



## Newsletter numero 244 del 15.11.2018

**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 dell'aspirina sugli eventi cardiovascolari ed emorragici in pazienti anziani sani
- Efficacia, tollerabilità e tasso di ritenzione del brivacetam in pazienti già trattati con levetiracetam
- Efficacia e sicurezza di budesonide nel trattamento dell'esofagite eosinofila: revisione sistematica aggiornata e meta-analisi di studi randomizzati e non-randomizzati
- Omalizumab nel trattamento dell'orticaria spontanea cronica: efficacia, sicurezza, predittori della risposta al trattamento e della velocità di risposta
- Baclofene per il trattamento dell'alcolismo in pazienti con cirrosi epatica: dieci anni dopo la prima evidenza
- Efficacia e tollerabilità di anticorpi monoclonali aventi come bersaglio il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) nel trattamento dell'emicrania episodica: una metanalisi

**Gli effetti dell'aspirina sugli eventi cardiovascolari ed emorragici in pazienti anziani sani***A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

I significativi aumenti dell'aspettativa di vita hanno condotto ad una consistente crescita demografica in numerosi paesi nonché alla necessità di garantire uno stato di buona salute fra la popolazione anziana, divenuto un obiettivo sempre più importante per la salute pubblica. Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di disabilità e mortalità fra le persone anziane e, dunque, gli interventi preventivi per tali patologie rappresentano una priorità assoluta. L'aspirina a basso dosaggio è il farmaco più comunemente utilizzato per la prevenzione cardiovascolare. La sua efficacia è stata ampiamente stabilita in prevenzione secondaria, risultando associata a riduzione del tasso di infarto miocardico e ictus ischemico. Nella popolazione anziana il rischio di malattie cardiovascolari è più elevato e, pertanto, i benefici dell'aspirina potrebbero essere ben superiori rispetto a quelli osservati fra le popolazioni più giovani. Nell'analisi primaria dello studio ASPREE è stato riportato che l'uso quotidiano di aspirina a basse dosi non prolunga la sopravvivenza libera da disabilità tra gli anziani.

Vengono qui riportati i risultati dello studio ASPREE relativi all'effetto dell'aspirina su un endpoint composito di cardiopatia ischemica fatale, infarto miocardico non fatale, ictus fatale o non fatale e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e su eventi emorragici maggiori.

Lo studio clinico, randomizzato, condotto in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato gli effetti dell'aspirina (100 mg/die) in pazienti anziani ambulatoriali, residenti in Australia e negli Stati Uniti, con età > 70 anni e non affetti da cardiopatia coronarica, malattia cerebrovascolare, fibrillazione atriale, demenza, disabilità fisica clinicamente significativa, alto rischio di sanguinamento e anemia. I principali criteri di esclusione sono stati l'uso regolare di un anticoagulante o antiaggregante diverso dall'aspirina, una pressione arteriosa sistolica  $\geq 180$  mmHg o una pressione diastolica  $\geq 105$  mm Hg, una controindicazione alla terapia con aspirina o la presenza di una condizione che, secondo il parere del medico di base, era probabile si traducesse in morte entro 5 anni. I partecipanti sono stati autorizzati ad assumere altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), alla più bassa dose e per la più breve durata possibile. I partecipanti che hanno avuto un tasso di aderenza alla terapia  $\geq 80\%$  nel corso della fase di run-in sono stati randomizzati, in rapporto 1:1, a ricevere aspirina o placebo. L'endpoint secondario dello studio era un composito di cardiopatia ischemica fatale, infarto miocardico non fatale, ictus fatale o non fatale e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Un ulteriore endpoint secondario era la comparsa di eventi emorragici maggiori, endpoint composito di ictus emorragico, sanguinamento intracranico sintomatico o extracranico clinicamente significativo, ovvero che ha comportato la necessità di una trasfusione, ospedalizzazione o prolungamento del ricovero ospedaliero, intervento chirurgico o decesso. Da marzo 2010 a dicembre 2014, lo studio ha arruolato 19.114 pazienti, di cui 9.525 randomizzati a ricevere aspirina e 9.589 a ricevere placebo. I partecipanti avevano un'età media di 74 anni e il 56% erano donne. All'inizio dello studio, un terzo dei partecipanti ha riferito l'uso di statine e il 14% di FANS. Il follow-up mediano è stato di 4,7 anni. Non sono state riscontrate differenze significative nel tasso di endpoint secondario tra il gruppo aspirina e il gruppo placebo (rispettivamente, 10,7 eventi per 1000 anni-persona e 11,3 eventi per 1000 anni-persona; hazard ratio - HR: 0,95; Intervallo di Confidenza - IC95%: 0,83-1,08). Il tasso di eventi avversi cardiovascolari maggiori è stato pari a 7,8 eventi per 1000 anni-persona nel gruppo aspirina e 8,8 eventi per 1000 anni-persona nel gruppo placebo (HR: 0,89; IC95%: 0,77-1,03). I tassi individuali di cardiopatia ischemica fatale, infarto miocardico non fatale, ictus fatale o non fatale e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca sono risultati simili nei due gruppi. Al contempo, il tasso di eventi emorragici maggiori è stato pari a 8,6 eventi per 1000 anni-persona nel gruppo dell'aspirina vs 6,2 eventi per 1000 anni-persona nel gruppo placebo (HR: 1,38, IC95%: 1,18-1,62;  $P < 0,001$ ). Il tasso di emorragia fatale è risultato pari a < 1 evento per 1000 anni-persona in ciascun gruppo. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale e intracranico è risultato superiore con l'aspirina rispetto al placebo (rispettivamente, HR: 1,87; IC95%: 1,32-2,66 e HR: 1,50, IC95%: 1,11-2,02).

