 1.061/10.587 (10%) per il cancro al polmone). Questa analisi di dati associati a SACT fornisce importanti informazioni sulla mortalità a 30 giorni, valutata su un'ampia popolazione inglese rappresentata da pazienti con tumore al seno o al polmone sottoposti a terapia antitumorale sistemica. I risultati suggeriscono che lo scopo terapeutico, l'età del paziente, il performance status, l'eventuale precedente trattamento antitumorale sistemico e il sesso sono tutti fattori che possono influenzare il rischio di mortalità a 30 giorni. Poiché in alcuni pazienti la somministrazione di SACT non risulta efficace, una reportistica accurata e completa di dati associati a SACT su scala nazionale sarebbe fondamentale per poter fornire informazioni più dettagliate ai medici ai fini della scelta del trattamento.

Questi risultati dimostrano come diversi fattori sono in grado influenzare il rischio di mortalità precoce in pazienti con tumore al seno e al polmone e che particolari gruppi di pazienti possono essere esposti ad un rischio di mortalità a 30 giorni significativamente più elevato.

Gli autori sottolineano l'importanza di tali variabili anche per quei pazienti che vengono arruolati negli studi clinici, non solo per poter meglio comprendere se gli stessi pazienti possano essere esposti ad un rischio maggiore di mortalità precoce, ma anche per consentire ai medici di prendere le più opportune decisioni cliniche. Pertanto, la valutazione di questi fattori può essere fondamentale per calcolare il rapporto rischio/beneficio associato a SACT.

**Riferimento bibliografico:** Wallington M, Saxon EB, Bomb M, Smittenaar R, Wickenden M, McPhail S, Rashbass J, Chao D, Dewar J, Talbot D, Peake M, Perren T, Wilson C, Dodwell D. 30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England: a population-based, observational study. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1203-16.

**Parole chiave:** terapia antitumorale sistemica, tumore al seno e al polmone, studio osservazionale, mortalità.

**Conflitto di interesse:** la Public Health England (PHE) ha elargito fondi per la conduzione del progetto; sono stati, altresì, ricevuti fondi da Roche Pharmaceuticals Ltd, Pierre Fabre Oncology Ltd, Eli Lilly, AstraZeneca, MSD, NHS England.

**Pazopanib nel carcinoma renale metastatico: un'esperienza "dal mondo reale" presso il National Cancer Institute "Fondazione G. Pascale"***A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

Il carcinoma delle cellule renali (RCC), è il tipo di cancro del rene maggiormente comune. Circa il 90% di questi tumori sono classificati come RCC e fino all'80% come RCC "a cellule chiare". Molti pazienti (>75%) subiscono la diagnosi quando la malattia è già ad uno stadio avanzato o metastatico, mRCC, pertanto non più curabile. Il carcinoma ricorrente o metastatico è associato ad una sopravvivenza a 5 anni molto bassa, circa il 10%; tuttavia nell'ultimo decennio, con l'avvento della terapia bersaglio (TT), si è rivoluzionato il trattamento dell'mRCC con un impressionante incremento della sopravvivenza globale (OS) passata da una mediana di 9 mesi nel 1995, quando l'unica opzione terapeutica era l'interferone alfa (IFN- $\alpha$ ), ad una mediana di 28–29 mesi nel 2013. La TT include inibitori delle tirosin chinasi (TKIs), che hanno come target il recettore del fattore di crescita vascolare (VEGFR), gli inibitori del target della rapamicina (mTOR), e il bevacizumab, un anticorpo monoclonale che lega il VEGF. Il sunitinib, un TKI che ha come bersaglio l'angiogenesi è attualmente considerato la terapia standard nei pazienti con nuova diagnosi di mRCC con una prognosi medio-buona. Tuttavia, il pazopanib (PAZ), un TKI con diversi bersagli molecolari, è stato recentemente approvato come trattamento di prima linea del mRCC e di seconda linea dopo trattamento con citochine. Ad oggi tuttavia, non ci sono marcatori biologici prognostici e predittivi della risposta validati, e nessuno degli studi clinici sinora effettuati fornisce un'indicazione inequivocabile che possa indirizzare il clinico nella scelta tra PAZ e sunitinib. Pertanto, nella pratica clinica, la scelta è fatta esclusivamente sulla base del profilo di sicurezza e della storia medica del paziente; in particolare il PAZ è generalmente preferito in pazienti con malattie cardiovascolari severe.

