



Newsletter numero 202 del 15.12.2016

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

- Gli effetti di evolocumab sulla progressione della malattia coronarica nei pazienti in trattamento con statine: risultati dello studio GLAGOV
- Comparazione tra il certolizumab pegol versus l'adalimumab nell'artrite reumatoide: risultati sull'efficacia e la sicurezza ottenuti dallo studio randomizzato EXXELERATE
- Efficacia e sicurezza del beclometasone per via orale nel trattamento della colite ulcerosa: una rassegna sistematica e meta-analisi
- L'inserimento nella dieta di noci migliora le abitudini alimentari in pazienti a rischio di diabete di tipo 2
- Efficacia e sicurezza della terapia con inibitori di pompa protonica nelle patologie correlate alla secrezione acida - Un position-paper sui benefici e sui potenziali rischi della soppressione gastrica

Gli effetti di evolocumab sulla progressione della malattia coronarica nei pazienti in trattamento con statine: risultati dello studio GLAGOV*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

La riduzione dei livelli di colesterolo LDL (LDL-C), ottenuta grazie all'utilizzo delle statine, inibitori della 3-idrossi-3-metil-glutaril coenzima A reduttasi, rappresenta, ad oggi, la pietra angolare del trattamento della malattia cardiovascolare aterosclerotica. Studi singoli e di meta-analisi suggeriscono un possibile collegamento tra il raggiungimento ottimale dei livelli di LDL-C e la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. Studi che utilizzano l'ecografia intracoronarica (IVUS) hanno indagato l'effetto delle statine sull'aterosclerosi coronarica e hanno dimostrato una relazione lineare tra il raggiungimento dei livelli di LDL-C e la riduzione della placca aterosclerotica.

Gli inibitori della proteina della convertasi subtilisina/Kexin tipo 9 (I-PCSK9) riducono il riciclaggio del recettore LDL sulla superficie delle cellule epatiche, limitando in tal modo la rimozione di LDL dal torrente circolatorio. Gli anticorpi monoclonali diretti contro la PCSK9, come evolocumab, riducono i livelli di LDL-C, da soli o in combinazione con statine. Studi iniziali hanno dimostrato la possibilità di utilizzare la loro associazione per il raggiungimento di livelli inferiori di LDL-C rispetto alle terapie ad oggi disponibili. Tuttavia, nessuno studio fino ad oggi ha valutato se la riduzione di LDL-C, ottenuta con un inibitore PCSK9, riduca il tasso di progressione dell'aterosclerosi coronarica, e non vi sono dati per valutare se il raggiungimento di bassi valori di LDL-C mediante terapia di combinazione riduca la progressione della malattia rispetto al trattamento con sole statine.

Alla luce di ciò, è stato condotto lo studio GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) al fine di valutare se l'inibizione della PCSK9 riduca la progressione dell'aterosclerosi coronarica.

Lo studio GLAGOV multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, ha previsto l'arruolamento di pazienti di età maggiore di 18 anni, con almeno una stenosi coronarica \geq del 20%, evidenziata tramite angiografia coronarica o tramite ecografia intravascolare con meno del 50% di ostruzione visiva in una singola arteria. I pazienti dovevano essere trattati con una dose fissa di statine per almeno 4 settimane, per ottenere valori di LDL-C maggiori o uguali a 80 mg/dL o compresi tra 60 – 80 mg/dL, con 1 fattore di rischio cardiovascolare maggiore o 3 minori. Tra i fattori di rischio cardiovascolare maggiore erano inclusi: aterosclerosi, infarto del miocardico o ospedalizzazione per angina instabile nei precedenti 2 anni e diabete di tipo 2. Tra i fattori di rischio minori vi erano: fumo di sigaretta, ipertensione, bassi livelli di HDL-C, storia familiare di malattia coronarica precoce, livelli di della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) di 2 mg/L o superiori, o età $>$ 50 anni per gli uomini e $>$ 55 anni per le donne). Secondo il disegno dello studio, i pazienti con livelli iniziali di LDL-C, compresi tra 60 e 80 mg/dL, dovevano rappresentare il 25% della popolazione in studio, mentre per i pazienti che non erano in terapia con ipolipemizzanti era previsto un periodo di stabilizzazione di 4 settimane. L'inclusione dei pazienti intolleranti alle statine è stata limitata al 10% della coorte totale. Inoltre, i criteri di esclusione erano: diabete o ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca, disfunzione renale o malattia epatica.

I pazienti sono stati randomizzati, in rapporto 1:1, a ricevere il trattamento con evolocumab (420 mg) o placebo somministrato mensilmente per via sottocutanea per 76 settimane. Durante il periodo di trattamento, i pazienti sono stati sottoposti a visite mediche alle settimane 4, 12, 24, 36, 52, 64, e 76 e hanno ripetuto l'*imaging* IVUS alla 78a settimana.

L'*endpoint* primario di efficacia era la variazione nominale del volume percentuale dell'ateroma (PAV) dal basale alla 78a settimana. Gli *endpoint* secondari di efficacia includevano: il cambiamento nominale del volume totale dell'ateroma normalizzato (TAV) dal basale alla 78a settimana, la percentuale di pazienti che dimostrano una riduzione del PAV rispetto al basale e ogni riduzione della TAV rispetto al basale. Gli *endpoint* esplorativi finali comprendevano l'incidenza di eventi quali mortalità per tutte le cause, morte cardiovascolare, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica, ictus, attacco ischemico transitorio, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e modifica dei parametri lipidici.

Ai fini dell'endpoint primario di efficacia, era necessaria una grandezza del campione di 356 pazienti in ogni gruppo di trattamento con una potenza dello studio del 90%. Ipotizzando il ritiro del 25% dei pazienti selezionati, erano necessari 950 pazienti randomizzati.