I risultati dello studio ASPREE hanno dimostrato che l'uso di aspirina a basso dosaggio nei pazienti anziani non si correla ad una significativa riduzione del tasso di endpoint secondario composito di eventi cardiovascolari. Il valore di HR per questo endpoint è risultato pari a 0,95 (IC95%: 0,83-1,08), che esclude la possibilità di un importante effetto protettivo dell'aspirina ma è compatibile con una modesta riduzione del rischio fino al 17%. Inoltre, i tassi di malattia cardiovascolare fatale e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca sono risultati simili tra i due gruppi. Anche l'analisi degli eventi avversi cardiovascolari maggiori non ha mostrato differenze sostanziali tra i due gruppi. In ultimo, il rischio di eventi emorragici maggiori è risultato superiore con aspirina.

I risultati dello studio ASPREE sono in linea con quelli di una recente meta-analisi di otto studi clinici, che hanno mostrato una riduzione del 17% del rischio di infarto miocardico non fatale e del 14% di ictus e, al contempo, un più alto rischio di sanguinamento grave. Nonostante le attuali linee guida internazionali suggeriscano che vi è ancora scarsa evidenza circa l'efficacia dell'aspirina in prevenzione primaria fra i pazienti geriatrici, milioni di anziani assumono quotidianamente aspirina a basso dosaggio per la riduzione degli eventi cardiovascolari e dell'ictus. I risultati del presente studio vanno attentamente valutati, anche in considerazione dei limiti che lo caratterizzano e che riguardano essenzialmente la tipologia di pazienti arruolati, l'aderenza al trattamento nonché la scelta degli endpoint, tipica di studi valutanti l'efficacia della terapia antitrombotica.

In conclusione, i risultati del presente studio clinico randomizzato, che ha coinvolto pazienti anziani che non avevano una nota malattia cardiovascolare, hanno mostrato che l'uso di aspirina a basso dosaggio ha comportato un rischio significativamente più elevato di eventi emorragici maggiori senza ridurre significativamente il rischio di malattie cardiovascolari rispetto al placebo.

**Riferimento bibliografico:** McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, Reid CM, Lockery JE, Kirpach B, Storey E, Shah RC, Williamson JD, Margolis KL, Ernst ME, Abhayaratna WP, Stocks N, Fitzgerald SM, Orchard SG, Trevaks RE, Beilin LJ, Johnston CI, Ryan J, Radziszewska B, Jelinek M, Malik M, Eaton CB, Brauer D, Cloud G, Wood EM, Mahady SE, Satterfield S, Grimm R, Murray AM; ASPREE

Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1509-1518.

**Parole chiave:** aspirina, anziani, eventi cardiovascolari, eventi emorragici, studio clinico randomizzato, ASPREE

**Conflitto di interessi:** alcuni degli autori dichiarano conflitti di interessi.

### **Efficacia, tollerabilità e tasso di ritenzione del brivacetam in pazienti già trattati con levetiracetam**

A cura del Prof. Domenico Motola

Le convulsioni rimangono incontrollate in un terzo dei pazienti con epilessia focale, nonostante l'introduzione di farmaci antiepilettici di terza generazione con vari meccanismi di azione. Inoltre, durante la terapia di prima linea, circa il 50% dei pazienti ha manifestato almeno un effetto indesiderato. Sono pertanto necessari nuovi farmaci per migliorare il controllo delle crisi senza compromettere la qualità della vita del paziente a causa degli effetti collaterali. Un approccio è il miglioramento dei farmaci antiepilettici con comprovata efficacia clinica aumentando la loro potenza farmacodinamica. Ciò ha portato allo sviluppo del levetiracetam (LEV) basato sul principio attivo piracetam e, più recentemente, all'approvazione del brivaracetam (BRV) da parte dell'EMA e dalla FDA nel 2016, come farmaco antiepilettico di terza generazione per il trattamento aggiuntivo di convulsioni a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti con epilessia a partire da 16 anni di età. Il BRV agisce come ligando ad elevata selettività della proteina della vescicola sinaptica 2A (SV2A); la sua affinità con l'SV2A supera quella del LEV 20 volte. Sono necessari ulteriori dati postmarketing per comprendere meglio l'utilità clinica del nuovo trattamento aggiuntivo in condizioni di vita

reale, incluso il dosaggio flessibile in una popolazione di pazienti meno selezionata. Inoltre è di fondamentale interesse un confronto di efficacia e sicurezza con LEV.

### **Obiettivi**

Determinare il potenziale miglioramento della tollerabilità e dell'efficacia con l'uso di Brivaracetam (BRV) in pazienti precedentemente trattati con Levetiracetam (LEV).

### **Disegno dello studio**

Sono stati ricercati i file elettronici di pazienti presso un centro di epilessia presso l'Ospedale universitario di Friburgo per pazienti trattati con BRV nel periodo da marzo 2016 a dicembre 2017. Sono stati identificati i pazienti trattati con BRV per i quali fossero disponibili informazioni di follow-up sull'efficacia e / o sulla tollerabilità, le visite ambulatoriali e i conteggi delle crisi come documentato nei diari delle crisi, un periodo di riferimento di almeno 3 mesi prima dell'introduzione della BRV e un periodo di trattamento con BRV di almeno 6 mesi. I pazienti che hanno interrotto il trattamento sono stati inclusi anche per l'analisi della tollerabilità e del tasso di ritenzione. L'intervallo di età era di 11-70 anni. Non c'erano criteri di esclusione legati all'età, alla patologia epilettica, alle prestazioni cognitive o alle comorbidità, in modo da rispecchiare la vita reale in una clinica ambulatoriale presso l'ospedale universitario di Friburgo. A tutti i pazienti è stato consegnato un diario cartaceo standardizzato per la documentazione del momento temporale e del tipo di convulsioni. I diari delle crisi sono stati analizzati dai medici curanti e i conteggi delle crisi sono documentati nel referto scritto di ogni visita.

