



Newsletter numero 245 dell' 1.12.2018

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

- Vaccinazione anti-influenzale e anti-pertosse in gravidanza: informazione tramite mezzi di comunicazione online e percezione delle donne in gravidanza e degli operatori sanitari
- Effetto della combinazione a dose fissa di Amlodipine/Valsartan rispetto a Nebivolol/Valsartan sulla pressione sanguigna centrale e periferica
- Sicurezza ed efficacia del passaggio da imatinib di marca a imatinib generico durante la fase cronica in pazienti affetti da leucemia mieloide cronica curati in Italia
- Sicurezza ed efficacia del dimetilfumarato nella sclerosi multipla: uno studio italiano, multicentrico, nel mondo reale
- Perdita di efficacia dei farmaci antidepressivi durante il trattamento della depressione maggiore: una revisione della letteratura
- Impiego dei nutraceutici nelle patologie correlate con l'angiogenesi

Vaccinazione anti-influenzale e anti-pertosse in gravidanza: informazione tramite mezzi di comunicazione online e percezione delle donne in gravidanza e degli operatori sanitari*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

La vaccinazione in gravidanza è una strategia sicura ed efficace per prevenire malattie infettive, come influenza, pertosse e tetano che, se colpiscono in questo momento di maggiore vulnerabilità, possono risultare in complicanze per madre, feto e nascituro, come gravi patologie respiratorie o mortalità. Tuttavia, la crescente disponibilità di vaccini non corrisponde alla loro reale somministrazione in donne in gravidanza, poiché deve fare i conti con diversi livelli di accettazione del vaccino stesso, lo scetticismo sulla necessità della prevenzione e sul suo favorevole profilo beneficio-rischio. Nonostante campagne vaccinali internazionali, in Inghilterra tra Settembre 2016 e Gennaio 2017, solo il 44,9% delle donne in gravidanza si è vaccinata contro l'influenza e il 74,2% contro la pertosse, con frequenze che variano tra le diverse aree geografiche degli United Kingdom e tra i diversi stati.

Se da un lato sono state promosse varie campagne vaccinali da parte dell'OMS così come delle agenzie regolatorie nazionali per aumentare la sensibilizzazione della popolazione all'immunizzazione da parte degli operatori sanitari, dall'altro l'aumento esponenziale delle risorse mediatiche online fruibili da utenti al fine di ottenere risposte sui loro dubbi in ambito della salute, può avere un impatto significativo sul loro livello di fiducia nei confronti della vaccinazione e sulla loro decisione finale di sottoporsi al vaccino.

Lo studio ha valutato entrambi i metodi di informazione, campagne vaccinali e informazioni mediatiche, al fine di esaminare il quadro dell'informazione online negli ultimi anni sulla vaccinazione materna anti-influenzale e anti-pertosse, considerando la sua influenza sul grado di confidenza delle donne verso il vaccino, e di confrontarlo con quanto percepito dalle donne in gravidanza e dagli operatori sanitari sulla prevenzione vaccinale.

Gli articoli giornalistici online relativi alla gravidanza sono stati identificati consultando la banca dati Vaccine Confidence Project's della London School of Hygiene & Tropical Medicine, che raccoglie tutte le notizie giornalistiche sulla vaccinazione pubblicate online provenienti da qualsiasi paese, come parte di un sistema di sorveglianza per monitorare il grado di confidenza della popolazione nei confronti della vaccinazione (www.vaccineconfidence.org). La ricerca è stata ristretta alle news sulla vaccinazione in gravidanza contro pertosse e influenza pubblicate in lingua inglese in due periodi differenti, Luglio-Dicembre 2012 (anno dell'introduzione nel programma vaccinale negli UK del vaccino anti-pertosse in donne in gravidanza) e Novembre 2015 - Aprile 2016 (dati disponibili più recenti ai fini dello studio), al fine di osservare la variazione nel tempo della frequenza degli articoli sulla vaccinazione e l'argomento mediatico. Gli articoli eleggibili sono stati revisionati interamente da un unico autore che ha provveduto a codificarli per tematica.

Simultaneamente sono stati preparati due questionari da somministrare a donne in gravidanza e a personale sanitario afferente al reparto di maternità, sviluppati secondo un approccio multidisciplinare, considerando input da parte dei pediatri, ginecologi e psicologi, al fine di analizzare la predisposizione delle donne in gravidanza e del personale sanitario verso il programma vaccinale e la sperimentazione clinica in gravidanza del vaccino contro il virus respiratorio sinciziale (RSV). Lo studio attuale si riferisce solo alle domande relative al programma vaccinale raccomandato, ovvero se le donne in gravidanza avessero ricevuto o programmato il vaccino per influenza e pertosse e quale fosse la loro opinione e quella degli operatori sanitari sul tipo di protezione dei due vaccini, ovvero nei confronti della mamma, del bambino o di entrambi. Il questionario è stato somministrato a donne di almeno 16 anni di età che effettuavano le visite in cliniche ostetriche o reparti di maternità di quattro centri ospedalieri universitari del National Health System Foundation Trust: Southampton, St Georges Healthcare, Bristol e Oxford. Il questionario per gli operatori sanitari è stato somministrato a ostetriche e ginecologi che lavoravano presso gli stessi centri.

In totale sono stati raccolti 203 articoli provenienti dai mass media online, la maggior parte dei quali (n= 122, 60%) sul vaccino contro la pertosse, il 34% (n= 68) sul vaccino anti-influenzale e il restante 6% (n= 13) relativo ad entrambi. Dei 123 (61%) articoli prodotti nel secondo semestre del 2012 (primo periodo di osservazione), 84 (68%) riguardavano l'anti-pertosse, 34

(28%) l'anti-influenzale e 5 (4%) entrambi. Tali percentuali sono variate leggermente nel secondo periodo di osservazione, a cavallo tra il 2015 e il 2016, quando su 80 articoli prodotti (39% dei 203 totali), quasi la metà riguardava il vaccino anti-pertosse (n= 38, 48%), il 43% (n=34) l'anti-influenzale e il 10% (n= 8) entrambi. La maggior parte degli articoli è stata pubblicata negli UK (60%), a seguire negli USA (22%) e in Australia (8%).

Da quasi tutti gli articoli (97%) emergevano messaggi definiti "positivi" di incoraggiamento alla somministrazione del vaccino, ad eccezione di sette articoli (3%) che contenevano messaggi negativi di disincentivazione sull'uso della vaccinazione, ed erano relativi al vaccino contro la pertosse.

Dagli articoli sono state estrapolate e codificate 12 tipologie di messaggio, di cui 10 incoraggianti e 2 disincentivanti. "La protezione della mamma" e "la protezione del feto" erano messaggi promossi da una percentuale significativamente più alta di articoli sul vaccino anti-influenzale, rispetto a quelli sul vaccino anti-pertosse, in entrambi i periodi di osservazione. Per contro, "la protezione del neonato" era sottolineata maggiormente negli articoli sul vaccino anti-pertosse, rispetto a quelli sul vaccino anti-influenzale, prodotti nel 2012, mentre non sono emerse differenze nel secondo periodo di osservazione. Un'altra tematica evidenziata più frequentemente negli articoli sul vaccino anti-pertosse che in quelli sul vaccino anti-influenzale riguardava l'importanza della vaccinazione rispetto alle recenti infezioni nelle zone circostanti. L'aumento della gravità della patologia per la mamma era un argomento menzionato più frequentemente negli articoli sul vaccino dell'influenza, incentivandone l'uso, così come un buon profilo di sicurezza del vaccino, mentre ben pochi articoli su entrambi i vaccini argomentavano il problema della mortalità della patologia.