Scopo di questo studio è stato quello di analizzare l'efficacia del pazopanib come trattamento di prima linea del mRCC in un singolo centro Italiano per la cura del cancro.

Lo studio osservazionale, retrospettivo e su popolazione non selezionata è stato eseguito analizzando le cartelle cliniche di 38 pazienti con diagnosi di mRCC che avevano ricevuto pazopanib come trattamento di prima linea. Gli endpoints primari erano: la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS), mentre gli obiettivi secondari includevano il rate di risposta oggettiva (ORR), il rate di controllo della malattia (DCR), e la tollerabilità del trattamento. Il pazopanib raggiungeva una mediana di PFS (mPFS) pari a 12.7 mesi (95% CI, 6.9–18.5 mesi). La OS mediana (mOS) era di 26.2 mesi (95% CI, 12.6–39.9 mesi); gli ORR e DCR osservati erano pari al 30.3 e 72.7%, rispettivamente, con una durata mediana della risposta di 11 settimane. La mPFS non sembrava essere influenzata dal numero di co-morbidità (<3 vs.  $\geq$ 3), dal genere, dal grado di Fuhrman e dall'età. Al contrario, gli ORR e DCR influenzavano positivamente la mPFS (HR=0.05 [95%CI,0.05–0.55], p=0.01; HR=0.10 [95%CI,0.02–0.43], p=0.002, rispettivamente). Un esito peggiore era associato ad una minore mPFS nei pazienti con metastasi epatiche (p=0.2) e con un numero più elevato di siti metastatici (<6 vs.  $\geq$ 6) (p=0.08). Una OS peggiore era osservata in pazienti con età  $\geq$ 70 anni (HR=6.91 [95%CI,1.49–31.91], p=0.01). Il trattamento era ben tollerato: non erano registrati eventi avversi di grado 4, né interruzione della terapia per tossicità. Un'ipertensione di grado 3 influenzava positivamente la OS raggiungendo significatività statistica (HR=0.22 [95%CI,0.05–0.8], p=0.03). Disfunzioni tiroidee (ipo e ipertiroidismo) sembravano correlare con un esito migliore in termini di una mPFS più lunga (HR=0.12 [95%CI,0.02–0.78], p=0.02). I risultati dello studio inoltre, sono in linea con quelli riportati in studi clinici prospettici di fase III.

In conclusione, questo studio ha confermato la sicurezza e l'efficacia di pazopanib come trattamento di prima linea in pazienti con co-morbidità multiple e Karnofsky PS<80% così come in pazienti più giovani con un numero di siti metastatici <6.

Riferimento bibliografico: Pazopanib in Metastatic Renal Cancer: A "Real-World" Experience at National Cancer Institute "Fondazione G. Pascale"  
S.C.Cecere, S. Rossetti, C. Cavaliere, C. Della Pepa, M. Di Napoli, A. Crispo, G. Iovane, R. Piscitelli, D. Sorrentino, G. Ciliberto, P. Maiolino, P. Muto, S. Perdonà, M. Berretta, S. Pignata, G. Facchini e C. D'Aniello

Frontiers in Pharmacology, [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org), August 2016|Volume7|Article287

Conflitto di interessi: Gli autori non dichiarano conflitto d'interessi.

## **Efficacia del vaccino a sub unità anti varicella zoster in pazienti con oltre 70 anni di età**

*A cura del Prof. Domenico Motola*

L'herpes zoster, deriva dalla riattivazione del virus della varicella zoster latente e, generalmente, si manifesta con un eritema cutaneo pustoloso e doloroso. La complicanza più frequente è la nevralgia postherpetica che si manifesta con dolore neuropatico cronico che può fortemente compromettere le attività quotidiane. L'incidenza generale di herpes zoster varia da 2 a 4,6 casi ogni 1000 persone-anno e aumenta con l'età fino a raggiungere 10-13 casi ogni 1000 persone-anno nei pazienti con oltre 80 anni. La terapia antivirale può ridurre la durata della fase acuta ma non ha dimostrato di ridurre l'incidenza di nevralgia. La vaccinazione è quindi una valida opzione per ridurre l'impatto della malattia e le sue complicazioni. A oggi è disponibile un vaccino vivo e attenuato approvato per la somministrazione a pazienti con oltre 50 anni e raccomandato negli ultrasessantenni. È invece in fase di sperimentazione un nuovo vaccino (HZ/su), contenente la subunità E del varicella zoster virus (VZV), adiuvato con il sistema AS01B. Il vaccino ha già dimostrato la sua efficacia contro l'herpes zoster nel 97,2% in uno studio clinico (ZOE-50) nei soggetti con oltre 50 anni e sebbene una quota di questi pazienti avesse oltre 70 anni, lo studio non era stato disegnato espressamente per questa fascia d'età.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di questo nuovo vaccino a subunità adiuvato nei pazienti con oltre 70 anni (ZOE-70) nella prevenzione dell'herpes zoster e della nevralgia postherpetica.