### **End-point**

È stata calcolata la frequenza media delle crisi per 3 mesi per l'intero periodo di follow-up per ciascun paziente con una base di riferimento e periodo di follow-up quantificabili. Al fine di includere solo pazienti con documentazione affidabile, sono stati esclusi dall'analisi i pazienti per i quali fosse noto un numero di convulsioni basso dovuto a amnesia post-ittale, se erano presenti un numero molto elevato di aurore / crisi parziali documentato che precludeva una quantificazione esatta e pazienti con disabilità mentali non erano sufficientemente sorvegliati dai loro caregiver. Gli effetti avversi correlati al trattamento durante il trattamento con BRV sono stati valutati come documentati in formato elettronico. I pazienti passati direttamente da BRV a LEV sono stati confrontati con pazienti che hanno avuto una storia di fallimento terapeutico con LEV a causa di inefficacia o intollerabilità. Efficacia e tollerabilità sono stati valutati in entrambi i gruppi.

### **Risultati**

Sono stati inclusi 102 pazienti con un follow-up minimo di 6 mesi. La durata media del trattamento è stata di 301,6 ( $\pm$  156,8) giorni. In 60 pazienti è stato necessario un passaggio notturno da LEV a BRV, 42 pazienti erano stati esposti a LEV in passato.

Su 46 pazienti con un dato basale quantificabile di follow-up e con un follow-up di 6 mesi, 10 pazienti (il 21,7%) ha avuto un aumento nella frequenza delle crisi, 15 (32,6%) erano rispondenti al 50% e 10 pazienti (il 21,7%) è diventato libero da convulsioni nel recente periodo. I pazienti con cambio notturno da LEV a BRV che hanno avuto una riduzione nella frequenza delle crisi aveva il più alto rapporto di dose tra la dose finale di BRV e LEV (1:10,1) e la più grande differenza tra la dose iniziale e finale di BRV, suggerendo che il precedente controllo delle crisi era limitato dal dosaggio tollerato di LEV. Il tasso di ritenzione dopo 6 mesi è stato dell'80,4%. In 28 casi su 49 (57,1%) di pazienti passati direttamente da LEV a BRV a causa di effetti collaterali psichiatrici è stato riportato un migliore profilo di tollerabilità. 10 pazienti su 42 (23,8%) non passati direttamente ma con precedente esposizione a LEV ha avuto prevalentemente effetti collaterali psichiatrici durante il trattamento con BRV.

### **Discussione**

Data la modalità di azione simile di BRV e LEV, il valore addizionale di BRV rispetto a LEV richiede un'attenta considerazione. Questa coorte di pazienti suggerisce che sostituire direttamente LEV con BRV può migliorare il controllo delle crisi e diminuire l'incidenza di effetti collaterali psichiatrici in una percentuale sostanziale di pazienti. Per i pazienti con storia di fallimento terapeutico con LEV, BRV costituisce un'opzione alternativa di trattamento

promettente. Nel primo programma di sviluppo clinico, il LEV mostrava un'incidenza di effetti indesiderati comportamentali nel 13,3% dei pazienti con epilessia (vs 6,2% nel gruppo placebo). I sintomi erano agitazione, ostilità, ansia, apatia, instabilità emotiva, spersonalizzazione, depressione e sintomi psicotici. Nelle valutazioni successive il tasso di effetti collaterali psichiatrici era aumentato fino al 15,7% dei pazienti che manifestavano effetti collaterali psichiatrici / comportamentali. In particolare, la frequenza reale degli effetti avversi psichiatrici dovuti al trattamento con LEV è stata riconosciuta solo dopo la sua approvazione.

In contrasto con il profilo di effetti avversi di LEV, negli studi clinici controllati di BRV gli effetti collaterali psichiatrici sono stati segnalati raramente. Gli effetti collaterali più frequenti nei pazienti che assumevano BRV (vs placebo) erano sonnolenza (15,2% vs 8,5%), capogiri (11,2% vs 7,2%), mal di testa (9,6% vs 10,2%) e affaticamento (8,7% vs 3,7%). La maggior parte degli effetti indesiderati era classificabile come di intensità lieve o moderata. Irritabilità è stata riportata nel 3,2% di pazienti che ricevevano BRV vs 1,1% sul placebo. In due analisi aggregate, stanchezza, sonnolenza e vertigini erano significativamente associati con BRV e solo in un'analisi era emersa un'associazione con l'irritabilità. Anche se la tollerabilità di BRV negli studi clinici è stata buona, è bene sottolineare che in due studi clinici, i sintomi psichiatrici costituivano il tipo più comune di effetti indesiderati responsabili di sospensione prematura del trattamento. Anche se l'accuratezza dell'analisi dei dati può essere limitata in valutazioni retrospettive senza valutazione standardizzata degli effetti avversi emergenti dal trattamento, i presenti dati suggeriscono che l'incidenza di effetti collaterali psichiatrici / comportamentali è di gran lunga inferiore per BRV rispetto a quella per LEV. L'intero gruppo passato direttamente da LEV a BRV ha avuto un rapporto di dose tra la dose finale di BRV e LEV di 1:12.7. I pazienti che rimanevano liberi da crisi dopo il passaggio diretto avevano il più basso rapporto di dosaggio BRV / LEV (1:15.6) e le dosi medie iniziali e finali in questo gruppo differivano solo leggermente. Al contrario, i pazienti direttamente passati da LEV che manifestavano qualche miglioramento nella frequenza delle crisi aveva il rapporto di dose più alto di BRV e LEV (1:10.1) e la più grande differenza tra la dose di BRV iniziale e finale. L'ipotesi è che queste differenze rispecchino il potenziale di un dosaggio più elevato di BRV rispetto a LEV nei pazienti con crisi convulsive a causa di una migliore tollerabilità di BRV.