Infine, una buona percentuale di articoli sul vaccino anti-influenzale (26% nel primo periodo e 18% nel secondo periodo) parlava di mancanza di costi come messaggio positivo ad indicare la disponibilità del vaccino nel programma vaccinale gratuito per le donne in gravidanza.

Gli unici articoli che disincentivavano l'uso del vaccino erano sul vaccino anti-pertosse di cui esprimevano criticità relativamente al suo profilo di efficacia e sicurezza scarsamente noto in gravidanza.

Sono state esaminate 314 risposte al questionario somministrato alle donne in gravidanza e 204 a quello per gli operatori sanitari. La maggior parte delle donne aveva un'età compresa tra 25 e 30 anni (34%), mentre il 75% degli operatori sanitari era rappresentato da ostetriche.

In termini di vaccino anti-influenzale, in base alla risposta di 310 donne, il 38% (118 donne) era stato vaccinato, il 40% (123 donne) aveva in programma di sottoporsi al vaccino, mentre il 22% (69 donne) non aveva intenzione di vaccinarsi. Le percentuali variavano in termini di vaccino anti-pertosse, per cui, su 302 risposte, il 56% (16 donne) era stato vaccinato, il 36% (109) aveva in programma di farlo e l'8,3% (25 donne) non si sarebbe sottoposta al vaccino.

Relativamente alla propria opinione sul tipo di protezione del vaccino, sono emerse differenze tra le risposte fornite dalle donne e quelle dagli operatori sanitari. Nello specifico, il 19% (58/300), l'8% (24/300) e il 73% (218/300) delle donne in gravidanza hanno risposto che la protezione del vaccino anti-influenzale riguardava rispettivamente "solo la mamma", "solo il nascituro", "entrambi allo stesso modo". Tra i 199 operatori sanitari, invece, il 51% (101), il 3% (5) e il 47% (93) hanno risposto che il vaccino protegge "solo la mamma", "solo il nascituro", "entrambi allo stesso modo", rispettivamente.

Relativamente al vaccino anti-pertosse, 8 donne su 300 (3%) hanno risposto che la protezione del vaccino è solo per la mamma, 172 su 300 (57%) che riguarda solo il bambino, e 123 su 300 (41%) che il vaccino protegge mamma e bambino allo stesso modo. Percentuali un po' discordanti sono emerse tra gli operatori sanitari, per il 71% (141/199) dei quali solo il bambino riceve la protezione, per il 27% (54/199) entrambi allo stesso modo e per il 2% (4/199) riguarda solo la mamma.

La vaccinazione tra le donne in gravidanza resta ancora a livelli non ottimali, tuttavia è incoraggiante che la maggior parte dei canali di comunicazione tradizionali sostenga la campagna vaccinale anti-influenzale e anti-pertosse. Soprattutto, il messaggio mediatico che il vaccino anti-pertosse protegga principalmente il bambino ha aumentato la consapevolezza dell'importanza della vaccinazione tra le mamme in gravidanza.

Parole chiave: vaccino, influenza, pertosse, gravidanza, mass media online.

Riferimento bibliografico

Wilcox CR et al. Influenza and pertussis vaccination in pregnancy: Portrayal in online media articles and perceptions of pregnant women and healthcare professionals. *Vaccine* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.092>

Effetto della combinazione a dose fissa di Amlodipine/Valsartan rispetto a Nebivolol/Valsartan sulla pressione sanguigna centrale e periferica

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Nelle linee guida sull'ipertensione vengono raccomandate diverse terapie combinate, tra le quali i bloccanti dei canali del calcio o i beta bloccanti in combinazione con i bloccanti del recettore dell'angiotensina 2 (ARB). Tale terapia è efficace nel controllare la pressione sanguigna periferica dei pazienti, proteggendoli dal danno dell'organo bersaglio. La pressione arteriosa centrale e la rigidità arteriosa sono fattori predittivi indipendenti del danno dell'organo bersaglio poiché rappresentano meglio il carico imposto alle coronarie e alle arterie cerebrali e quindi hanno una forte relazione con prognosi e danno vascolare. Pertanto, quando si scelgono i farmaci che abbassano la pressione sanguigna, si dovrebbe prendere in considerazione la riduzione della pressione sia centrale che periferica. Non tutti i farmaci antiipertensivi influenzano la rigidità aortica e l'emodinamica centrale in modo simile. La combinazione di un ARB con un bloccante dei canali del calcio ha il potenziale per ridurre la rigidità aortica e migliorare l'emodinamica centrale (sinergia a livello vascolare). In confronto con altri beta bloccanti, il Nebivolol, ha un grande effetto sulla rigidità arteriosa.

Questo studio si è proposto di valutare l'efficacia della combinazione a dose fissa di amlodipina/valsartan rispetto a nebivololo /valsartan 160 mg in pazienti ipertesi di grado 2 o superiore valutati sulla pressione sanguigna periferica e centrale.

È stato uno studio prospettico, randomizzato, open-label, condotto presso la clinica ambulatoriale del dipartimento di cardiologia dell'ospedale universitario Beni-Suef nel periodo compreso tra ottobre 2016 e gennaio 2018. Un totale di 160 pazienti (età compresa tra 25 e 84 anni) sono stati randomizzati in 1: 1 in due gruppi. Il gruppo I (amlodipina/ valsartan, A/V; n=80) ha ricevuto una combinazione di amlodipina 10 mg più valsartan 160 mg come singola pillola una volta al giorno, mentre il gruppo II (nebivololo/valsartan, N/V; n=80) ha ricevuto nebivololo 5 mg più valsartan 160 mg sottoforma di una compressa per ciascuno farmaco una volta al giorno per un periodo di 12 settimane. Durante lo studio sono stati esclusi 23 pazienti, 10 pazienti hanno interrotto la terapia, 6 pazienti hanno cambiato il farmaco e 7 pazienti hanno rifiutato di continuare lo studio. 137 pazienti hanno completato lo studio; 75 pazienti del gruppo I e 62 pazienti del gruppo II. La pressione sanguigna periferica e centrale è stata misurata tre volte: alla randomizzazione, dopo 6 settimane e a 12 settimane.

Sono stati arruolati pazienti con ipertensione essenziale con diagnosi di ipertensione di grado 2 o superiore (definita come pressione sistolica ≥ 160 mmHg o pressione arteriosa diastolica ≥ 100 mmHg) secondo le linee guida del 2018 dell'European Society of Hypertension (ESH) e una frequenza cardiaca da seduti ≥ 55 bpm. I pazienti non erano in trattamento per ipertensione, o non avevano raggiunto il target della pressione arteriosa periferica (BP $<140/90$ mm Hg) o non controllavano la pressione sanguigna centrale. Sono stati esclusi i soggetti con ipertensione secondaria, donne in età fertile che non usavano contraccettivi efficaci, donne che allattavano, con blocco cardiaco di secondo o terzo grado o sindrome del seno malato, fibrillazione atriale, cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca e ipersensibilità nota o controindicazioni a valsartan, amlodipina o nebivololo.