Dal 3 Maggio 2013 al 12 gennaio 2015, 968 pazienti provenienti da 197 centri sono stati randomizzati: 484 hanno ricevuto il trattamento con evolocumab e 484 il placebo. L'87,2% dei pazienti (n=846) ha ottenuto un *imaging* IVUS valutabile sia al basale che al follow-up. Di questi, 423 provenivano dal gruppo placebo e 423 dal gruppo evolocumab. L'esposizione media al farmaco in studio era 17,6 mesi. Al momento della randomizzazione, il 58,9% dei pazienti ha ricevuto la terapia con statine ad alta intensità e il 39,4% a moderata intensità, mentre l'1,4% dei pazienti non erano trattati con statine. Al basale, i pazienti presentavano un livello medio di LDL-C del 92,5 (SD, 27,2) mg/dL, mentre il livello medio di hsCRP era di 1,6 (IQR, 0,8-3,4) mg/L. Non sono state osservate differenze significative di questi parametri tra i pazienti con un follow-up di *imaging* IVUS valutabile e quelli che non lo avevano. Durante le 76 settimane di trattamento, i livelli medi ponderati nel tempo di LDL-C sono stati di 93,0 mg/dL nel gruppo placebo e di 36,6 mg/dL nel gruppo con evolocumab (P <0,001), corrispondente ad un aumento di 0,2 mg/dl nel gruppo placebo a fronte di una diminuzione di 56,3 mg/dL nel gruppo evolocumab (differenza tra i gruppi, -56,5 mg/dL [95% CI, -59,7 a -53,4]; P<0,001). I pazienti trattati con evolocumab hanno mostrato una maggiore riduzione dei livelli di apolipoproteina B (differenza tra i gruppi 40,3 vs 0,3 mg/dL; -40,6 mg/dL [95% CI, -42,9 a -38,3]; P <0,001), trigliceridi (differenza tra i gruppi, 10,9 vs 8,1 mg/dL; -19,1 mg/dL [95% CI, -27,5 a -10,6]; P<0,001) (da convertire in mmol/L, moltiplicare per 0,0113) e lipoprotein(a) (differenza tra i gruppi 7,8 vs -1,0 mg/dL; -6,7 mg/dL [95% CI, -7,9 a -5,5]; P<0,001).

La misura di efficacia primaria (PAV) non è cambiata nel gruppo placebo (0,05%, P=0,78 rispetto al basale) ed è diminuita dello 0,95% nel gruppo con evolocumab (P<0,001 rispetto al basale; differenza tra i gruppi, -1,0% [95% CI, -1,8% al -0,64%]; P<0,001). La misura di efficacia secondaria (TAV) non è cambiata nel gruppo placebo (-0,9 mm³, P=0,45 rispetto al basale) con una diminuzione del 5,8 mm³ nel gruppo evolocumab (P<0,001 rispetto al basale; differenza tra i gruppi, -4,9 mm³ [95% CI, -7,3 a -2,5]; P<0,001). Più pazienti trattati con evolocumab presentavano una regressione del PAV (64,3% vs 47,3%, P<0,001) e regressione del TAV (61,5% vs 48,9%, P<0,001). Per tutti i sottogruppi pre-specificati, non vi era alcuna evidenza statistica di interazione. In particolare, non vi era alcuna differenza di effetti del trattamento osservata nei pazienti stratificati in base ai valori basali dei livelli di LDL-C. Il modello di imputazione per i pazienti che non hanno ottenuto l'*imaging* IVUS valutabili al follow-up ha dimostrato risultati simili, con una diminuzione del PAV con placebo (-0,02%) e evolocumab (-1,05%) (differenza tra i gruppi -1,03% [95%CI, -1,51% a -0,55%]; P<0,001). In 144 pazienti con livelli basali di colesterolo LDL inferiore a 70 mg/dL, il trattamento con evolocumab, rispetto al placebo, è stato associato ad effetti favorevoli sulla variazione del PAV (-1,97% vs -0,35%; differenza tra i gruppi, -1,62% [95% CI, -2,50% e il -0,74%]; P<0,001). In questo sottogruppo, la percentuale di pazienti con regressione del PAV per evolocumab rispetto al placebo è stata 81,2% vs 48,0% (la differenza tra i gruppi, il 33,2% [95%CI, 18,6% al 47,7%]; P<0,001).

Anche se lo studio non presentava la potenza sufficiente per valutare gli effetti sugli eventi cardiovascolari, l'analisi esplorativa ha rivelato pochi eventi avversi cardiovascolari minori (12,2% vs 15,3%), infarti miocardici non fatali (2,1% vs 2,9%), e le procedure di rivascularizzazione coronarica (10,3% vs 13,6%) nel gruppo in trattamento con evolocumab vs placebo. La somministrazione di evolocumab è stata ben tollerata, senza un eccesso significativo nel tasso di: reazioni al sito di iniezione (0,4% vs 0%), mialgia (7,0% vs 5,8%) ed eventi neurocognitivi (1,4% vs 1,2%). La percentuale di alterazione dei dati di laboratorio era bassa in entrambi i gruppi. Solo 1 paziente (0,2%) ha sviluppato anticorpi anti-evolocumab, e in nessun paziente sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti. Anche i livelli di emoglobina A1c non sono cambiati in entrambi i gruppi di trattamento.

In conclusione, tale studio ha dimostrato che per i pazienti con malattia coronarica angiografica in trattamento con statine, l'aggiunta di evolocumab per via sottocutanea, determina una maggiore diminuzione del volume dell'ateroma dopo 76 settimane di trattamento rispetto al placebo. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per poter valutare gli effetti dell'inibizione della PCSK9 su esiti clinici.