### **Conclusioni**

In conclusione, i risultati suggeriscono che per i pazienti che presentano problemi di tollerabilità o una risposta non sufficiente con LEV, la sostituzione del trattamento con BRV potrebbe essere un'opzione praticabile. Nella maggior parte dei pazienti che hanno sofferto di gravi effetti avversi psichiatrici da LEV, il passaggio a BRV ha comportato un miglioramento rilevante di tale tossicità, tuttavia, rimane una percentuale non trascurabile di pazienti che lamenta lo stesso spettro di effetti avversi psichiatrici anche con BRV.

### **Parole chiave**

Convulsioni, levetiracetam, brivacetam.

### **Conflitti d'interesse**

A Specht non ha conflitti di interesse. Gli altri co-autori dichiarano numerosi conflitti di interesse.

### **Riferimento bibliografico**

Hirsch M, Hintz M, A, Schulze-Bonhage A, Tolerability, efficacy and retention rate of BRV in patients previously treated with LEV: a monocenter retrospective outcome analysis, Seizure: European Journal of Epilepsy (2018), <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.07.017>.

### **Efficacia e sicurezza di budesonide nel trattamento dell'esofagite eosinofila: revisione sistematica aggiornata e meta-analisi di studi randomizzati e non-randomizzati**

A cura del Prof. Luca Gallelli

L'esofagite eosinofila (EE) è una malattia cronica infiammatoria immune/antigene-mediata dell'esofago che si manifesta principalmente con disfagia e difficoltà ad alimentarsi ed è

caratterizzata da elevati livelli di eosinofili nell'esame istopatologico di una biopsia esofagea. Gli attuali approcci alla gestione dell'EE comprendono l'eliminazione dell'alimento responsabile dello sviluppo dei sintomi, la dilatazione esofagea tramite endoscopia e l'uso di corticosteroidi. Anche se l'eliminazione specifica dell'alimento può essere sicura ed efficace, l'aderenza del paziente rappresenta un problema. La dilatazione esofagea può rappresentare una opportunità ma è gravata da importanti eventi avversi come la perforazione dell'esofago. Infine, i corticosteroidi specificamente budesonide e fluticasone, possono inibire la maturazione e l'attivazione degli eosinofili attraverso la soppressione del rilascio delle citochine stimolanti. Comunque i risultati sull'uso della budesonide nel trattamento della EE sono contraddittori.

Da ciò, nel presente studio è stata effettuata una revisione sistematica su larga scala e una meta-analisi di studi randomizzati e non randomizzati per valutare l'efficacia e la sicurezza del budesonide nel trattamento di EE in adulti e bambini.

È stata eseguita una ricerca elettronica utilizzando quattro database: PubMed, Scopus, Web of Science (ISI) e Cochrane Central, utilizzando i seguenti termini di ricerca: budesonide o Pulmicort, esofagite eosinofila o esofagite eosinofila o esofagite allergica. Non è stato applicato alcun filtro di ricerca per quanto riguarda la lingua, l'anno ed il disegno dello studio. Sono stati inclusi tutti gli articoli originali in cui è stata utilizzata la budesonide negli esseri umani per il trattamento della EE. Sono stati esclusi case report, case series, letter, comments e revisioni, i manoscritti in cui era presente solo l'abstract ed i manoscritti effettuati su animali o in vitro. Inoltre tutti i manoscritti ritenuti irrilevanti sono stati esclusi.

Dei 297 studi valutati, sono stati inclusi nello studio 12 studi clinici (7 non randomizzati e 5 randomizzati) con complessivi 555 partecipanti con un'età compresa tra i 5,5 ed i 46 anni e di entrambi i sessi (malgrado il sesso predominante fosse quello maschile (circa 76%). La Budesonide ha mostrato una elevata risposta istologica rispetto al placebo [risk ratio (RR) (Intervallo di confidenza (IC) 95%: 11,93 (4,82 - 29,50);  $p > 0,001$ ]. L'analisi di studi randomizzati e non randomizzati ha rivelato una notevole riduzione del numero di eosinofili, con una differenza media (IC95%) di - 69,41 (- 105,31 a - 33,51;  $p < 0,001$ ) e 46,85 (33,93 - 59,77;  $p < 0,001$ ), rispettivamente. Inoltre, l'analisi degli studi randomizzati e non randomizzati ha dimostrato che l'uso di budesonide si accompagnava ad un notevole miglioramento dei sintomi clinici, con un RR (95% CI) di 1,72 (1,22 - 2,41;  $p = 0,002$ ) e con una differenza media (95% CI) di 2,45 (0,76 - 4,15;  $p = 0,005$ ).

La meta-analisi condotta su quattro trials clinici randomizzati che comprendevano 227 soggetti ha mostrato un aumento non significativo del rischio di candidosi con l'uso di Budesonide rispetto al placebo (RR [95% CI] 3,29 [0,74 - 14,70];  $p = 0,119$ ).

In conclusione, la budesonide può rappresentare una utile risorsa nel trattamento della EE poiché è capace di ridurre il numero di eosinofili, e di indurre la remissione istologica in pazienti con EE. Inoltre, budesonide può ridurre le anomalie endoscopiche e migliorare lo stato clinico di tali pazienti. Tuttavia, a causa dello sviluppo di candidosi è necessario che sia attuato uno studio clinico randomizzato, su larga scala, al fine di valutare il ruolo di tale farmaco nel trattamento della esofagite erosiva.