Per le misurazioni della PA periferica è stato utilizzato uno sfigmomanometro manuale standardizzato, mentre per la valutazione della pressione centrale è stato usato il metodo basato sulla cuffia brachiale utilizzando uno strumento computerizzato per la valutazione di un intervallo degli indici arteriosi centrali non invasivi (metodo approvato dalla Società europea di cardiologia (ESC) e dalla Food and Drug Administration (FDA)).

Entrambi i gruppi erano ben assortiti per quanto riguarda età, peso e indice di massa corporea, nonché per le altre caratteristiche demografiche. L'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) è stata

rilevata dall'ecocardiografia in 14 pazienti (18,7%) dal gruppo I e 7 pazienti (11,3%) dal gruppo II ($p = 0,170$).

In entrambi i gruppi è stata osservata una riduzione della pressione periferica diastolica e sistolica (pDBP e pSBP) e della pressione arteriosa media (MAP) dal basale a 6 e 12 settimane di trattamento, ma il in misura più marcata nel gruppo I (A/V) rispetto al gruppo II (N / V). Le riduzioni medie di pSBP e pDBP dopo 6 settimane sono state $- 39,49 \pm 17,32$ mmHg e $- 17,42 \pm 11,54$ mmHg nel gruppo I vs $- 31,26 \pm 13,57$ mmHg e $- 15,28 \pm 10,79$ mmHg nel gruppo II ($p < 0,001$). Inoltre, dopo 12 settimane la riduzione media in pSBP e pDBP era di $- 40,87 \pm 17,05$ mmHg e $- 16,3 \pm 11,77$ mmHg nel gruppo I vs $- 34,31 \pm 16,47$ mmHg e $- 15,16 \pm 11,32$ mmHg nel gruppo II ($p < 0,001$).

La variazione media della riduzione della pressione centrale diastolica e sistolica (cDBP e cSBP) dopo 6 settimane è stata maggiore nel gruppo I rispetto al gruppo II ($- 19,83 \pm 14,42$ e $- 12,81 \pm 10,84$ mmHg contro $- 15,69 \pm 12,53$ e $- 7,27 \pm 8,93$ mmHg rispettivamente). Solo 71 pazienti hanno completato il follow-up della pressione arteriosa a 12 settimane: 39 nel gruppo I e 32 nel gruppo II. Dopo 12 settimane il cambiamento medio in cSBP nel gruppo I era $- 19,48 \pm 13,35$ mmHg contro $- 19,50 \pm 15,50$ mmHg nel gruppo II e cDBP era $- 12,17 \pm 9,69$ nel gruppo I contro $- 10,84 \pm 13,14$ mmHg nel gruppo II. Il gruppo I (A / V) ha mostrato un'elevata differenza statisticamente significativa nella riduzione della pressione di polso centrale dopo 6 settimane con una riduzione di circa $8,53 \pm 13,80$ ($P < 0,0001$), mentre il gruppo II non ha mostrato alcuna differenza significativa ($P = 0,304$). Il gruppo II ha mostrato, invece una riduzione della pressione di polso centrale dopo 12 settimane di trattamento di $- 7,03 \pm 13,10$ ($P = 0,005$). Non è stata osservata alcuna differenza significativa nella riduzione della frequenza cardiaca in entrambi i gruppi dopo 6 e 12 settimane.

Per quanto riguarda i marcatori di rigidità arteriosa, indice di incremento (Aix) e velocità dell'onda del polso (PWV), entrambi gli schemi di trattamento li hanno significativamente ridotti dopo 6 settimane di trattamento. Il gruppo II ha mostrato più efficacia nel ridurre l'Aix rispetto al gruppo I ($-6,00 \pm 10,94$ ($P = 0,002$) contro $- 3,44 \pm 9,80$ ($P = 0,026$). Tuttavia, dopo 12 settimane il gruppo II ha abbassato significativamente l'Aix di una differenza media $- 6,56 \pm 12,64\%$ ($P = 0,006$) mentre il gruppo I non ha mostrato alcun cambiamento significativo ($P = 0,085$). Entrambi i gruppi hanno mostrato una differenza statisticamente significativa nella riduzione della PWV, con una riduzione più marcata nel gruppo I (A / V) rispetto al gruppo II (N / V) [$- 0,54 \pm 0,78$ m / s ($P < 0,0001$) contro $- 0,43 \pm 0,86$ m / s ($P = 0,004$) dopo 6 settimane e [$- 0,60 \pm 0,50$ m / s ($P < 0,0001$) contro $- 0,47 \pm 0,86$ m / s ($P = 0,004$) dopo 12 settimane, rispettivamente].

Non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i due gruppi dopo 6 settimane in effetti avversi riportati ($P = 0,091$). Edema e vertigini moderati degli arti inferiori sono stati riportati dai pazienti solo nel gruppo I ($n = 6$ (8,0%) e $n = 1$ (1,3%). Lieve edema degli arti inferiori, cefalea e mancanza di respiro, ciascuno riportato dallo stesso numero di pazienti solo nel gruppo II; ($n = 1$ (1,6%). Solo un paziente (1,3%) del gruppo I (A / V) ha riportato alcuni segni di ipotensione senza differenza di significatività tra i 2 gruppi ($p = 0,196$). Non c'era alcuna differenza statistica tra i due gruppi dopo 12 settimane in relazione alla creatinina sierica e all'urea ematica. La creatinina sierica è migliorata da $2,24$ mg / dl a $1,69$ mg / dl e da $2,66$ mg / dl a $2,4$ mg / dl in 2 pazienti con creatinina sierica elevata, assegnati in modo casuale al gruppo N/V, dopo 12 settimane di trattamento.

Questo studio ha dimostrato che Entrambi i gruppi di trattamento hanno abbassato la pressione sanguigna periferica e centrale dopo 6 e 12 settimane di trattamento, ma la combinazione di Amlodipina / Valsartan è risultata più efficace. Entrambi i trattamenti hanno esercitato effetti diversi sugli indici centrali.

Limitazioni dello studio: È uno studio open-label; il numero di pazienti era relativamente piccolo, causando la mancata corrispondenza di alcuni indici di base. Inoltre è stato uno studio piuttosto breve. Pertanto, per accedere a questo effetto terapeutico dovrebbe essere applicato uno studio futuro con un lungo periodo di follow-up.