### **Disegno dello studio**

Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico finalizzato alla valutazione della efficacia, sicurezza e immunogenicità del vaccino HZ/su in pazienti con 70 anni o oltre. Sono stati arruolati pazienti di età pari o superiore a 70 anni a meno che non avessero storia di infezione da herpes zoster, precedente vaccinazione contro la varicella o l'herpes zoster o con anamnesi di immunodepressione. I pazienti arruolati sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al gruppo trattato con il vaccino sperimentale o al gruppo placebo. I pazienti sono stati suddivisi in base all'area geografica di provenienza (Europa, America latina, nord America) e in base all'età: da 70 a 79 anni, oltre 80 anni. Il vaccino HZ/su è costituito da 50 µg della glicoproteina E del VZV ricombinante e da 100 µg dell'adiuvante liposomiale AS01B. Il vaccino o il placebo sono stati somministrati al mese 0 e al mese 2 mediante iniezione sottocutanea nel muscolo deltoide. I pazienti arruolati sono stati seguiti per almeno 30 mesi dopo la seconda dose attraverso contatti mensili e una visita all'anno.

### **End-point**

L'endpoint primario di efficacia era la prevenzione dell'infezione da herpes zoster nei pazienti con oltre 70 anni e la riduzione del rischio di nevralgia postherpetica verso placebo. Endpoint secondari erano la sicurezza, la tollerabilità e la reattogenicità.

### **Risultati**

Sono stati randomizzati 14816 pazienti di cui 13163 sono stati inclusi nella coorte finale. La quasi totalità dei pazienti ha ricevuto entrambe le dosi di vaccino o di placebo. Complessivamente, l'analisi è stata eseguita su 16596 pazienti (ZOE-50 + ZOE-70) con 70 anni o oltre. Il 54% dei pazienti era europeo, il 76,9% bianchi e il 54,9% di genere femminile. Complessivamente, 3066 pazienti avevano 80 anni o oltre e 76 pazienti 90 anni o più. Nello studio ZOE-70 sono stati registrati 432 casi sospetti di herpes zoster, di cui 246 confermati (23 nel gruppo trattato con il vaccino e 223 nel gruppo placebo dopo un follow-up medio di 3,7 anni). L'incidenza risultante è stata pari a 0,9 casi vs 9,2 casi per 1000 pazienti anno pari a una efficacia complessiva del vaccino dell'89,9% ( $p < 0,001$ ). L'efficacia non è stata diversa tra i

due gruppi di età. Nell'analisi cumulata (ZOE-50 + ZOE-70), l'efficacia del vaccino negli ultrasessantenni è stata pari al 91,3% senza differenze nei vari sottogruppi. L'efficacia del vaccino nella prevenzione della nevralgia postherpetica nei pazienti con oltre 70 anni è stata pari a 88,8% ( $p < 0,001$ ). Le segnalazioni di eventi avversi sistemici o al sito di iniezione sono stati più frequenti nei pazienti esposti al vaccino rispetto al placebo (79% vs 29,5%). Non sono emerse differenze nella frequenza dei casi di decesso, eventi avversi gravi e patologie immunomediate tra esposti a vaccino e a placebo.

### **Discussione**

L'infezione da herpes zoster e le sue complicanze sono associate a significativa comorbidità nei pazienti anziani. I risultati dello studio ZOE-70, insieme ai dati provenienti dallo studio ZOE-50, indicano che due dosi di vaccino a subunità adiuvato hanno una efficacia di quasi il 90% nel prevenire l'infezione rispetto al placebo nei pazienti con oltre 70 anni, con un valore simile nella prevenzione della nevralgia postherpetica. L'efficacia del vaccino è stata pari all'87,9% al quarto anno dalla vaccinazione, con un andamento decrescente rispetto ai primi anni ma non statisticamente significativo. In ogni caso si rende necessario un follow-up più a lungo termine per valutare la persistenza della protezione indotta dal vaccino HZ/su. Non sono emersi problemi di sicurezza se non le solite reazioni sistemiche e al sito di iniezione.