**Parole chiave:** budesonide, esofagite erosiva, trattamento

**Conflitto di interessi:**

Gli autori non hanno dichiarato conflitto di interessi

**Omalizumab nel trattamento dell'orticaria spontanea cronica: efficacia, sicurezza, predittori della risposta al trattamento e della velocità di risposta**

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

L'orticaria spontanea cronica (CSU) è il più comune sottotipo di orticaria, caratterizzata da episodi ricorrenti di esantema o angioedema apparentemente senza un fattore scatenante della durata di almeno 6 settimane. Il trattamento di prima linea di questi pazienti consiste

nell'utilizzo degli antistaminici di seconda generazione non sedanti. Circa il 50% dei pazienti non risponde alle dosi consigliate e le linee guida consigliano di aumentare le dosi fino a 4 volte rispetto alla dose massima consigliata. Alcuni pazienti, però, non rispondono neanche a queste dosi e quindi vengono trattati anche con omalizumab o ciclosporina A.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'omalizumab in pazienti con orticaria spontanea cronica (CSU), la presenza di indicatori che possano indicare una risposta non soddisfacente al trattamento e il tempo che intercorre tra l'inizio del trattamento e la risposta.

Questo studio osservazionale retrospettivo e multicentrico ha coinvolto 23 centri italiani di allergologia e immunologia clinica. Lo studio ha previsto 4 settimane di pre-trattamento, seguite da 24 settimane di trattamento e 16 settimane di follow-up.

Sono stati arruolati nello studio pazienti di età compresa tra i 12 e gli 85 anni con una storia di CSU superiore alle 6 settimane e non rispondenti alle dosi massime di antistaminici di seconda generazione. Per essere arruolati, i pazienti dovevano avere un punteggio giornaliero di UAS (punteggio che dipende dal livello del prurito e dalla gravità dell'orticaria) uguale o maggiore di 4 in almeno 1 dei 3 giorni in cui sono stati valutati (giorno -14, -7 o 1) e un UAS<sub>7</sub> (UAS relativo a 7 giorni) superiore a 16 nella settimana precedente all'inizio del trattamento. È stato anche effettuato lo "skin test" con il siero autologo (ASST), che è stato considerato positivo se il diametro del ponfo indotto dal siero era superiore a quello indotto dalla soluzione salina di almeno 1,5 mm. Sono stati valutati anche i livelli di IgE totali seriche tramite test immunofluorometrico.

Criteri di esclusione sono stati: pazienti con disturbi psichici seri, la presenza di tumori o di ipersensibilità all'omalizumab in anamnesi, trattamento con omalizumab nei 6 mesi precedenti. L'omalizumab è stato somministrato s.c. ogni 4 settimane a dosi di 300 mg per 24 settimane (primo ciclo) ed è stato somministrato nuovamente per 8 settimane (secondo ciclo), 8 settimane dopo la fine del primo trattamento se il punteggio UAS<sub>7</sub> mostrava valori a quelli del pre-trattamento.

Durante il periodo di studio, ai pazienti veniva richiesto di continuare ad utilizzare le stesse dosi di antistaminico usate prima dell'inizio del trattamento, ad eccezione di trattamenti al bisogno per diminuire la sintomatologia con antistaminici o glucocorticoidi.

L'end-point primario di efficacia è stata la variazione del punteggio UAS<sub>7</sub>, del punteggio relativo al prurito (ISS) e del punteggio relativo all'orticaria alla visita di baseline e alle visite della settimana 4, 12 e 24. End-point secondario di efficacia è stata la proporzione dei pazienti con orticaria ben controllata (UAS<sub>7</sub> ≤ 6) e la percentuale di pazienti con risposta completa (UAS<sub>7</sub> = 0) all'omalizumab alle settimane 4, 8 e 24.

La sicurezza del trattamento è stata valutata monitorando la frequenza e la gravità degli eventi avversi.

Tra settembre 2015 e agosto 2017 sono stati arruolati nello studio 322 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di omalizumab. L'età media era di 46,5 ± 14,3 anni e 222 (69%) erano femmine. La media delle IgE totali era uguale a 231 ± 506 KUA/L. La durata media della CSU era di 44 ± 64 mesi e il 53% dei pazienti avevano in anamnesi angioedema. La UAS<sub>7</sub> media era di 27,9 ± 8,3 e il giorno della visita la UAS giornaliera media era 4,8 ± 0,8. Il punteggio dell'orticaria era di 13,3 ± 5,2 e quello ISS 14,4 ± 4,7. Il 36% dei pazienti aveva sofferto di angioedema durante la settimana precedente il trattamento.

La diminuzione media dell'UAS<sub>7</sub> è stato di 19,5 alla settimana 4, 22,7 alla settimana 12 e 24,6 alla settimana 24, con un trend di diminuzione significativo (p < 0,001). Un trend simile è stato osservato per il punteggio dell'orticaria (p < 0,001) e ISS (p < 0,001). Il 5,9% dei pazienti (19 pazienti) ha lasciato lo studio durante lo studio. In dodici di questi pazienti è stata osservata una progressione della malattia, 3 hanno avuto problemi personali, 2 hanno avuto effetti avversi e 2 sono stati persi al follow-up. Al termine del primo ciclo, l'84% dei pazienti ha avuto un buon controllo dell'orticaria (UAS<sub>7</sub> ≤ 6) e nel 64% dei pazienti è stata osservata una risposta completa (UAS<sub>7</sub> = 0).

Al termine del primo ciclo, l'UAS<sub>7</sub> è risalito nel 41% dei pazienti che, dunque, hanno fatto un secondo ciclo di trattamento. Alla fine del secondo ciclo (40 settimane complessive), il 62% dei pazienti ha avuto un buon controllo dell'orticaria (UAS<sub>7</sub> ≤ 6) e nel 44% dei pazienti è stato ottenuta una risposta completa (UAS<sub>7</sub> = 0).