Parole chiave: ipertensione, Amlodipine/Valsartan, Nebivolol/Valsartan, studio prospettico, randomizzato, open-label

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico: Farag, SM. et al. Effect of Amlodipine/Valsartan Versus Nebivolol/Valsartan Fixed Dose Combinations on Peripheral and Central Blood Pressure. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0286-8>

Sicurezza ed efficacia del passaggio da imatinib di marca a imatinib generico durante la fase cronica in pazienti affetti da leucemia mieloide cronica curati in Italia

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

L'uso di farmaci generici dopo la scadenza del brevetto è una novità relativa nella terapia dei pazienti oncologici cronici nei paesi occidentali. L'imatinib è il farmaco più utilizzato al mondo nel trattamento dei pazienti con leucemia mieloide cronica (CML). Il trattamento dei pazienti con nuova diagnosi con imatinib 400 mg/die come farmaco di prima linea determina un grado di sopravvivenza a 10 anni di circa l'82–83%, simile a quello della popolazione generale. Agli inizi del 2017 è stata introdotta nel mercato italiano una formulazione generica di imatinib e si è avuto un passaggio dal farmaco di marca (i.e. Glivec®, Novartis) al farmaco generico in seguito a richiesta delle autorità regionali. Lo scopo è quello di ridurre i costi della spesa farmaceutica a carico del SSN. Tuttavia, il passaggio da un farmaco di marca ad un generico in pazienti oncologici rappresenta una novità e genera preoccupazione sia dal punto di vista dei clinici che dei pazienti. Vi sono pochi dati disponibili su coorti longitudinali di pazienti trattati per un tempo prolungato con imatinib di marca e successivamente passati al generico.

Scopo di questo studio osservazionale pertanto è stato quello di analizzare l'outcome di una popolazione di pazienti italiani affetti da CML e valutare i cambiamenti nel profilo degli effetti avversi (AE) o nell'efficacia dopo passaggio da imatinib di marca a imatinib generico.

In questo studio osservazionale è stata analizzata una coorte di 294 pazienti italiani affetti da CML nella fase cronica che avevano ricevuto come trattamento di prima linea "branded" imatinib (Glivec®) per almeno 6 mesi e successivamente erano passati alla formulazione con generico su richiesta delle autorità sanitarie regionali agli inizi del 2017. L'età media dei pazienti alla diagnosi era di 57 anni (range 19–87). Il Sokal risk era basso/intermedio/alto nel 55%, 32% e 8% dei casi, rispettivamente. La durata mediana del trattamento con "branded" imatinib era di 7.4 anni (range 0.5–16.7). La maggior parte dei pazienti (171/294, 58%) aveva manifestato almeno un effetto avverso con "branded" imatinib, i più comuni erano stati crampi muscolari, ritenzione di fluidi, diarrea e anemia. AE non-ematologici di grado 3–4 erano rari e includevano infezioni (n = 4), aritmia (n = 2) stroke ischemico (n = 1) e insufficienza cardiaca (n = 1). Inoltre, 9 pazienti svilupparono una neoplasia secondaria diagnosticata durante il periodo di terapia con "branded" imatinib. Ad una mediana di follow-up di 7.5 mesi dopo il passaggio a imatinib generico, 17% dei pazienti manifestava un peggioramento o nuovi effetti avversi, ma eventi avversi di natura non-ematologica di grado 3–4 erano rari. La maggioranza dei nuovi AE si manifestavano entro i primi 3 mesi dopo il cambiamento. Gli eventi avversi non-ematologici di grado 3–4 di nuova manifestazione includevano: aumento della lipasi (n = 3), infezioni (n = 2), vomito (n = 1), dolore muscolari (n = 1), e severe reazioni allergiche dopo la prima assunzione di imatinib generico (n = 1)

Sei pazienti passavano di nuovo a branded imatinib, con un conseguente miglioramento nel profilo degli eventi avversi, 4 pazienti passavano a bosutinib o nilotinib in seguito al manifestarsi di resistenza/intolleranza. La maggioranza dei pazienti presentava un maggiore (26%) o profonda risposta molecolare (66%) al momento del passaggio. Le risposte molecolari rimanevano stabili, miglioravano o peggioravano nel 61%, 25% e 14% dei pazienti rispettivamente. In conclusione, il passaggio a imatinib generico per pazienti che avevano ricevuto precedentemente "branded" imatinib sembra essere efficace e sicuro. Le risposte molecolari possono continuare a migliorare nel tempo. Alcuni pazienti hanno sperimentato un peggioramento di effetti avversi presenti o nuovi ma meno del 5% dell'intera coorte doveva

ritornare a imatinib di marca o ad un diverso farmaco. I risparmi erano di circa 3 milioni di Euro.

Conclusione: In conclusione il passaggio a imatinib generic per pazienti che avevano ricevuto precedentemente branded imatinib sembra essere efficace e sicuro.

Riferimento bibliografico: Safety and efficacy of switching from branded to generic imatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated in Italy
Massimiliano Bonifacio, Luigi Scaffidia, Gianni Binotto, Maria Cristina Miggiano, Marco Danini, Claudia Minotto, Davide Griguolo, Luciana Marin, Luca Frison, Fabio D'Amore, Marco Basso, Roberto Sartori, Martina Tinelli, Manuela Stulle, Stefania Fortuna, Angela Bonalumi, Giovanni Bertoldero, Ercole De Biasi, Marco Ruggeri, Gianpietro Semenzato, Renato Fanin, Giovanni Pizzolo, Mauro Krampera, Mario Tiribelli.
Leukemia Research 74 (2018) 75-79

Conflitto di interessi: Il presente lavoro non ha ricevuto supporto finanziario. Gli autori dichiarano nessun conflitto d'interesse.

Sicurezza ed efficacia del dimetilfumarato nella sclerosi multipla: uno studio italiano, multicentrico, nel mondo reale

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Il dimetilfumarato a rilascio ritardato (DMF) è un farmaco orale approvato per la sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS). Due ampi studi clinici randomizzati e controllati di fase III hanno dimostrato la sua efficacia clinica, valutata come riduzione del tasso di recidiva, riduzione del peggioramento della disabilità e delle lesioni valutate con risonanza magnetica (MRI). Lo studio CONFIRM comprendeva sia glatiramer acetato (GA) come comparatore attivo che il placebo, e un'analisi post hoc ha mostrato che nell'arco di 24 mesi di trattamento il DMF era superiore al GA nel ridurre il numero di lesioni iperintense in T2 nuove o ingrandite.

Il DMF esercita effetti pleiotropici con proprietà antiossidanti, citoprotettive e immunomodulatorie. Un modello preclinico di sclerosi multipla ha dimostrato che il DMF attiva la via antiossidante del pathway di Nrf2. Il DMF modula anche la risposta immunitaria riducendo i livelli di cellule T, in particolare riducendo il numero di cellule di memoria e aumentando i linfociti naïve. Questo farmaco è raramente associato a eventi avversi gravi, come infezioni opportunistiche, ma sono stati segnalati cinque casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) su 271.000 pazienti trattati in assenza di precedente esposizione a natalizumab.

Gli eventi collaterali gastrointestinali sono gli effetti collaterali più frequenti. Il tasso di interruzione negli studi clinici è stato del 12-16% dei casi, con gli effetti collaterali GI come principale motivo di interruzione, che rappresentano circa il 9% delle coorti di studi clinici.

Sebbene gli studi clinici di fase III abbiano dimostrato l'efficacia e la sicurezza del dimetilfumarato (DMF) nei pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS), i dati su pazienti trattati al di fuori degli studi clinici sono ancora scarsi. I dati della pratica clinica possono aiutare a identificare i pazienti candidati per la terapia DMF e ridurre il potenziale pregiudizio dovuto alla selezione dei pazienti reclutati nel corso di studi clinici controllati.