In conclusione, sulla base dei risultati di questo studio clinico, si può affermare che il vaccino a subunità adiuvato HZ/su riduce significativamente il rischio di infezione da herpes zoster e di nevralgia postherpetica in pazienti di età pari o superiore a 70 senza particolari problemi di tollerabilità.

### **Parole chiave**

Erpes zoster, VZV, vaccino, adulti

### **Conflitti d'interesse**

Questo studio è stato sponsorizzato da GlaxoSmithKline Biologicals. Gli autori dichiarano numerosi conflitti di interesse.

### **Riferimento bibliografico:**

Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, Godeaux O, Levin MJ, McElhaney JE, Puig-Barberà J, Vanden Abeele C, Vesikari T, Watanabe D, Zahaf T, Ahonen A, Athan E, Barba-Gomez JF, Campora L, de Looze F, Downey HJ, Ghesquiere W, Gorfinkel I, Korhonen T, Leung E, McNeil SA, Oostvogels L, Rombo L, Smetana J, Weckx L, Yeo W, Heineman TC; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1019-32. doi: 10.1056/NEJMoa1603800.

## **Confronto tra indacaterolo/glicopirronio vs salmeterolo/fluticasone nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva: risultati dello studio clinico FLAME**

*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Le esacerbazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono associate a rapido declino della funzionalità polmonare, peggioramento della qualità di vita, ospedalizzazione ed aumento della mortalità. Esse hanno un alto costo per i servizi sanitari; pertanto, la loro prevenzione rappresenta un elemento chiave nella gestione del paziente con BPCO. Molte linee guida raccomandano, come prima scelta, sia l'impiego di beta-agonisti a lunga durata d'azione (*Long Acting Beta-Agonist*, LABA) per via inalatoria più glucocorticoidi inalatori (es. salmeterolo+fluticasone) sia gli antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (*Long Acting Muscarinic Antagonist*, LAMA) per via inalatoria (es. tiotropio) nei pazienti con BPCO ad alto rischio di esacerbazioni. A causa degli eventi avversi dovuti al trattamento a lungo termine con glucocorticoidi, un'associazione alternativa riguarda due broncodilatatori, quali LABA+LAMA, anche se il ruolo di tale regime non è ancora stato chiarito.

Lo scopo dello studio clinico FLAME è stato quello di valutare se l'associazione LABA (indacaterolo 100 mcg) più LAMA (glicopirronio 50 mcg) una volta al giorno fosse efficace

almeno quanto l'associazione LABA (salmeterolo 50 mcg) più glucocorticoide inalatorio (fluticasone 500 mcg) due volte al giorno nella prevenzione delle esacerbazioni di BPCO.

Lo studio FLAME è uno studio clinico di non inferiorità, randomizzato e controllato con placebo, a gruppi paralleli e *double dummy* (i pazienti assumono contemporaneamente il trattamento assegnato e il placebo, quest'ultimo identico per aspetto all'altro trattamento, per garantire la doppia cecità dello studio), che è stato condotto in 356 centri in 43 Paesi dal luglio 2013 al settembre 2015. Dopo un periodo di "run-in" (di rodaggio) della durata di 4 settimane (durante le quali è stato somministrato a tutti i pazienti tiotropio alla dose di 18 mcg/1 volta al giorno), i pazienti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 indacaterolo 110 mcg più glicopirronio 50 mcg 1 volta al giorno oppure salmeterolo 50 mcg più fluticasone 500 mcg 2 volte al giorno per 52 settimane. I pazienti sono stati, inoltre, seguiti per altri 30 giorni dopo la fine dello studio. In caso di pericolo, è stato utilizzato salbutamolo 100 mcg (in aperto).

Tutti i pazienti di età > 40 anni, con BPCO di grado 2 o maggiore secondo la scala modificata *Medical Research Council* (il cui punteggio varia da 0 a 4, dove più alto è il valore maggiore è la gravità della dispnea), con volume espiratorio massimo nel 1° secondo (FEV<sub>1</sub>) dopo broncodilatatore compreso tra 25% e 60% rispetto al valore predittivo e un rapporto dopo broncodilatatore tra FEV<sub>1</sub> e capacità vitale forzata (FVC) inferiore a 0,70. Ai pazienti era, inoltre, richiesto di presentare documentazione di almeno un episodio di esacerbazione di BPCO nell'anno precedente per il quale era stato richiesto un trattamento con glucocorticoidi sistemici, antibiotici o entrambi.