In seguito ad analisi univariata, è stato possibile stabilire che una non risposta al trattamento (UAS7>6 dopo 24 settimane) è associata alla presenza di angioedema alla visita di baseline o in anamnesi, all'uso di ciclosporina, e ai livelli di IgE. Questi ultimi sono gli unici che rimangono significativi nell'analisi multivariata (rischio aggiustato). Il rapporto tra rischio di non risposta e livelli di IgE è interessante. Infatti, i pazienti con bassi livelli di IgE (<48 KUA/L) (pazienti considerati gruppo di riferimento) sono quelli che hanno la più alta probabilità di non rispondere al trattamento. I pazienti con i più alti livelli di IgE (>237 KUA/L) hanno una probabilità più bassa di non rispondere rispetto al gruppo di riferimento, anche se non significativa. Al contrario, i pazienti con i livelli intermedi di IgE hanno una probabilità molto più bassa e significativa di non rispondere al trattamento rispetto al gruppo di riferimento. In particolare, il gruppo di pazienti con IgE comprese tra 49 e 119 KUA/L hanno una OR uguale a 0,11 (95% CI 0,02-0,69) e il gruppo di pazienti con IgE comprese tra 120 e 237 KUA/L hanno una OR uguale a 0,24 (95% CI 0,06-0,92).

Tra i pazienti che hanno risposto al trattamento, circa la metà hanno risposto velocemente (entro 8 giorni; "fast responder") e l'altra metà hanno risposto più lentamente ("slow responder"). I pazienti ASST positivi appartengono molto più frequentemente agli slow responder che ai fast responder. Infatti, è risultato ASST<sup>+</sup> il 64% dei slow responder e il 29% dei fast responder ( $p < 0,001$ ).

L'incidenza di effetti avversi durante la prima fase di trattamento è stata uguale all'11,2%. Gli effetti avversi più frequenti sono stati emicrania, astenia e problemi nel sito d'iniezione.

Il limite principale di questo studio è di essere osservazionale e retrospettivo, senza pazienti di controllo.

Questo studio dimostra che omalizumab è ben tollerato ed efficace nel trattamento dei pazienti affetti da orticaria spontanea cronica (CSU), refrattari agli antistaminici non sedanti di seconda generazione. La valutazione delle caratteristiche dei pazienti prima dell'inizio del trattamento con omalizumab può essere d'aiuto per predire la risposta al trattamento.

**Conflitti di interesse:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse. Gli assistenti per la stesura del manoscritto sono stati pagati dalla Novartis Farma Italia.

**Parole chiave:** orticaria spontanea, omalizumab, studio multicentrico

#### Riferimenti bibliografici

Nettis et al. Omalizumab chronic spontaneous urticaria: efficacy, safety, predictors of treatment outcome and time to response. *Annals of Allergy, Asthma Immunol.* 2018 Oct;121(4):474-478. doi: 10.1016/j.anai.2018.06.014

### Baclofene per il trattamento dell'alcolismo in pazienti con cirrosi epatica: dieci anni dopo la prima evidenza

A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori

L'alcolismo è una condizione cronica e recidivante caratterizzata da un'assunzione dannosa di alcool accompagnata da cambiamenti comportamentali e cognitivi, dominati da assuefazione e desiderio di assumere bevande alcoliche, o caratterizzati dalla sindrome di astinenza, conseguente ad una brusca sospensione, o riduzione, del consumo di alcool. Questo disturbo è la causa più comune di malattia epatica nel Mondo Occidentale. Rappresenta un fattore di rischio per steatosi, epatite alcolica e cirrosi epatica, comprese le complicazioni ad essa associate, come il carcinoma epatocellulare. Il rischio di sviluppare malattie epatiche correlate all'abuso di alcool, aumenta con la quantità di alcool consumata, nonché con la durata nel tempo di questa condizione. Considerata la forte relazione fra la sospensione dell'assunzione di alcol e il miglioramento della funzione epatica, indipendentemente dallo stadio della malattia, l'astinenza totale da alcol è l'elemento fondamentale della terapia nei pazienti alcolisti con malattia epatica. Raccomandazioni mediche e supporto psicologico possono non essere sufficienti a indurre l'astinenza da alcool ed evitare episodi di ricadute, ma l'integrazione di una terapia farmacologica può rivelarsi molto utile.



A causa della mancanza di trial clinici randomizzati per la valutazione di efficacia e sicurezza dei farmaci approvati per l'alcolismo, quali disulfiram, naltrexone, nalmefene e acamprosate, in soggetti con malattia epatica, e data la loro scarsa funzionalità epatica la disponibilità di trattamenti farmacologici per questa categoria di pazienti è limitata. Baclofene è un agonista selettivo del recettore GABA-B, metabolizzato principalmente a livello renale. A seguito di risultati promettenti ottenuti in modelli preclinici di abuso di alcool e in studi clinici in pazienti con alcolismo e senza malattia epatica, baclofene è stato testato in pazienti alcolisti con malattia epatica avanzata, compresi soggetti affetti da cirrosi epatica non complicata da encefalopatia epatica o sindrome epato-renale.

Questa review analizza i risultati di studi clinici (trial clinici randomizzati, studi osservazionali e case series), rivolti alla somministrazione di baclofene in pazienti alcolisti con malattia epatica, e pubblicati nel periodo compreso fra l'8 dicembre 2007 e il 24 maggio 2018.

L'efficacia e la sicurezza di baclofene sono stati analizzati in studi clinici condotti su pazienti con malattia epatica, compresi pazienti affetti da epatite acuta indotta da alcool, e pazienti con sindrome di astinenza e malattia epatica.