Come sottolineato dagli autori, tale studio ha presentato vari limiti, come il ridotto numero di pazienti trattati e la non eterogeneità tra i vari sottogruppi, la cui analisi non è di conseguenza indicativa dell'effettiva efficacia di tale strategia terapeutica, ma può generare solo delle ipotesi da confermare con studi successivi. Inoltre, solo 2/3 dei pazienti è andato incontro a regressione dell'ateroma, nonostante il raggiungimento di bassi livelli di LDL-C con evolocumab. Tuttavia, lo studio GLAGOV ha avuto una breve durata (18 mesi) in confronto ad altri recenti studi (24 mesi). Con un trattamento più prolungato, è possibile che una maggiore percentuale di pazienti avrebbe potuto presentare una maggiore regressione della patologia. Nonostante ciò, tale studio indica che vi possono essere possibili limitazioni biologiche sulla percentuale di pazienti che possono ottenere regressione della patologia con una intesa riduzione dei livelli di colesterolo LDL o che altri fattori potrebbero aver contribuito alla progressione della patologia. Inoltre sono stati valutati gli effetti dell'inibizione di PCSK9 sulla progressione della malattia solo nei pazienti con angiogramma coronarico clinicamente indicato, e non sono stati considerati, invece, pazienti asintomatici trattati con statine per la prevenzione secondaria. Infine, in tale studio è stata valutata l'inibizione di PCSK9 sul volume dell'ateroma, ma non sulle variazioni della morfologia.

Parole chiave:

evolocumab, evolocumab+statine, progressione della malattia coronarica, studio clinico randomizzato controllato (RCT)

Riferimento bibliografico: Nicholls SJ, Puri R, Anderson T. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Nov 15. doi: 10.1001/jama.2016.16951.

Conflitto d'interesse:

Lo studio è stato finanziato dall'Amgen Inc. Diversi autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi da diverse case farmaceutiche.

Comparazione tra il certolizumab pegol versus l'adalimumab nell'artrite reumatoide: risultati sull'efficacia e la sicurezza ottenuti dallo studio randomizzato EXXELERATE

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica sostenuta da alcune citochine pro-infiammatorie. Alcuni farmaci biologici modificanti il decorso della malattia (bDMARDs) con differente meccanismo d'azione, hanno dimostrato efficacia nel trattamento di tale patologia. Le attuali guide linea raccomandano, per quei pazienti che hanno una risposta inadeguata ai DMARDs convenzionali sintetici, un approccio terapeutico progressivo con una combinazione di bDMARDs e metotressato. Evidenze indirette, da studi di meta-analisi, ed evidenze dirette, da un ridotto numero di studi che paragonano inibitori del TNF ad altri con diverso meccanismo d'azione, suggeriscono che, in media, i bDMARDs potrebbero essere generalmente simili gli uni agli altri in termini di efficacia e sicurezza. Ci sono attualmente 5 inibitori del TNF disponibili per il trattamento dell'artrite reumatoide: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, e infliximab e sono i farmaci biologici più prescritti nella pratica clinica. Tuttavia, una comparazione diretta tra i diversi farmaci non è mai stata eseguita e pertanto i diversi inibitori del TNF possono essere solo indirettamente paragonati con le conseguenti gravi limitazioni nella interpretazione dei risultati.

Scopo di questo studio è stato quello di paragonare l'efficacia e la sicurezza di due diversi inibitori del TNF, certolizumab pegol e adalimumab, entrambi in combinazione con metotressato e di valutare l'efficacia e la sicurezza del passaggio da uno all'altro inibitore, senza un periodo di sospensione, dopo una risposta insufficiente al primo inibitore alla dodicesima settimana.

Lo studio EXXELERATE è uno studio randomizzato, a singolo-cieco (doppio cieco fino alla 12^a settimana), con gruppi paralleli, condotto per 104 settimane (2 anni), che ha confrontato,

testa a testa, il certolizumab pegol e l'adalimumab, entrambi in combinazione con il metotressato. Lo studio è stato condotto in 175 centri in Europa (Austria, Bulgaria, Repubblica Ceca, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Portogallo, Romania, Spagna e Svizzera) ed in Australia e Nord America (Canada, Messico e USA).

I pazienti eleggibili erano di età pari o superiori a 18 anni con diagnosi di artrite reumatoide come definita dai criteri 2010 ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) e con fattori prognostici di progressione severa della malattia incluso un fattore reumatoide positivo o la presenza di anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico (ACPA) o entrambi.

I partecipanti erano suddivisi, mediante randomizzazione, in due gruppi (1:1) senza stratificazione, un gruppo riceveva certolizumab pegol (400 mg alla settimana 0, 2 e 4, successivamente 200 mg una volta ogni 2 settimana) più metotressato; l'altro gruppo riceveva adalimumab (40 mg una volta ogni 2 settimana) più metotressato. Tutti i partecipanti allo studio non erano a conoscenza dei trattamenti assegnati fino alla fine dello studio mentre i pazienti fino alla 12° settimana. Alla 12° settimana i pazienti erano classificati come responsivi sia se raggiungeva bassa attività della malattia (LDA) secondo il Disease Activity Score 28-erythrocyte sedimentation rate [DAS28-ESR] ≤ 3.2 o se si otteneva una riduzione del DAS28-ESR ≥ 1.2 dal valore di partenza. I responsivi continuavano il trattamento a cui erano stati assegnati fino alla 104° settimana. Altrimenti erano classificati come non-responsivi. I pazienti non-responsivi al primo inibitore del TNF, a cui erano stati assegnati mediante randomizzazione, passavano all'altro inibitore senza alcun periodo di sospensione di terapia. Alla 12° settimana dopo il passaggio da un inibitore all'altro i pazienti classificati come non-responsivi erano considerati come non responsivi agli inibitori del TNF ed erano allontanati dallo studio.