L'obiettivo primario è stato quello di mostrare se l'associazione indacaterolo+glicopirronio (IG) fosse non inferiore a quella di salmeterolo+fluticasone (SF) nel ridurre la percentuale di esacerbazioni di BPCO. La misura di esito primario è stata la percentuale annuale di tutte le esacerbazioni di BPCO (lievi, moderate e severe). Un importante obiettivo secondario, qualora la non inferiorità fosse stata stabilita, era quello di mostrare se l'associazione IG fosse superiore all'associazione SF nel ridurre la percentuale annuale di tutte le esacerbazioni di BPCO. Le misure di esito secondario hanno riguardato: il tempo all'insorgenza per la prima esacerbazione di BPCO di qualsiasi gravità, la prima riacutizzazione di BPCO moderata o severa, la prima esacerbazione di BPCO severa e le percentuali annuali di esacerbazioni moderate o severe e di esacerbazioni severe. Sono state, inoltre, valutate la FEV<sub>1,trough</sub>, l'area sotto la curva (AUC) standard per la FEV<sub>1</sub> da 0 a 12 ore (in un sottogruppo di pazienti), lo stato di salute (misurato mediante lo *score* totale del *St. George's Respiratory Questionnaire for COPD* [SGRQ-C], che varia da 0 a 100, dove valori più alti indicano un peggiore stato di salute e la minima differenza clinicamente rilevante è di 4 punti rispetto allo *score* del placebo) e l'uso di farmaci salvavita. Le riacutizzazioni della BPCO sono state classificate, secondo i criteri di *Anthonisen et al.*, in lievi (il peggioramento dei sintomi è durato più di 2 giorni consecutivi, ma senza la necessità di intervento con glucocorticoidi sistemici, antibiotici o entrambi) o severe (se hanno richiesto ospedalizzazione o accesso al pronto soccorso della durata > 24 ore, oltre alla somministrazione di glucocorticoidi sistemici, antibiotici o entrambi). I pazienti potevano riportare in un diario elettronico i sintomi giornalieri e l'uso di farmaci salvavita. Quando il peggioramento dei sintomi soddisfaceva i criteri pre-specificati per esacerbazione, il diario elettronico produceva un segnale di allarme che avvisava il paziente di contattare il centro di riferimento. È stato, inoltre, valutato il profilo di sicurezza delle associazioni IG e SF. Indagini radiografiche sono state richieste per confermare la presenza di polmonite.

Relativamente all'analisi statistica dei dati, è stato scelto un margine di non inferiorità del 15% (corrispondente ad un rapporto di esacerbazioni tra IG e SF di 1,15). La grandezza del campione doveva essere approssimativamente di 3332 pazienti al fine di avere una potenza dello studio > 95%. L'analisi dei dati è stata condotta secondo il modello modificato *intention to treat* (ITT), che ha incluso tutti i pazienti sottoposti a randomizzazione che hanno assunto almeno una dose del farmaco in studio e la cui *compliance* era risultata idonea. Il modello di analisi *per-protocol* ha incluso tutti i pazienti della popolazione ITT che non hanno avuto alcuna deviazione maggiore dal protocollo. L'analisi principale degli esiti primari è stata condotta sulla popolazione *per-protocol* e ITT, mentre per le altre misure di esito solo sulla popolazione ITT.

Il numero di riacutizzazioni che si è verificato durante il periodo di trattamento è stato analizzato con l'uso di un modello binomiale negativo che includeva come covariate il trattamento, il fumo, l'uso di glucocorticoidi inalatori al momento dello *screening*, la gravità

della limitazione del flusso aereo, la regione geografica e lo *score* dei sintomi totali al basale (scala che va da 0 a 18, con punteggi totali alti corrispondenti a sintomi peggiori) e storia di riacutizzazione della BPCO a 1 anno. Il tasso di errore generale di I tipo per la non-inferiorità e successiva analisi di superiorità è stato fissato ad un valore di 0,05.