Nonostante il ruolo di baclofene nell'alcolismo sia ancora in discussione, i dati disponibili al momento suggeriscono che il farmaco è efficace e sicuro, in particolare in alcuni sottogruppi di pazienti, compresi quelli con una condizione di alcolismo severa e con malattia epatica in stadio avanzato. Sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati, al fine di chiarire alcuni aspetti del farmaco, in particolare il dosaggio più appropriato e il suo ruolo in pazienti affetti da alcolismo e con differenti comorbidità. Sono richiesti altresì trial clinici randomizzati in pazienti alcolisti affetti da malattie epatiche alcool-indotte al fine di comparare baclofene con altri farmaci anti-craving come acamprosate, che ha mostrato una buona tollerabilità in pazienti cirrotici allo stadio A e B secondo la classificazione Child-Pugh, anche se i dati disponibili sono limitati a one-day trials. Inoltre, a causa dei dati contrastanti emersi riguardo all'efficacia del farmaco in pazienti con malattie epatiche alcool-indotte affetti da infezioni da HCV, questo tema dovrebbe essere ulteriormente investigato, considerata l'importanza dell'interruzione del consumo di alcool in pazienti affetti da HCV. Infatti, baclofene potrebbe ricoprire un potenziale ruolo come trattamento concomitante nella terapia antivirale. In fine, baclofene potrebbe avere un'importante funzione nei pazienti con malattia epatica alcool-indotta in lista per trapianto di fegato. Ad oggi, il trapianto rappresenta il miglior trattamento in questa categoria di pazienti, soprattutto relativamente ai soggetti con malattia epatica allo stadio finale. In questo caso, infatti, è importante ridurre il rischio di eventi di ricaduta, soprattutto a seguito del trapianto, al fine di diminuire la probabilità di rigetto e di danno epatico; pertanto l'astinenza da alcool deve essere promossa non solo prima, ma anche dopo il trapianto di fegato.

Grazie al buon profilo di sicurezza a livello epatico di baclofene, questo farmaco dovrebbe essere considerato il più appropriato per il raggiungimento dell'astinenza da alcool e per la prevenzione di eventi di ricaduta in pazienti con malattia epatica alcool-indotta che hanno subito un trapianto.

**Parole chiave:** alcolismo, malattia epatica alcool-indotta, baclofene, trapianto

**Conflitto d'interesse:** nessuno

**Referenze:** Mosoni C, Dionisi T, Vassallo GA, Mirijello A, Tarli C1, Antonelli M, Sestito L, Rando MM, Tosoni A, De Cosmo S, Gasbarrini A, Addolorato G. Baclofen for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Liver Cirrhosis: 10 Years After the First Evidence. *Front Psychiatry*. 2018 Oct 1;9:474.doi:10.3389/fpsy.2018.00474.

**Efficacia e tollerabilità di anticorpi monoclonali aventi come bersaglio il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) nel trattamento dell'emicrania episodica: una metanalisi**

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

Il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) è un neuropeptide proinfiammatorio ad attività vasodilatante che è coinvolto nella patogenesi dell'emicrania. La scoperta di questo target, nella genesi dell'emicrania, inizia con lo studio di piccole molecole ad attività inibente il recettore CGRP, ampiamente distribuito nel nostro corpo. Tuttavia, questi composti sono risultati particolarmente tossici. Tale problematica pare si sia superata con lo sviluppo di anticorpi monoclonali, in particolare erenumab, eptinezumab, galcanezumab e fremanezumab. Recentemente, risultati di studi clinici hanno confermato l'efficacia di anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP nella prevenzione dell'emicrania episodica.

In tale scenario, è stata dunque condotta una metanalisi sia per aumentare la potenza statistica sia per verificare l'efficacia e la sicurezza di anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP nel trattamento dell'emicrania episodica.

A tale scopo è stata condotta un'analisi post hoc attraverso una ricerca sistematica per identificare rilevanti studi clinici randomizzati (RCT) nei seguenti database: Medline, Cochrane Library, Embase e Web of Science. I termini utilizzati per la revisione sistematica sono stati: anticorpi monoclonali contro il recettore del CGRP; erenumab; eptinezumab; galcanezumab; fremanezumab; emicrania episodica; RCT; controllati con placebo. Sono stati selezionati RCT che avevano come topic l'uso di anticorpi monoclonali contro il CGRP per la prevenzione dell'emicrania e che riportassero almeno uno dei seguenti outcome: la riduzione della durata dell'emicrania in giorni al mese;  $\geq 50\%$  di riduzione dei giorni di emicrania al mese rispetto al basale; consumo mensile di trattamenti farmacologici per l'emicrania ed eventi avversi dal basale. Sono stati esclusi RCT che avevano un follow-up inferiore ai sette giorni. La qualità metodologica dei trials inclusi, valutata indipendentemente da due ricercatori in accordo alle linee guida della Cochrane, è stata schematizzata nelle seguenti componenti: generazione di una sequenza random di allocazione; mascheramento nell'allocazione; mascheramento; incompletezza degli outcome; reporting selettivo degli outcome ed altri tipi di bias. Il testo completo degli studi selezionati è stato rivisto da due ricercatori in maniera indipendente e i relativi risultati sono stati inseriti in un dataset strutturato. Eventuali disaccordi tra i due revisori in termini di criteri di inclusione degli studi sono stati risolti con l'intervento di un terzo ricercatore. Il primo autore, l'anno di pubblicazione, il paese di origine, caratteristiche dei pazienti arruolati, disegno, numerosità campionaria, follow-up e eventi avversi sono le informazioni raccolte per ogni studio selezionato. L'obiettivo primario è stato quello di confrontare la riduzione mensile dei giorni di durata dell'emicrania tra il gruppo CGRP e il gruppo placebo dal basale fino alla dodicesima settimana della fase di trattamento in doppio cieco. L'obiettivo secondario è stata la riduzione  $\geq 50\%$  dei giorni di emicrania al mese e il consumo mensile di farmaci indicati per questo tipo di patologia e relativi eventi avversi. Per la metanalisi è stato utilizzato il metodo di Mantel-Haenszel. Per esiti dicotomici è stato analizzato il rischio relativo (RR) con un intervallo di confidenza (IC) al 95%. La differenza media pesata (WMD) ed il relativo IC al 95% è stata utilizzata per gli esiti continui. In accordo alle linee guida Cochrane, RCT senza eventi sia nel gruppo CGRP che placebo non sono stati inclusi nella metanalisi. Un modello ad effetti random è stato utilizzato sui dati aggregati; il test del chi-quadro e quello di Higgins (I<sup>2</sup>) sono stati utilizzati per valutare e quantificare l'eterogeneità degli studi selezionati. È stata effettuata, inoltre, un'analisi di sensibilità escludendo eventuali hazard ratio (HR) singoli. Per valutare l'efficacia e la sicurezza dei diversi anticorpi monoclonali, i risultati sono stati presentati nei rispettivi sottogruppi. Eventuali asimmetrie nel funnel plot sono state verificate mediante il test di Egger e visivamente. La significatività statistica è stata fissata a valori di  $p < 0,05$ . Dalla revisione sistematica sono state identificate in totale 179 citazioni; sono stati selezionati, sulla base dei criteri di inclusione, 8 RCT per un totale di 2292 pazienti. Tutti gli studi sono stati pubblicati tra il 2014 e il 2017 presentati in lingua inglese. La numerosità campionaria è risultata compresa tra 133 e 628 pazienti. Tutti gli 8 RCT erano multicentrici e in doppio cieco. La riduzione della durata dell'emicrania mensile dal basale alla 12esima settimana è stata considerata come endpoint primario dello studio. Gli 8