Questo lavoro riporta uno studio post-marketing indipendente, multicentrico e retrospettivo. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di pazienti con RRMS visitati in ambulatori di centri specialisti nel curare la sclerosi multipla (Ospedale S. Andrea, Ospedale S. Camillo-Forlanini, Policlinico Umberto I, Policlinico "A. Gemelli", Policlinico Tor Vergata, Ospedale S. Filippo Neri, Roma, IRCCS Neuromed, Pozzilli) e trattati con DMF. I dati clinici e di RMN sono stati raccolti da ciascun centro seguendo il piano di monitoraggio della terapia e le linee guida ospedaliere.

I dati sono stati raccolti dopo che lo studio è stato approvato dai comitati etici locali ed il consenso informato è stato ottenuto da ciascun partecipante. Questo studio è stato condotto in

conformità con le leggi nazionali specifiche e gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki.

Sono stati considerati i dati dei pazienti con RRMS che hanno iniziato il DMF come primo trattamento (naïve) o che sono stati trattati in precedenza con altri farmaci modificanti la malattia (DMD). I pazienti inclusi sono stati sottoposti a una risonanza magnetica cerebrale al basale entro 3 mesi dall'inizio della terapia con DMF. Per valutare l'efficacia era stato stabilito un intervallo minimo di 3 mesi di persistenza del trattamento, basandosi su precedenti lavori che avevano mostrato il periodo necessario per vedere delle risposte cliniche e/o radiologiche.

Le visite cliniche di controllo sono state programmate almeno ogni 6 mesi dopo l'inizio del trattamento ed includevano la valutazione del punteggio di disabilità utilizzando il punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale). Ogni paziente è stato sottoposto a scansioni di risonanza magnetica cerebrali e del midollo spinale al basale e successivamente almeno ogni 12 mesi secondo procedure standardizzate.

Sono state inoltre eseguite visite non pianificate, esami di laboratorio e / o scansioni MRI in caso di recidiva o di qualsiasi altra condizione clinicamente rilevante.

Sono stati registrati tutti gli effetti indesiderati attribuibili alla terapia farmacologica e gli esiti di efficacia clinica, valutati come tasso di recidive annualizzato (ARR), il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva, il cambiamento medio nella scala EDSS ed il numero di pazienti con un peggioramento della disabilità. La presenza di recidiva era definita come qualsiasi nuovo sintomo neurologico, non associato a febbre o infezione, che si protraeva per almeno 24 ore e accompagnava a nuovi segni neurologici. Il peggioramento della disabilità era definito come un aumento di 1,5 punti della scala EDSS (se il punteggio EDSS al basale era 0), o un aumento di 1,0 punti (se il punteggio EDSS basale era <5,5) o l'aumento di 0,5 punti (se il punteggio EDSS al basale era $\geq 5,5$) confermato a distanza di 6 mesi dalla valutazione. La variazione del punteggio EDSS è stata annualizzata per ciascun paziente individualmente. Infine, è stata valutata la proporzione di pazienti in cui si è verificato un cambiamento dell'attività radiologica, espressa come lesioni Gd + su immagini T1-pesate e / o nuove lesioni iperintense su immagini T2-pesate (rispetto alla scansione basale) dopo aver controllato le sequenze FLAIR e STIR.

Attraverso un modello di rischio proporzionale di Cox stratificato per centro e includendo la durata del follow-up del singolo paziente, sono state studiate quali variabili di base erano associate all'attività clinica, espresse come almeno una recidiva o una progressione della disabilità confermata e con attività radiologica, definita come la comparsa di lesioni Gd + su immagini T1-pesate o nuove lesioni iperintense su immagini T2-pesate rispetto alla scansione iniziale. Come risultato dell'efficacia è stato inoltre valutata la proporzione di pazienti che hanno mantenuto, dopo 12 e 18 mesi di trattamento lo stato di NEDA-3. Il NEDA-3 è una misura combinata definita come assenza di recidive cliniche, di peggioramento della disabilità e dell'attività radiologica.

Nell'analisi statistica, tutti i valori di p a due code <0,05 sono stati considerati significativi, senza effettuare correzioni per confronti multipli, considerando la natura esplorativa dello studio. I dati sono stati analizzati utilizzando il software Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Da ottobre 2012 a febbraio 2017 (chiusura del database al 31 marzo 2017) sono stati trattati con DMF 1089 pazienti. Tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di DMF sono stati inclusi nell'analisi sulla sicurezza del trattamento. Sono invece stati considerati 1005 pazienti eleggibili per l'analisi di efficacia perché sono stati esclusi 72 pazienti che sono stati trattati per meno di 3 mesi e altri 12 pazienti perché persi durante il follow-up.

In totale, 764 partecipanti (70,2%) erano donne. L'età media e la durata della malattia media erano 38.92 (range 17-70) e 9.59 (range 0-40) anni, rispettivamente. Il punteggio medio EDSS era 1.95 (range 0-6). Il tasso di recidiva durante l'anno prima di iniziare il trattamento con DMF era 0,55 (range 0-3). La RMN cerebrale e midollare di base documentava una media di 0,67 (0-10) lesioni positive al Gd. La durata mediana dell'esposizione al DMF è stata di 17,1 \pm 8,2 mesi (intervallo 25-75 ° percentile di 10,6-21 mesi).

Dei trattati, 331 pazienti (30,4%) erano naïve al trattamento, mentre dei rimanenti pazienti 580 usavano farmaci ad autoiniezione, 102 farmaci orali, 64 il natalizumab e 12 altri trattamenti. I motivi principali per l'interruzione dei precedenti trattamenti erano la scarsa tollerabilità (n = 385; 35,4%) e la mancanza di efficacia (n = 247; 23,6%).

Ottantatré pazienti sono passati alla terapia con DMF per motivi di sicurezza, tra i quali 64 pazienti trattati con natalizumab ed aventi anticorpi anti-virus John Cunningham (JCV). Prima di iniziare il DMF tutti i pazienti precedentemente trattati con natalizumab o fingolimod hanno effettuato un periodo di washout compreso tra 8 e 16 settimane.

Dei pazienti arruolati, il 54,4% (592 pazienti) non aveva avuto ricadute nell'anno precedente. Tra i pazienti senza ricaduta, 492 erano parte del gruppo switcher (il 64,9% del gruppo switcher) e 100 erano naïve al trattamento (il 30,2% del gruppo naïve).

Durante il periodo di osservazione, 210 pazienti (19,2%) hanno smesso di assumere il DMF con causa principale la mancanza di tollerabilità osservata in 103 pazienti (9,5%). Di questi pazienti, 83 (7,6%) hanno sospeso il DMF a causa dei sintomi gastrointestinali, 18 (1,7%) a causa di flushing e due (0,2%) per scarsa compliance. Sessantatré pazienti (5,8%) hanno interrotto per mancanza di efficacia clinica e / o radiologica. Nei restanti pazienti che hanno interrotto la terapia, 32 (2,9%) pazienti hanno sospeso il DMF per un evento avverso e 12 (1,1%) per la della pianificazione della gravidanza. Tra i pazienti che hanno interrotto il trattamento con DMF, il 47,6% lo ha interrotto nei primi 6 mesi dall'inizio del trattamento.