Durante il periodo run-in, il 3,6% dei pazienti ha sospeso il trattamento per una riacutizzazione. Un totale di 3362 pazienti è stato sottoposto a randomizzazione; 1680 sono stati assegnati al gruppo IG e 1682 al gruppo SF. Dei 3362 pazienti, 4 erano esclusi da tutte le analisi poiché non hanno ricevuto alcun farmaco in studio. La popolazione *per-protocol* ha incluso 3084 pazienti, mentre quella ITT 3354. La percentuale di sospensioni è stata del 16,6% nel gruppo IG e 19,0% nel gruppo SF. Il 19,3% dei pazienti aveva una storia di 2 o più esacerbazioni moderate o severe nel precedente anno e il 56,3% faceva uso di glucocorticoidi inalatori al momento dello screening. La percentuale di aderenza al trattamento è stata maggiore del 99%. Nella popolazione *per-protocol*, la percentuale annuale di esacerbazioni di BPCO era del 3,59% (IC95%: 3,28-3,94) nel gruppo IG e del 4,03% (IC95%: 3,68-4,41) nel gruppo SF (rate ratio 0,89, IC95%: 0,83-0,96, che rappresenta una percentuale più bassa dell'11%; P=0,003). Il limite inferiore dell'IC95% per il rate ratio era inferiore del margine di non inferiorità di 1,15; pertanto, l'associazione IG mostrava la non inferiorità rispetto a SF in termini di percentuale annuale di tutte le esacerbazioni di BPCO. La non inferiorità era raggiunta anche nella popolazione ITT (gruppo IG: 3,59%, IC95%: 3,29-3,92 vs gruppo SF: 4,09%, IC95%: 3,75-4,46) (rate ratio: 0,88, IC95%: 0,82-0,94). Risultati simili sono stati osservati anche nell'analisi di sensibilità, tenendo conto anche dei pazienti che avevano abbandonato lo studio precocemente. Nell'analisi secondaria, l'associazione IG risultava superiore all'associazione SF nel ridurre il tasso annuale di esacerbazioni di BPCO. In entrambe le popolazioni, il limite superiore dell'IC95% per il *rate ratio* è risultato inferiore a 1.

L'analisi di tutte le misure di esito secondarie è stata eseguita sulla popolazione ITT modificata. Il gruppo IG presentava un tempo più lungo al primo episodio di esacerbazione rispetto al gruppo SF (mediana: 71 giorni [IC95%: 60-82] vs 51 giorni [IC95%: 46-57]; *hazard ratio*: 0,84 [IC95%: 0,78-0,91], che rappresenta un rischio più basso del 16%; P<0,001). La percentuale annuale di esacerbazioni di BPCO moderata o severa era del 17% più bassa nel gruppo IG rispetto al gruppo SF (0,98 [IC95%: 0,88-1,10] vs 1,19 [IC95%: 1,07-1,32]; rate ratio: 0,83; IC95%: 0,75-0,91; P<0,001). Anche il tempo alla prima comparsa di recidive moderate o severe era più lungo nel gruppo IG (127 giorni [IC95%: 107-149] vs. 87 giorni [IC95%: 81-103]; *hazard ratio*, 0,78 [IC95%: 0,70-0,86], che rappresenta un rischio più basso del 22%; P<0,001), così come per la comparsa solo di esacerbazioni gravi (con un rischio più basso del 19% (*hazard ratio*: 0,81; IC95%: 0,66-1,00; P = 0,046). La percentuale annuale di esacerbazioni gravi è stata di 0,15 (IC95%: 0,11-0,19) nel gruppo IG e 0,17 (IC95%: 0,13-0,22) nel gruppo SF (rate ratio: 0,87; IC95%: 0,69-1,09; P=0,23). La percentuale annuale di esacerbazioni moderate o severe sono state analizzate secondo la conta ematica di eosinofili al basale (<2% vs. ≥2%). Tra i pazienti con una conta al basale <2%, la percentuale era significativamente più bassa nel gruppo IG (0,99 [95%: 0,86-1,14] vs. 1,24 [IC95%: 1,09-1,43], rate ratio: 0,80; IC95%: 0,68-0,93; P=0,004), così come tra i pazienti con una conta ≥2% (0,98 [95% CI, 0,87 to 1,11] vs. 1,15 [IC95%: 1,02-1,30]; rate ratio: 0,85; IC95%: 0,75-0,96; P=0,01). Nessuna significativa interazione è stata osservata tra le percentuali di tutte le esacerbazioni di BPCO o quelle moderate o quelle severe e la precedente terapia o altre caratteristiche al basale. Tutte le altre misure di esito secondarie sono state a favore del gruppo IG [FEV1<sub>trough</sub> con una differenza di 62 ml a 52 settimane (P<0,001); AUC per FEV1 da 0 a 12 ore, misurata in un sottogruppo di 556 pazienti, con una differenza di 110 ml a 52 settimane (P<0,001); miglioramento nel tempo dello *score* totale del questionario SGRQ-C (riduzione dello *score*) con una differenza variabile tra -1,2 punti a -1,8 punti a 52 settimane (P<0,01 per entrambi i confronti). Alla 52<sup>a</sup> settimana, la percentuale di pazienti che ha avuto una riduzione clinicamente importante di almeno 4 punti nello *score* totale della SGRQ-C è stata significativamente più alta nel gruppo IG che nel gruppo SF (49,2% vs. 43,7%; *odds ratio*: 1,30; P<0,001). L'accesso a farmaci salvavita è stata minore nel gruppo IG che nel gruppo SF.