RCT selezionati hanno valutato l'endpoint primario in 2263 pazienti. In particolare, l'uso dell'anticorpo monoclonale del CGRP è risultato associato ad una significativa riduzione dell'emicrania (in termini di giorni) dal basale [2263 pazienti, WMD= -1,52; IC 95% -1,92 - -1,11; Z=7,40; p<0,001] rispetto al placebo. Nonostante una significativa eterogeneità dei risultati degli studi selezionati (p<0,001; I<sup>2</sup> =99,1%) relativamente ai rispettivi risultati, dall'applicazione del test di Egger non sono emerse asimmetrie apprezzabili al funnel plot (Test di Egger, p=0,838). Erenumab, galcanezumab e fremanezumab sono risultati in grado di ridurre in maniera significativa la durata dell'emicrania se confrontati con placebo [(WMD= -1,63; IC 95% -2,31 - -0,96; Z=4,76; p<0,001); (WMD= -1,10; IC 95% -1,18 - -1,02; Z=27,84; p<0,001); (WMD= -1,83; IC 95% -2,55 - -1,10; Z=4,95; p<0,001)]. Relativamente all'endpoint secondario, la presente metanalisi ha dimostrato che rispetto al placebo, l'uso di anticorpi monoclonali contro il CGRP è in grado di ridurre per più del 50% la durata dell'emicrania [2206 pazienti, RR=1,54; IC 95% 1,38 - 1,71; Z=7,88; p<0,001]. Anche rispetto all'endpoint secondario, erenumab, galcanezumab e fremanezumab sono risultati gli anticorpi monoclonali significativamente efficaci nel ridurre del più del 50% la durata dell'emicrania rispetto al basale [(RR= 1,63; IC 95% 1,40 - 1,90; Z=6,28; p<0,001); (RR= 1,37; IC 95% 1,07 - 1,74; Z=2,53; p=0,001); (RR= 1,71; IC 95% 1,26 - 2,33; Z=3,44; p<0,001)]. Relativamente al consumo di farmaci specifici per il trattamento dell'emicrania, dai risultati di 5 RCT (per un totale di 1581 pazienti) è emerso che la terapia a base di anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP riduce in maniera significativa tale endpoint (1581 pazienti, WMD= -1,45; IC 95%, -2,17 - 0,72; Z= 3,93; p<0,001). Nello specifico, i risultati stratificati per singola molecola hanno evidenziato che sia erenumab che fremanezumab riducono significativamente il consumo mensile di farmaci indicati per il trattamento della patologia oggetto dello studio [(WMD= -1,40; IC 95%, -2,38 - 0,42; Z= 2,80; p=0,005); WMD= -1,37; IC 95%, -1,57 - 1,17; Z= 13,22; p<0,001)]. In generale, gli eventi avversi più frequenti sono stati: nasofaringite, infezioni, sinusite, stipsi, artralgia, senso di fatica, nausea, dolore lombare, emicrania, ipertensione. Dai risultati della presente metanalisi, inoltre, è emerso che il rischio di eventi avversi è risultato simile per i due gruppi di trattamento (2284 pazienti; RR= 1,00; IC 95% 0,92- 1,08; Z=0,00; p=0,998). Stratificando, inoltre, per singola molecola è risultato che erenumab, fremanezumab e galcanezumab sono associati allo stesso rischio di insorgenza di eventi avversi [(RR= 0,98; IC 95% 0,87- 1,11; Z=0,30; p=0,763); (RR= 1,05; IC 95% 0,91- 1,22; Z=0,66; p=0,509); (RR= 1,00; IC 95% 0,92- 1,08; Z=0,01; p=0,990)].

In conclusione, i risultati della presente metanalisi suggeriscono l'efficacia della terapia con anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP nella riduzione della durata degli episodi mensili di emicrania e nel consumo in acuto di farmaci per tale indicazione terapeutica. Rimane, tuttavia, da verificare se tale strategia terapeutica sia in grado di influenzare positivamente la qualità di vita dei pazienti affetti da tale patologia.

**Riferimento bibliografico:** Zhu Y, Liu Y, Zhao J, Han Q, Liu L, Shen X. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2018 Sep 4.

**Parole chiave:** anticorpo monoclonale del peptide correlato al gene della calcitonina; emicrania episodica; metanalisi; studi clinici randomizzati e controllati.

**Conflitto di interesse:** Gli autori dello studio dichiarano di non avere conflitti di interesse

---

## 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/info\\_farmaci](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

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 Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) 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/>, 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**

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa Privacy SIF Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

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.

---

---