Gli endpoint primari erano: superiorità a breve termine (12° settimana) e a lungo termine (104° settimana) del certolizumab pegol più metotressato verso adalimumab più metotressato; la percentuale di pazienti che raggiungeva, alla 12° settimana, un miglioramento pari al 20% secondo con i criteri dell'ACR20. L'endpoint di efficacia alla 104° settimana paragonava la percentuale di pazienti che raggiungevano una LDA (DAS28-ESR $\leq 3,2$); alla 12° settimana i non-responsivi erano considerati come non in grado di raggiungere una LDA alla 104° settimana anche se raggiungevano una LDA dopo il passaggio ad un altro inibitore.

Tra il 14 dicembre 2011 e l'11 novembre 2013, sono stati esaminati 1488 pazienti di cui 915 sono stati selezionati per i trattamenti mediante randomizzazione; 457 erano assegnati al gruppo del certolizumab pegol più metotressato e 458 al gruppo dell'adalimumab più metotressato. Non si osservava alcuna differenza statisticamente significativa nella risposta ACR20 alla 12° settimana (314 [69%] di 454 pazienti e 324 [71%] di 454 pazienti; odds ratio [OR] 0.90 [95% CI 0.67–1.20]; $p=0.467$) o DAS28-ESR LDA alla 104° settimana (161 [35%] di 454 pazienti e 152 [33%] di 454 pazienti; OR 1.09 [0.82–1.45]; $p=0.532$) tra certolizumab pegol più metotressato e adalimumab più metotressato, rispettivamente. Alla 12° settimana, 65 pazienti non-responsivi al certolizumab pegol passavano all'adalimumab e 57 pazienti non-responsivi all'adalimumab passavano al certolizumab pegol; 33 (58%) dei 57 pazienti passati al certolizumab pegol e 40 (62%) dei 65 pazienti passati all'adalimumab rispondevano al trattamento 12 settimane dopo raggiungendo una LDA o una riduzione del DAS28-ESR di 1.2 o maggiore. Dei 516 pazienti che avevano ricevuto certolizumab pegol più metotressato, 389 [75%] presentavano eventi avversi relativi al trattamento, analogamente 386 [74%] dei 523 pazienti che ricevevano adalimumab più metotressato presentavano eventi avversi relativi al trattamento. Si verificavano tre decessi in ciascun gruppo (1%). Nessun evento di grave infezione era riportato nei 70 giorni di trattamento successivi al cambiamento.

In conclusione, questo studio ha evidenziato che non vi è alcuna differenza di efficacia tra certolizumab pegol e adalimumab nel trattamento dell'artrite reumatoide, con un profilo di sicurezza simile sia nel breve (12 settimane) che nel lungo termine (2 anni). Questi dati inoltre enfatizzano il valore, sia in termini di efficacia che di sicurezza, dell'utilizzo di un secondo inibitore del TNF in caso di non risposta al primo dopo 12 settimane.

Riferimento bibliografico: Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. Josef S

Smolen, Gerd-Rüdiger Burmester, Bernard Combe, Jeffrey R Curtis, Stephen Hall, Boulos Haraoui, Ronald van Vollenhoven, Christopher Cioffi, Cécile Ecoffet, Leon Gervitz, Lucian Ionescu, Luke Peterson, Roy Fleischmann

www.thelancet.com Published online November 15, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31651-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31651-8).

Conflitto di interessi: Lo studio è stato finanziato da UCB Pharma. JSS dichiara finanziamenti e retribuzione personale da Abbvie, Lilly, MSD, Pfizer, e Roche, e compensi personali da Amgen, Astra, Astro, Celgene, Chugai, GSK, ILTOO, Janssen, Novartis, Samsung, Sanofi, e UCB Pharma, al di fuori del lavoro sottomesso. G-RB dichiara compensi personali ricevuti da UCB Pharma durante lo svolgimento dello studio; da Roche, Pfizer, MSD, e AbbVie, al di fuori del lavoro sottomesso. BC dichiara compensi personali ricevuti da UCB Pharma durante lo svolgimento dello studio; finanziamenti e retribuzione personale da Merck, Pfizer, Roche-Chugai, e compensi personali da Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, e Novartis, al di fuori del lavoro sottomesso. JRC dichiara compensi personali da UCB Pharma durante lo svolgimento dello studio; finanziamenti per la ricerca da UCB Pharma, ed entrambi da Roche, Genetech, Janssen, CORRONA, Amgen, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Crescendo e AbbVie, al di fuori del lavoro sottomesso. SH dichiara supporto non economico da UCB Pharma durante lo svolgimento dello studio. BH dichiara compensi personali e supporto non economico da UCB Pharma durante lo svolgimento dello studio; finanziamenti per la ricerca e compensi personali da Abbott, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Pfizer, Roche e UCB Pharma, al di fuori del lavoro sottomesso. RvV dichiara compensi personali e supporto non economico da UCB Pharma durante lo svolgimento dello studio; finanziamenti per la ricerca e compensi personali da AbbVie, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Pfizer, Roche, UCB Pharma e compensi personali da Janssen, Eli Lilly, Merk, e Vertex, al di fuori del presente lavoro. CC, CE, LG, LI, LP lavorano per UCB Pharma. RF dichiara compensi personali e supporto non economico da UCB Pharma durante lo svolgimento dello studio; finanziamenti per la ricerca da Genetech, Roche, MSD e Novartis nonché finanziamenti per la ricerca e compensi privati da Abbott, Amgen, UCB Pharma, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Sanofi-Aventis, AstraZeneca, e Janssen al di fuori del presente lavoro.