L'incidenza di eventi avversi, inclusi gli eventi avversi gravi, è stata simile nei due gruppi di trattamento. Un totale di 24 partecipanti in ciascun gruppo è deceduto (1,4%); le cause più comuni di morte erano respiratorie e cardiovascolari. L'incidenza di polmonite era del 3,2% nel gruppo IG e del 4,8% nel gruppo SF (P=0,02). Nel sottogruppo di 535 pazienti, la variazione

percentuale mediana del rapporto tra cortisolo urinario a 24 ore e creatinina nelle 52 settimane era del 5,62% nel gruppo IG e del -10,39% nel gruppo SF.

La potenza dello studio clinico è stata valutata per un'analisi di non inferiorità al fine di dimostrare che l'associazione LABA (indacaterolo) + LAMA (glicopirronio) sia efficace quanto l'associazione LABA (salmeterolo) + glucocorticoide inalatorio (fluticasone) per la prevenzione delle esacerbazioni di BPCO. Tuttavia, il regime LABA + LAMA ha mostrato, non solo la non inferiorità, ma anche la superiorità rispetto al regime LABA + glucocorticoide inalatorio per tutti gli esiti relativi a esacerbazioni, funzionalità polmonare e stato di salute.

Come riportato da Donohue JF nell'editoriale di accompagnamento, studi precedenti al trial FLAME non avevano mostrato evidenze convincenti di superiorità del duplice regime broncodilatatore. Dati precedenti avevano mostrato che la terapia combinata con glucocorticoide inalatorio era associata ad una maggiore riduzione di esacerbazioni rispetto alla terapia con solo LAMA o placebo tra i pazienti con conta ematica di eosinofili >2% (nel 57-73% della popolazione). Nello studio FLAME, non è stata osservata differenza nei tassi di esacerbazione tra i pazienti con conta >2% e <2%. Gli autori hanno riferito che i risultati erano gli stessi nei sottogruppi a confronto, ma non hanno fornito i dati. In altri studi (es. WISDOM) un'analisi post hoc, dopo sospensione di glucocorticoidi inalatori, evidenziava un aumento delle esacerbazioni nei pazienti con conta >4%. Donohue è dell'opinione che non si possa ancora considerare la conta degli eosinofili come fattore predittivo di risposta ai glucocorticoidi inalatori.

Alla luce dei risultati dello studio FLAME, Donohue ritiene, inoltre, che i medici dovrebbero continuare ad avere di riferimento le linee guida per determinare il regime più appropriato nei pazienti affetti da BPCO (con diverso fenotipo). Lo studio FLAME ha mostrato che il regime LABA+LAMA sembra sia sicuro ed efficace rispetto ad una vasta gamma di risultati e sembra, inoltre, fornire dati sufficienti per sostenere l'uso del regime stesso nei pazienti ad alto rischio, che hanno una pregressa storia di esacerbazioni. Tuttavia, vi è la necessità di condurre ulteriori trial, a più lunga durata, che includano più pazienti con malattia grave e condizioni coesistenti, e che esaminino ulteriori biomarcatori, per poter confermare che lo studio FLAME abbia realmente gettato una nuova luce sulla prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO.

**Parole chiave:** esacerbazioni di BPCO, indacaterolo+glicopirronio, salmeterolo+fluticasone, associazioni, superiorità, studio clinico randomizzato e controllato

**Conflitti d'interesse:**

Lo studio è stato supportato da Novartis.

**Riferimento bibliografico:**

Wedzicha JA, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016; 374: 2222-34.