Il flushing è stato l'effetto collaterale più frequente, riportato almeno una volta dal 45,5% dei pazienti. Dalle analisi è risultato associato al sesso femminile (hazard ratio (HR) 1,96; $p < 0,001$), alla giovane età (HR 0,99; $p < 0,05$) ed a un punteggio di EDSS inferiore (HR 0,87; $p = 0,002$). La diarrea e i sintomi gastrointestinali sono stati riportati dal 15,8 e dal 30,2% dei pazienti rispettivamente, con i sintomi GI più frequenti nei pazienti più giovani (HR 0,96; $p < 0,001$). In totale, 166 (16,5%) pazienti hanno presentato linfopenia durante il follow-up (linfopenia di grado I-II in 121 (12,0%) pazienti e 45 (4,5%) pazienti con linfopenia di III grado).

La linfopenia è insorta dopo $9,8 \pm 6,8$ mesi di trattamento con DMF e ha costretto 25 (2,5%) pazienti ad interrompere la terapia (per persistente linfopenia di III grado).

In un'analisi di regressione logistica comprendente le caratteristiche di base dei pazienti, la linfopenia è stata associata all'età avanzata (HR 1,06; IC 95% 1.04-1.08; $p < 0,001$) ed al sesso femminile (HR 0,66; IC 95% 0,44-0,99; $p = 0,046$).

Durante il periodo di osservazione non si sono verificati eventi avversi importanti o infezioni opportunistiche potenzialmente associabili a terapie agenti sul sistema immunitario.

Durante il follow-up, 88 pazienti hanno presentato almeno una recidiva, con un tasso di ARR di $0,13 \pm 0,63$. Il tempo medio alla prima recidiva era di $9,7 \pm 5,9$ mesi con 61% delle prime recidive avvenute 6 mesi dopo l'inizio della terapia con DMF. L'insorgenza di almeno una recidiva durante il trattamento con DMF era associata all'età più giovane (HR 0,97, IC 95% 0,94-0,99, $p = 0,02$), un punteggio di EDSS più alto (HR 1,26, IC 95% 1,08-1,45; $p = 0,0029$), la presenza di due o più recidive nell'anno precedente (HR 2,18; IC 95% 1,07-4,45; $p = 0,032$) e una precedente esposizione a farmaci agenti sulla patologia (HR 2,76; IC 95% 1,50-5,07; $p = 0,001$).

La progressione media della patologia valutata dal punteggio EDSS ha mostrato cambiamenti di $0,08 \pm 0,44$ all'anno ed è stato riportato in 71 (7,0%) pazienti un peggioramento della disabilità, confermato a 6 mesi. La progressione della disabilità è stata associata ad un punteggio di EDSS di base più alto (HR 1,51, IC 95% 1,31-1,73, $p < 0,001$).

Al follow-up, 181 (18,0%) pazienti presentavano attività radiologica, definita come la comparsa di nuove lesioni positive al Gd o valutate alla scansione in T2 / FLAIR rispetto alla baseline.

La presenza di attività della patologia valutata con la risonanza magnetica durante il trattamento con DMF era associata a pazienti di età più giovane (HR 0,96, IC 95% 0,94-0,98, $p < 0,001$) e con un numero più alto di lesioni positive al gadolinio nella scansione basale (HR 1,18; IC 95% 1,07-1,30; $p = 0,001$).

La percentuale di pazienti che hanno mantenuto lo stato di assenza di evidenze di patologia attiva (NEDA-3) a 12 e 18 mesi erano rispettivamente 76% (N = 809) e 59% (N = 596).

I risultati dello studio confermano il profilo di sicurezza del DMF mostrato in precedenti studi clinici e dimostrando che il farmaco sembra essere più efficace in pazienti naïve al trattamento e con attività della malattia da bassa a moderata.

Sebbene lo studio abbia incluso dati clinici e radiologici di pazienti valutati in cliniche ambulatoriali specializzate nella cura della sclerosi multipla, non si possono escludere bias dovuti alla natura retrospettiva dello studio ed alle caratteristiche della popolazione

considerata. La risonanza magnetica è stata eseguita in diversi siti senza una lettura dei dati centralizzata e, anche se i dati dell'EDSS sono stati raccolti almeno ogni 6 mesi, non è possibile escludere un certo grado di variabilità tra centri nel numero di visite cliniche effettuate nel corso di un anno e quanto tale variabilità possa avere influenzato i risultati.

Questo studio multicentrico e retrospettivo conferma la sicurezza e l'efficacia del dimetilfumarato (DMF) nella pratica clinica, usando un grande registro post-marketing di pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente. Il motivo principale per l'interruzione del trattamento era la mancanza di tollerabilità, principalmente a causa di sintomi gastrointestinali.

Parole chiave:

Dimetil Fumarato, Sclerosi Multipla, Efficacia, Sicurezza, Studio Multicentrico.

Conflitto di interessi:

Non sono state utilizzate fonti di finanziamento per condurre questo studio o preparare questo manoscritto.

Gli autori hanno segnalato alla rivista potenziali conflitti d'interesse con lo studio eseguito.

Riferimenti bibliografici:

Mirabella M, Prosperini L, Lucchini M, Boffa L, Borriello G, Buscarinu MC, Centonze D, Cortese A, De Fino C, De Giglio L, Elia G, Fantozzi R, Ferraro E, Francia A, Galgani S, Gasperini C, Haggiag S, Landi D, Marfia GA, Millefiorini E, Monteleone F, Nociti V, Salvetti M, Sgarlata E, Pozzilli C.

Safety and Efficacy of Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis: An Italian, Multicenter, Real-World Study. CNS Drugs. 2018 Oct;32(10):963-970. doi: 10.1007/s40263-018-0543-3.

PMID: 30022464

Perdita di efficacia dei farmaci antidepressivi durante il trattamento della depressione maggiore: una revisione della letteratura

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La comparsa dei sintomi della depressione nonostante il trattamento farmacologico è dovuto all'insorgenza della tolleranza, un fenomeno clinico complesso. La tolleranza ai farmaci antidepressivi durante il trattamento dei disturbi d'ansia cronici e del disturbo depressivo maggiore (DDM) può verificarsi in una proporzione significativa di pazienti. I molteplici meccanismi di questo fenomeno sono poco compresi. Il termine tolleranza fa riferimento ad una vasta gamma di fenomeni clinici caratterizzati da una ridotta risposta terapeutica in seguito al trattamento a lungo termine con antidepressivi ed a un insuccesso nelle fasi iniziali e di mantenimento per la DDM con questi farmaci. L'incremento del dosaggio di questi farmaci può riportare l'effetto antidepressivo; tuttavia, questo diffuso approccio clinico può intensificare la tolleranza ed indurre cronicità e resistenza in un sostanziale sottoinsieme di pazienti con DDM. Alcuni pazienti possono, inoltre, sviluppare tolleranza alle reazioni avverse correlate agli antidepressivi, rappresentando in questo caso un risultato auspicabile. Al contrario, altri pazienti possono sviluppare una maggiore sensibilità al farmaco, presentando una maggiore predisposizione allo sviluppo di reazioni avverse nel corso del tempo anche in seguito a somministrazione di bassi dosi di antidepressivo. La tachifilassi (dal greco antico ταχύς, tachys, "rapido" e φύλαξις, phylactic, "protezione") è un tipo di tolleranza al farmaco caratterizzata da insorgenza improvvisa e a breve termine della perdita dell'effetto dopo la somministrazione di un farmaco. Fatta eccezione per i criteri proposti da Rothschild, non ci sono definizioni univoche per "tachifilassi" o altri fenomeni legati alla tolleranza. Concetti come "poop up/out" (risposta), "wear-off" (fenomeni), "Recidiva durante la terapia di mantenimento con antidepressivi"(DRAT), "breakthrough" (depressione) e "perdita di efficacia" sono stati utilizzati in modo interscambiabile ed in modo contraddittorio in letteratura. Questa incongruenza è preoccupante, considerando il quadro clinico associato al decorso a lungo termine della DDM. Inoltre, la maggior parte degli studi di efficacia, sicurezza e tollerabilità degli antidepressivi sono effettuati sull'uso a breve termine (in acuto), mentre quelli relativi all'uso a lungo termine (mantenimento) sono scarsi. Ad oggi, non è chiaro se il fenotipo rifletta l'effetto farmacologico