Efficacia e sicurezza del beclometasone per via orale nel trattamento della colite ulcerosa: una rassegna sistematica e meta-analisi

A cura del Prof. Domenico Motola

La colite ulcerosa è una patologia infiammatoria idiopatica cronica a carico dell'intestino che solitamente interessa la porzione distale. L'età di esordio è generalmente compresa tra la fine dell'adolescenza e l'inizio dell'età adulta e la maggior parte dei pazienti soffre di attacchi ricorrenti ad intervalli irregolari. I sintomi principali sono diarrea sanguinolenta, presenza di muco nelle feci e dolore addominale. I sintomi della patologia variano in termini di intensità e la forma più comune di colite ulcerosa in fase attiva è di intensità moderata-severa. La terapia della colite ulcerosa si basa sulla somministrazione di acido 5-aminosalicilico (5-ASA), corticosteroidi, immunosoppressori e farmaci biologici: l'obiettivo principale della terapia è quello di indurre una remissione prolungata. I corticosteroidi topici e per via orale aumentano le probabilità di ottenere una remissione rapida, indipendentemente dalla intensità della patologia. Tuttavia, l'efficacia di questi farmaci è accompagnata da una serie di effetti indesiderati. Per ridurre la probabilità di effetti indesiderati sistemici da corticosteroidi è stata sviluppata una nuova generazione di corticosteroidi topici, come il beclometasone dipropionato (BDP) per via orale, con attività sistemica minima per lo più dovuta ad un estensivo effetto di primo passaggio epatico dopo assorbimento gastrointestinale. Questo farmaco è disponibile in vari paesi ma sono disponibili pochi studi clinici circa la sua efficacia nei pazienti con colite ulcerosa.

L'obiettivo della presente rassegna sistematica e meta-analisi è quello di stimare l'efficacia e la sicurezza della formulazione di BDP per via orale a rilascio prolungato alla dose di 5 mg al giorno vs controllo attivo in pazienti con colite ulcerosa di grado lieve-moderato.

Disegno dello studio

È stata eseguita una ricerca nelle principali banche dati di letteratura medica: PubMed, dal 1946 al settembre 2016, EMBASE, dal 1947 al settembre 2016, OVID, Scopus, Science Direct, il database Cochrane e ISI Web of Science. Sono stati inoltre valutati gli estratti di congressi specifici. La ricerca era rivolta ad individuare studi clinici controllati randomizzati che

confrontassero BDP (5 mg al giorno) verso controlli attivi per via orale, della durata di almeno 4 settimane, su pazienti adulti con colite ulcerosa di grado lieve-moderato. Per stabilire una remissione clinica parziale o completa (risposta) della patologia, sono stati considerati quegli studi che impiegavano il Disease Activity Index (DAI) o il Clinical Activity Index (CAI), il primo basato su parametri clinici e endoscopici mentre il secondo su segni e sintomi clinici. Le parole chiave utilizzate sono state: colite ulcerosa, malattie infiammatorie intestinali, colite. Non erano previste restrizioni di tipo linguistico. Gli articoli selezionati sono stati valutati indipendentemente da due ricercatori utilizzando una lista predefinita di criteri di eleggibilità. In caso di disaccordo si procedeva alla discussione dei casi.

End-point

L'esito primario era rappresentato dalla proporzione di pazienti con miglioramento o risoluzione dei sintomi dopo qualsiasi trattamento ricevuto (BDP, prednisone, 5-ASA). È stata eseguita una analisi per sottogruppi in cui il BDP è stato confrontato verso 5-ASA.

Risultati

Sono stati identificati inizialmente 95 studi, di cui 5 sono stati inclusi nella meta-analisi. Uno studio aveva valutato efficacia e sicurezza del BDP vs prednisone e i restanti 4 verso 5-ASA. Il trattamento con il BDP alla dose di 5 mg al giorno è risultata più efficace in termini di risposta clinica rispetto al 5-ASA (Odds Ratio 1,86, CI95% 1,23-2,82). La significatività si è mantenuta anche con l'aggiunta del prednisone (1,41, 1,03-1,93). Anche in termini di remissione clinica il BDP è risultato più efficace del 5-ASA (1,55, 1,00-2,40) anche se con l'aggiunta del prednisone il dato diventa non statisticamente significativo. Per quanto riguarda l'analisi di sicurezza, non sono emerse differenze significative tra BDP e 5-ASA.

Discussione

Ad oggi pochi studi clinici controllati randomizzati hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dell'uso prolungato di BDP rispetto a comparatori attivi. La presente meta-analisi dimostra che l'uso di BDP alla dose di 5 mg al giorno comporta benefici clinici maggiori di 5-ASA e prednisone. Una recente rassegna e meta-analisi su questo tema non aveva trovato differenze significative tra BDP e 5-ASA, ma questa rassegna si basava su 2 studi clinici e non su 5, quindi su un numero più limitato di osservazioni. In Italia e in altri paesi, il BDP in formulazione orale a rilascio controllato è indicata per il trattamento della colite ulcerosa di grado lieve-moderato in aggiunta al 5-ASA nei pazienti non adeguatamente controllati con il solo 5-ASA. Al momento, il ruolo in terapia di questo farmaco non è ben definito all'interno delle principali linee guida di settore.

In conclusione, la formulazione a rilascio prolungato di beclometasone dipropionato ha mostrato una efficacia superiore rispetto al 5-ASA nell'indurre un miglioramento clinico nei pazienti con colite ulcerosa di grado lieve-moderato con un profilo di sicurezza sovrapponibile.

Parole chiave

Beclometasone, colite ulcerosa, 5-ASA, meta-analisi.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano che non sussistono conflitti di interesse.

Riferimento bibliografico

Francesco manguso, Raffaele Bennato, Giovanni Lombardi, Elisabetta Riccio, Giuseppe Costantino, Walter Fries. Efficacy and Safety of oral beclomethasone dipropionate in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Plos One 2016 DOI:10.1371/journal.pone.0166455.