Editorial: Donohue JF. Another Choice for Prevention of COPD Exacerbations. N Engl J Med 2016; 374(23): 2284-86.

**Valutazione degli effetti antinfiammatori ed antitrombotici associati alla sostituzione di grassi saturi con carboidrati o grassi monoinsaturi in soggetti con obesità addominale: un trial clinico randomizzato**

A cura della Dott.ssa Lara Testai

L'obesità rappresenta un fattore di rischio predisponente per lo sviluppo di patologie cardiovascolari. Numerosi studi clinici hanno riscontrato in soggetti con obesità addominale livelli più alti di IL-6 (interleuchina 6) e PAI-1 (inibitore 1 dell'attivatore plasminogeno); inoltre, l'accumulo di adipociti nella zona addominale innesca il rilascio di citochine proinfiammatorie.

Alla luce di tali dati, il consumo di grandi quantità di grassi con la dieta risulta associato ad accumulo di grasso addominale. Studi su modelli animali mettono in evidenza che la somministrazione acidi grassi saturi (SFA), in particolare acido palmitico, incrementa i livelli di citochine, quali IL-6 e IL-1, oltre che i livelli di proteina C reattiva (CRP); pertanto, la

raccomandazione della *World Health Organization* (WHO) è di ridurre l'assunzione di SFA rimpiazzandoli con acidi grassi monoinsaturi (MUFA) o carboidrati complessi.

Al fine di valutare gli eventuale benefici sui parametri infiammatori e trombotogenici della sostituzione di SFA con carboidrati complessi o MUFA, è stato condotto uno studio cross-over prospettico.

Sono stati arruolati 54 soggetti, randomizzati in tre gruppi di trattamento: Gruppo 1 - sottoposti ad una dieta standard di 2000 kcal/die, costituiti da 15%E proteine, 53%E carboidrati, 32%E grassi (di cui 12% SFA e 13% MUFA), Gruppo 2 - assunzione di una dieta in cui il 7% di SFA era sostituito da carboidrati raffinati, Gruppo 3 - assunzione di una dieta in cui il 7% di SFA era sostituito da MUFA, per 6 settimane.

Al momento dell'arruolamento e dopo 5 e 6 settimane i soggetti sono stati sottoposti ad un prelievo di sangue per il monitoraggio dei livelli di IL-6, IL-1beta, E-selectina, PAI-1, CRP e del profilo lipidico. In accordo ai risultati del presente studio, i pazienti obesi possedevano al momento dell'arruolamento livelli di citochine, CRP e parametri trombotogenici più elevati rispetto agli individui non obesi sia caucasici che asiatici; tuttavia la sostituzione di SFA con carboidrati raffinati e MUFA non ha contribuito al miglioramento di tali parametri. Infatti, nessuno dei parametri analizzati dagli autori del lavoro è risultato significativamente migliorato se paragonato alla dieta di controllo (gruppo 1). Per quanto riguarda la valutazione del profilo lipidico, nessuna delle diete considerate è risultata in grado di influenzare significativamente i valori delle particelle LDL; il gruppo trattato con una dieta arricchita di carboidrati raffinati dimostrava di ridurre di valori di HDL, tale valore risultava significativamente più basso a quello misurato nei soggetti alimentati con la dieta standard ( $P < 0,001$ ). In particolare, l'analisi del frazionamento lipidico metteva in evidenza che la dieta arricchita in carboidrati raffinati aumentava la % di HDL a più bassa densità, suggerendo che il rischio cardiovascolare poteva addirittura essere superiore alla dieta standard.

Gli autori hanno concluso che la sostituzione per 6 settimane degli SFA con MUFA o carboidrati raffinati non garantisce una riduzione dei marker infiammatori e trombotogenici, pertanto non è in grado di ridurre i fattori di rischio cardiovascolare.

Si rendono, pertanto, necessari ulteriori studi in grado di valutare l'impatto di carboidrati complessi e MUFA sui marker proinfiammatori e trombotogenici.

**Parole chiave:** obesità addominale, IL-6, PAI-1, MUFA, SFA, carboidrati.

**Riferimento bibliografico:** Teng KT, Chang FL, Vethakkan SR, Nesaretnam Sanders T. Effects of exchanging carbohydrate or monounsaturated fat with saturated fat on inflammatory and thrombotogenic responses in subjects with abdominal obesity: A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, 2016, in press.

---

---

## 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 Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) 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@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---