antidepressivo, se è correlato alla non aderenza, se è un marker di bipolarità latente o di un'altra comorbidità, o è un marker di neuroprogressione di un altro disturbo o se è dovuto all'introduzione di variabili psicosociali durante il percorso clinico.

Lo scopo di questa revisione è quello di valutare criticamente le evidenze provenienti dagli studi pre-clinici e clinici, con un focus sui meccanismi e sulle implicazioni correlate alla tolleranza che si sviluppa durante il trattamento del disturbo depressivo maggiore (DDM).

E' stata, pertanto, effettuata una revisione della letteratura, selezionando articoli riguardanti il fenomeno della tolleranza al trattamento antidepressivo fino al 23 luglio 2018. Nell'ambito di tale revisione, sono stati valutati i seguenti aspetti:

Frequenza della tolleranza agli antidepressivi durante il trattamento della DDM

La percentuale di tolleranza ai farmaci antidepressivi e fenomeni correlati è controversa. Ciò è dovuto principalmente all'eterogeneità delle definizioni presenti in letteratura e alla contemporanea presenza di altre cause di resistenza agli antidepressivi. È stato stimato che una percentuale di pazienti affetti da DDM compresa fra il 9 e il 33% può sviluppare tolleranza agli antidepressivi. Simili percentuali sono state documentate dal *National Institute of Mental Health Collaborative Depression Study* che ha riportato uno sviluppo di tolleranza fino al 25% fra i 104 pazienti affetti da DDM che assumevano antidepressivi in un periodo di follow-up di 20 anni. La stima della percentuale di tolleranza e di fenomeni correlati sono essenzialmente aneddotici; pertanto, non derivano da studi controllati. In letteratura, non è presente nessuna valutazione sistemica dello sviluppo di tolleranza, per cui le sue caratteristiche cliniche ed i fenomeni ad essa correlate sono poco documentate. La presenza di un passaggio alla fase maniacale indotto dagli antidepressivi in pazienti unipolari è invece riportata e qualche volta è stato indicato come disturbo bipolare di tipo III (BD). Inoltre, una rapida risposta "poop-up" ai farmaci antidepressivi può preannunciare una predisposizione al disturbo bipolare latente. In questo caso, si può avere una forma "apparente" di tolleranza. Un fenomeno strettamente correlato sembra essere la "resistenza" al trattamento antidepressivo. È risaputo che sono implicati diversi fattori nella resistenza alla depressione, compresi le comorbidità psichiatriche o altre, e molteplici variabili clinico-demografiche che influenzano il corso della vita e lo stato della depressione. L'attuale concetto di resistenza a farmaci antidepressivi si riferisce al trattamento acuto della depressione e potrebbe scarsamente adattarsi alla fase di mantenimento della terapia della DDM. Inoltre, i sintomi di astinenza in seguito all'interruzione del trattamento con antidepressivi sembra verificarsi durante il periodo acuto o post-acuto del trattamento. Ancora, è stato ipotizzato che alcuni casi di tolleranza apparente possono essere effettivamente dovuti all'interruzione a lungo termine o alla dipendenza, a loro volta influenzate da una scarsa *compliance* ai farmaci antidepressivi prescritti. Il fenomeno dell'astinenza da antidepressivi sembra essere correlato a principi attivi specifici (maggiore per venlafaxina e paroxetina rispetto a fluoxetina), suggerendo la non correlazione tra i meccanismi di possibile tolleranza e di astinenza. Sintomi depressivi possono persistere anche durante il trattamento di mantenimento della DDM. Una manifestazione potenzialmente dannosa dell'uso a lungo termine con farmaci antidepressivi può essere il *blunt* emotivo o altri fenomeni "depressogeni".

Potenziati meccanismi e modelli di tolleranza agli antidepressivi

I meccanismi di tolleranza ai farmaci antidepressivi non sono ancora completamente chiari. In ogni caso, diverse evidenze suggeriscono un'origine complessa e multifattoriale che coinvolge meccanismi sia neurobiologici che psicosociali. Sono state proposte molteplici spiegazioni neurobiologiche correlate a questo fenomeno. Ad esempio, è stato ipotizzato che l'attivazione dei processi primari di tolleranza ai farmaci antidepressivi possa verificarsi durante qualsiasi fase del trattamento e, quindi, essere riconosciute in pazienti con forme croniche e ricorrenti di depressione, che avevano risposto inizialmente alla terapia. Questa premessa ha importanti implicazioni per l'ipotesi farmacologica di modelli di tolleranza, che è considerata una forma speciale di tolleranza acquisita sul decorso a lungo termine/cronico della DDM. In particolare, adattamenti farmacocinetici e dinamici sono stati ripetutamente associati come meccanismo fondamentale della tolleranza farmacologica agli antidepressivi.

Tolleranza farmacocinetica

La tolleranza farmacocinetica può derivare da cambiamenti nella distribuzione dei farmaci tra i differenti distretti corporei, da una più efficiente escrezione o metabolizzazione, che portano con l'andare del tempo a livelli sierici ridotti dei farmaci antidepressivi. Tuttavia, la dose del farmaco non può essere un fattore predittivo attendibile della tolleranza farmacocinetica. Di conseguenza, alcuni pazienti depressi che hanno sviluppato tolleranza durante il trattamento di mantenimento con 20 mg di fluoxetina, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), hanno risposto positivamente ad una dose aumentata di 40 mg, mentre altri pazienti non sono riusciti a rispondere a questa strategia. La tolleranza farmacocinetica può anche essere influenzata da fattori esogeni come il fumo o le interazioni farmacologiche.