L'inserimento nella dieta di noci migliora le abitudini alimentari in pazienti a rischio di diabete di tipo 2

A cura della Dott.ssa Lara Testai

Secondo la WHO il numero di casi di diabete di tipo 2 sta crescendo e è stato stimato che dal 1980 il numero di casi sia addirittura quadruplicato. Tale incremento è legato a scorretti

modelli dietetici, che prevedono il consumo di cibi obesogeni e bevande zuccherate. Intervenire per ridurre l'incidenza della patologia non è soltanto una necessità sanitaria, dettata dal fatto che le complicanze del diabete di tipo 2 possono essere anche letali, come infarto del miocardio, ictus, cecità e cancrena agli arti; ma si tratta anche di una necessità economica, se si pensa che la spesa medica per pazienti affetti da diabete è il doppio rispetto a quella destinata a pazienti senza diabete.

A tal proposito, è stato provato che interventi per migliorare lo stile di vita in pazienti nella fase cosiddetta pre-diabetica possano essere sufficienti a prevenire la progressione della patologia. Ad esempio l'esercizio fisico può portare ad una riduzione del peso corporeo dal 5 al 7% e ridurre addirittura del 58% il rischio di sviluppare diabete di tipo 2.

Gli autori dopo aver notato che l'inserimento di noci nella dieta di persone ad alto rischio di sviluppare diabete portava ad un miglioramento complessivo della qualità della dieta, in questo lavoro esaminano nel dettaglio le tipologie di alimenti esclusi e quelli inseriti.

Nello studio sono stati arruolati 112 pazienti di età compresa tra 25 e 75 anni, non fumatori e con alto rischio di sviluppare diabete, sulla base di uno dei seguenti criteri: 1- sovrappeso con aumentata circonferenza vita, 2- pre-diabete con glicemia a digiuno compresa tra 100 e 126 mg/dl, 3- sindrome metabolica. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi: gruppo 1-senza alcuna restrizione calorica e gruppo 2- riceventi da un nutrizionista l'istruzione di mantenere una condizione isocalorica, incoraggiandoli a monitorare con cura le calorie ingerite. Dopo le prime 4 settimane, i partecipanti di ciascun gruppo erano ulteriormente suddivisi in due sottogruppi: trattamento con 392g/sett di noci sgusciate o nessuna introduzione di noci. Al termine dei 6 mesi di studio è stato possibile osservare che i partecipanti del gruppo 2 riportavano un incremento del consumo di pesce e proteine vegetali durante il periodo di trattamento con le noci rispetto al baseline ($p=0.003$), mentre l'intake di sodio, calorie vuote e prodotti caseari diminuiva nel gruppo trattato con noci rispetto al baseline ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.05$, rispettivamente). Invece il consumo di frutta e proteine aumentava nel gruppo escluso dal trattamento con noci ($p<0.05$). Infine non è stata osservata alcuna variazione tra i due sottogruppi del gruppo 2 in merito all'intake di verdura, legumi, grano ed acidi grassi (sia mono- che poli-insaturi, $p>0.05$).

Relativamente ai gruppi 1, ossia quello senza restrizioni caloriche, è stato osservato che il sottogruppo che includeva il consumo di noci era caratterizzato da un incrementato intake di pesce, proteine vegetali ed acidi grassi poli-insaturi, rispetto al gruppo in cui non era prevista l'aggiunta di noci ($p=0.02$). Inoltre il consumo di vegetali diminuiva rispetto al baseline durante il trattamento con noci, se confrontato con il sottogruppo non trattato ($p=0.04$); infine non sono state registrate significative differenze nel consumo di calorie vuote, verdura, legumi, frutta, grano, prodotti caseari, sodio e grani raffinati tra i due sottogruppi ($p>0.05$).

In conclusione, gli autori dimostrano che l'inclusione nella dieta di noci spinge i pazienti con alto rischio di diabete di tipo 2 a modificare le proprie abitudini alimentari, migliorandole attraverso l'introduzione di pesce e proteine vegetali e acidi grassi poli-insaturi, riducendo al contempo il consumo di sodio, calorie vuote, prodotti caseari e vegetali. Secondo gli autori un tale miglioramento delle abitudini alimentari sarebbe sufficiente a controllare la glicemia in pazienti in fase pre-diabetica.

Lo studio tuttavia presenta svariate limitazioni, prima tra tutte la razza caucasica dei partecipanti e la maggioranza di donne, seconda limitazione è data dal numero ridotto di partecipanti arruolanti, per ottenere risultati realmente affidabili il numero sarebbe dovuto essere molto più alto. Infine, i consigli dati dal nutrizionista ai partecipanti del gruppo 2 potrebbero già di per se spiegare molte delle variazioni osservate, sebbene la maggior parte di esse siano riconducibili, indipendentemente dal gruppo 1 o 2, all'aggiunta nella dieta di noci.

Parole chiave: diabete di tipo 2, noci, abitudini alimentari.

Fonte bibliografica: Inclusion of walnut in the diets of adults at risk for type 2 diabetes and their dietary pattern changes: a randomized, controlled, cross-over trial. V.Y. Njike, N. Yarandi, P. Petraro, R.G. Ayettey, J.A. Treu, D.L. Katz. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 2016, 4: e000293.

Efficacia e sicurezza della terapia con inibitori di pompa protonica nelle patologie correlate alla secrezione acida - Un position-paper sui benefici e sui potenziali rischi della soppressione gastrica

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

L'introduzione nella pratica clinica degli inibitori di pompa protonica (*proton pump inhibitors*, PPI) ha rivoluzionato il modo di gestire le malattie correlate alla secrezione acida. I PPI sono tra i farmaci più comunemente prescritti a pazienti di tutte le età. Tuttavia, l'uso inappropriato di questi farmaci compreso il loro utilizzo ridotto in determinate condizioni cliniche è motivo di preoccupazione. In particolare, nel paziente anziano politrattato il rischio di sviluppare eventi avversi a PPI è elevato sia per l'uso cronico che per le interazioni farmacologiche. L'introduzione sul mercato di farmaci generici ha inoltre determinato un incremento delle prescrizioni di PPI usati cronicamente e con indicazioni diverse rispetto a quelle riportate dalle linee guida e favorito le sostituzioni terapeutiche. Infine, la disponibilità di questi farmaci *over-the-counter* consente ai pazienti un uso prolungato spesso senza controllo medico.

Alla luce delle criticità sopra descritte, la Società Italiana di Farmacologia (SIF), l'Associazione Italiana dei Gastroenterologi Ospedalieri (AIGO) e la Federazione Italiana dei Medici di Medicina Generale (FIMMG) hanno ritenuto opportuno effettuare una revisione della letteratura scientifica riguardante l'uso dei PPI e preparare un *position-paper* che descriva i benefici e i potenziali rischi legati alla soppressione della secrezione acida, allo scopo di fornire delle linee guida per il corretto utilizzo di questi medicinali, basate sulle evidenze ad oggi disponibili.

Una commissione di esperti composta da membri delle tre società scientifiche coinvolte (SIF, AIGO, FIMMG) è stata istituita allo scopo di definire la metodologia da seguire per la realizzazione di questo *position-paper*. La Commissione Scientifica ha individuato 13 aree cliniche per le quali i medici di medicina generale ed i gastroenterologi ritenevano probabili problemi di appropriatezza d'uso dei PPI in pazienti con patologie della secrezione acida: malattia da reflusso gastro esofageo (GERD); esofagite eosinofila (EoE); eradicazione dell'*H. pylori* e ulcera peptica; sindrome di Zollinger-Ellison (ZES); profilassi delle ulcere da stress (SUP); dispepsia; sintomi gastrointestinali e lesioni correlate all'uso dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS); uso dei corticosteroidi; terapia anticoagulante e antiaggregante; sanguinamento delle ulcere; pazienti con cancro; cirrosi; malattie del pancreas. E' stato inoltre valutato il rapporto rischio-beneficio della terapia. A ciascun esperto è stato assegnato un argomento che è stato approfondito attraverso una ricerca indipendente e sistematica della letteratura usando Medline/PubMed, Embase e i database Cochrane. E' stato predisposto un documento per ognuna delle aree elencate, poi condiviso tra tutti i membri della Commissione Scientifica. La versione rivisitata del lavoro è stata inviata ad esperti del settore sia italiani che internazionali per un'ulteriore revisione.

1. Malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD)

I PPI sono i farmaci di riferimento per la terapia dei disturbi correlati alla GERD. Tuttavia, la loro efficacia nei disturbi extra-digestivi indotti dalla GERD è ancora incerta. In più dell'80% dei pazienti affetti da GERD, una terapia di otto settimane con una dose giornaliera di PPI si è rivelata efficace sia nella cura che nella riduzione dei sintomi. Dal momento che la GERD è una patologia cronica e recidivante, il trattamento con PPI è sicuramente di lunga durata e può essere sia continuo, che intermittente che al bisogno. Per i pazienti con esofago di Barrett, il controllo dell'acidità gastrica è necessario non solo per il controllo del reflusso gastro-esofageo ma anche per prevenire lo sviluppo di neoplasie.

2. Esofagite eosinofila (EoE)

I PPI sono considerati farmaci di prima linea per il trattamento della EoE mentre la dieta e l'utilizzo di corticosteroidi per uso topico dovrebbero essere considerati un trattamento di

seconda linea. Tuttavia esistono poche evidenze che permettano di dare specifiche raccomandazioni sia sulla dose che sulla durata del trattamento con PPI.

3. Eradicazione dell'*H. Pylori* e ulcere peptiche

I PPI sono una componente essenziale per l'eradicazione dell'*H. Pylori*. La durata e l'entità della soppressione acida gastrica influenzano il grado di eradicazione. Sebbene le ulcere positive all'*H. Pylori* possano essere curate con l'eradicazione dell'*H. Pylori*, le ulcere negative all'*H. Pylori* e le ulcere peptiche negative all'*H. Pylori* correlate a FANS/aspirina necessitano di dosi elevate di PPI per la guarigione, e spesso una soppressione acida per tutta la vita per evitare recidive.

4. Zollinger-Ellison Syndrome (ZES)

I PPI sono farmaci di scelta per il trattamento della ZES sebbene siano necessari dosaggi relativamente maggiori (3-4 volte) rispetto a quelli usati in altre patologie acido-correlate. I pazienti affetti con ZES con complicanze (GERD severo; resezione Billroth II, multiple neoplasie endocrine di tipo 1 (MEN-1), con ipertiroidismo non trattato) sono i più difficili da trattare e di solito necessitano di due dosi giornaliere, inizialmente per via endovenosa. Nei casi in cui la rimozione del tumore non sia possibile, è necessario seguire una terapia antisecretiva continua.

5. Profilassi delle ulcere da stress (SUP)

Nella profilassi delle ulcere da stress nei pazienti in terapia intensiva, il rischio di sanguinamento si riduce di circa il 60% per quelli in terapia con PPI rispetto a quelli trattati con placebo o senza profilassi. Soltanto i pazienti in terapia intensiva con fattori di rischio multipli dovrebbero essere candidati alla terapia profilattica dell'ulcera da stress con PPI.

6. Dispepsia

La terapia con PPI per il trattamento della dispepsia ad eziologia non nota e funzionale è largamente diffusa. Nei pazienti giovani affetti da dispepsia senza sintomi, il trattamento di prima linea si basa sull'identificazione e l'eradicazione dell'infezione. Per i pazienti che manifestano sintomi persistenti nonostante l'eradicazione o per quelli naive-non infetti con sindrome epigastrica accompagnata da dolore, dovrebbe essere seguita una terapia di 4-8 settimane con PPI. Invece nei pazienti affetti da dispepsia indotta da FANS, una co-terapia con PPI risulta essere indicata anche per la prevenzione di eventi gastrointestinali.

7. Sintomi e lesioni gastrointestinali associate all'uso di FANS

La dose standard di PPI è indicata in pazienti che fanno uso di FANS non selettivi a rischio di complicanze che coinvolgono il tratto gastrointestinale superiore (sanguinamenti e perforazioni) e per quelli con un episodio di sanguinamento gastrointestinale che fanno uso di inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX-2). La terapia con PPI riduce i sintomi che coinvolgono il tratto gastrointestinale superiore, in particolar modo la dispepsia mentre sono inefficaci nella prevenzione degli eventi avversi a carico del tratto inferiore.

8. Terapia con corticosteroidi

La terapia con corticosteroidi di per sé non è causa di danno per la mucosa gastro-duodenale ma può aumentare il rischio di danno gastrointestinale associato all'uso dei NSAIDs. La terapia con PPI dovrebbe essere seguita esclusivamente da quei pazienti con ulcera peptica che assumono corticosteroidi o che sono contemporaneamente sottoposti ad una terapia concomitante con FANS.

9. Terapia antiaggregante e anticoagulante

Un dosaggio standard di PPI è consigliato per la gastroprotezione in tutti quei pazienti in terapia antiaggregante ad elevato rischio di sanguinamento (≥ 65 anni o uso concomitante di corticosteroidi o anticoagulanti o storia di ulcera peptica). Nei pazienti in terapia con inibitori

della vitamina K o clopidogrel sarebbe preferibile scegliere un PPI che non interferisca con il CYP4520. Non ci sono evidenze di interazioni tra i nuovi anticoagulanti orali e i PPI.

10. Sanguinamento da ulcere peptiche (PU)

La terapia con PPI (dopo un'emostasi endoscopica) riduce il rischio che si verifichi un nuovo sanguinamento, riduce la probabilità di un intervento chirurgico e la mortalità nei pazienti ad alto rischio. La somministrazione di PPI prima di un'endoscopia può risultare utile nella riduzione delle stigmati di una recente emorragia, riducendo la necessità di procedure endoscopiche emostatiche.

11. Pazienti oncologici

In questi pazienti, i PPI possono essere usati per trattare e/o prevenire la GERD indotta dalla chemioterapia o le ulcere gastro-duodenali. Anche pazienti con mucosite gastrointestinale o disfagia possono avere un beneficio dal trattamento con i PPI. Tuttavia, le evidenze a supporto di queste indicazioni sono limitate.

12. Cirrosi

Si deve procedere con cautela nell'uso dei PPI nei pazienti con cirrosi dal momento che non esistono evidenze di un effettivo beneficio se non per la riduzione delle ulcere esofagee dopo la scleroterapia o dopo il bendaggio delle varici esofagee. Ci sono evidenze che supportano lo sviluppo spontaneo di peritoniti batteriche in relazione all'uso di PPI.

13. Malattie pancreatiche

I PPI non sono consigliati come terapia di routine per le malattie pancreatiche dal momento che non hanno influenza sul decorso clinico della pancreatite acuta (AP) come la durata dell'ospedalizzazione, inizio della terapia orale o sollievo dal dolore. L'uso dei PPI è invece indicato come terapia aggiuntiva per il trattamento di pazienti affetti da pancreatite cronica (e altre patologie caratterizzate da insufficienza pancreatica cronica), la cui steatorrea risulta refrattaria alla terapia di sostituzione enzimatica.

I PPI rimangono i farmaci più efficaci nelle terapie acido-correlate. Tuttavia, l'uso improprio di questi farmaci risulta essere ancora molto diffuso sia negli ospedali che nella pratica clinica generale. Due sono i motivi di maggiore preoccupazione legati all'uso improprio dei PPI: la spesa farmaceutica (notevolmente aumentata negli ultimi anni) e la sicurezza. In merito a quest'ultima, in base alle evidenze ad oggi disponibili, i benefici derivanti dall'uso dei PPI sembrano superare i potenziali rischi qualora questi vengano utilizzati seguendo le opportune indicazioni. La quasi totalità degli eventi avversi correlati all'uso dei PPI si verifica nei pazienti che seguono terapie croniche. Per questo motivo, la riduzione della durata del trattamento in base alle necessità del paziente potrebbe eliminare o ridurre sensibilmente il rischio di eventi avversi. Le linee guida e le indicazioni per il corretto utilizzo di questi farmaci non dovrebbero essere rivolte esclusivamente agli specialisti e ai medici di medicina generale ma dovrebbero essere condivise con farmacisti e pazienti.

I benefici derivanti dall'uso dei PPI superano in modo significativo i potenziali rischi correlati al loro utilizzo. Tuttavia, i pazienti che utilizzano PPI senza una indicazione clinica chiara sono più esposti al rischio di eventi avversi piuttosto che a benefici. Aderire a linee guida basate sull'evidenza rappresenta l'unico approccio razionale per una efficace e sicura terapia con PPI.

Parole chiave: inibitori di pompa protonica, farmaci anti-secretori, efficacia, sicurezza, appropriatezza, patologie acido-correlate.

Conflitto di interessi: gli autori hanno beneficiato di compensi per consulenze e/o conferenze richieste da compagnie farmaceutiche (nessuna autorizzata al commercio di PPI) e da altri Enti. Gli autori hanno ricevuto sostegni alla ricerca da organizzazioni benefiche e da fonti governative in vari momenti. Nessun autore è proprietario di alcuna azione che coinvolga l'industria farmaceutica.

Riferimenti bibliografici: Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Collaborators: Scarpignato C, Blandizzi C, Gatta L, Zullo A, Kohn A, Leandro G, Balzano A, Chiriatti A, Marocco W. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016 Nov 9;14(1):179.

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.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) 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



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.