Tolleranza farmacodinamica

La tolleranza farmacodinamica si manifesta solitamente quando il beneficio terapeutico di un farmaco viene perso con l'esposizione ripetuta o continua. In questo senso, la tolleranza farmacodinamica dipende solo dalle proprietà farmacologiche del farmaco. La dose del farmaco, la durata e la frequenza di somministrazione sembrano essere i principali fattori di tolleranza farmacodinamica. La tolleranza ai farmaci antidepressivi comporta molteplici meccanismi farmacologici a livello dei recettori e della trasduzione del segnale sia pre- che post-sinaptica. Sono stati proposti adattamenti complessi del meccanismo intracellulare e farmacodinamico per una risposta antidepressiva sostenuta in caso di depressione resistente al trattamento e, potenzialmente, anche per la tolleranza farmacodinamica, ed è stato suggerito anche un molteplici approccio biologico. Tuttavia, l'analisi singola di ogni meccanismo molecolare potenzialmente collegato alla tolleranza antidepressiva potrebbe essere, nel migliore dei casi, eccessivamente semplicistica. Tuttavia, la tolleranza farmacodinamica non può necessariamente instaurarsi verso tutti gli effetti terapeutici o indesiderati di un dato farmaco antidepressivo; si verifica piuttosto lo sviluppo solo verso alcuni effetti del farmaco. Una possibile spiegazione è che la funzione (inibitoria o eccitatoria) e la densità di un dato recettore può variare a seconda del distretto corporeo in cui si trova. Alcuni recettori sono espressi a livelli elevati in determinate aree del cervello e una grande percentuale di tali recettori deve essere inattivata prima che la diminuzione dell'efficacia diventi apparente (riserva del recettore). Secondo l'ipotesi della "riserva del recettore", la tolleranza può svilupparsi più lentamente o per niente quando c'è una grande riserva di recettori. Questo potrebbe spiegare perché la tolleranza agli antidepressivi è un fenomeno clinico eterogeneo (cioè, tolleranza a specifici effetti indesiderati o ricomparsa di specifici sintomi che ne possono derivare a seconda della 'riserva del recettore' in particolari aree cerebrali).

Interazione con i recettori serotoninergici

Esistono numerose evidenze che sostengono il ruolo di 5-idrossitriptamina (5-HT) nella fisiopatologia della depressione e della relativa gestione farmacologica. Il recettore presinaptico 5-HT(1A) e l'autocettore 5-HT(1B) giocano un ruolo negativo nel trattamento antidepressivo. Al contrario, la stimolazione dei recettori post-sinaptici 5-HT(1A) presenti nelle aree cortico- limbiche sembra essere positiva. L'attivazione di meccanismi fisiologici a feedback negativo che operano attraverso auto-recettori (5-HT1A, 5-HT1B, α 2-adrenocettori) e recettori post-sinaptici (ad esempio, 5-HT3) può essere responsabile dell'insorgenza della risposta ritardata al trattamento antidepressivo. È stato ipotizzato che i recettori 5-HT1 e 5-HT2 abbiano un ruolo nello sviluppo della tolleranza ai farmaci antidepressivi. Inoltre, alcuni meccanismi neurobiologici correlati agli effetti terapeutici dei farmaci per la depressione (ad esempio una down-regolazione dei recettori 5-HT2 post-sinaptica) possono, in specifiche condizioni, innescare cambiamenti nelle vie di trasduzione del segnale post-sinaptico, o nell'architettura neuronale, che portano ad un deficit di equilibrio e di funzione dei recettori della serotonina, contribuendo così all'insorgenza della tolleranza al trattamento farmacologico antidepressivo.

Interfaccia neurotransmettitore/asse ipotalamo - ipofisi - surrene

Diverse evidenze suggeriscono che l'asse ipotalamico - ipofisi - surrene (HPA) potrebbe modulare la sensibilizzazione e/o la tolleranza agli antidepressivi per le sue interazioni reciproche con i recettori della serotonina. Pertanto, una down-regolazione dei recettori post-sinaptici 5-HT2 può facilitare la neurotrasmissione del recettore 5-HT1 che, a sua volta, può attivare l'asse HPA con un aumento della produzione di ormone adrenocorticotropo (ACTH) e cortisolo. Questa eccessiva attivazione dell'asse HPA può compromettere il funzionamento del

recettore della serotonina. Sulla base di questi effetti farmacodinamici è stato postulato che il trattamento a lungo termine con i farmaci antidepressivi potrebbe attivare l'asse di HPA che comporterebbe una perdita di benefici clinici (cioè tolleranza) almeno parzialmente dovuto agli effetti sulla neurotrasmissione serotoninergica.

Sensibilità crociata

La sensibilità a fattori di stress e a comorbidità può compromettere l'espressione di neurotrasmettitori, recettori e neuropeptidi che possono, quindi, alterare la responsività agli antidepressivi in modo duraturo attraverso la modulazione dell'espressione genica. Il consumo di sostanze d'abuso così come una vasta gamma di fattori di stress ambientali possono generare allosterasi e alterare la regolazione dell'asse HPA. In questo contesto, i farmaci antidepressivi possono mostrare un effetto protettivo, ma le azioni antidepressive a lungo termine sull'asse HPA possono anche aumentare la sensibilizzazione ai fattori di stress, che possono compromettere la probabilità di recidive, in uno scenario clinico che sarebbe attribuito alla comparsa di tolleranza.

Il modello di opposizione di tolleranza

Fava e Offidani hanno proposto "un modello di opposizione di tolleranza" in cui l'esposizione prolungata al trattamento antidepressivo potrebbe indurre diversi cambiamenti neurobiologici che si oppongono all'iniziale effetto acuto dell'antidepressivo che spiega i suoi benefici terapeutici. Questo modello può spiegare l'instaurarsi della tolleranza ed anche la ricomparsa dei sintomi in un significativo sottogruppo di pazienti con DDM. Tuttavia, è altrettanto vero che l'esordio antidepressivo ha una manifestazione lenta e si basa anche su un'esposizione sostenuta e i neurotrasmettitori regolatori cambiano anche l'impatto su altri processi come la neurogenesi.

Neurogenesi e neuroplasticità

La depressione è caratterizzata da neurogenesi ippocampale e da sinaptogenesi corticale, con alti tassi di recidiva e cronicizzazione probabilmente indotta da alterato supporto trofico in seguito a ridotta attività indotta da fattori di crescita, in particolare il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF). Inoltre, la neurogenesi dell'ippocampo è stata implicata nel meccanismo di azione della depressione che, se si protrae per lungo tempo, potrebbe alterare questo processo. E' stato proposto che l'insorgenza della tachifilassi possa essere associata a processi neuroplastici correlati all'arborizzazione dendritica in seguito al trattamento antidepressivo a lungo termine.

Blunt emotivo

Un'alta percentuale di pazienti che riceve SSRI può presentare un fenomeno clinico definito blunt emotivo. Questi pazienti descrivono spesso le loro emozioni come attenuate, mentre alcuni pazienti riferiscono la sensazione di essere in un "limbo" o semplicemente "non si preoccupano" per ciò che in precedenza aveva creato in loro preoccupazione. Pertanto, tale manifestazione affettiva avversa può persistere anche dopo che i sintomi depressivi sono migliorati e può insorgere nei pazienti di tutte le età. Alcuni autori hanno ipotizzato che il blunt emozionale indotto da antidepressivi si verifica come risultato di una down-regulation della neurotrasmissione della dopamina nei circuiti neurali che regolano i processi compensatori, secondari all'attivazione dei recettori 5-HT_{2C} nel nucleus accumbens. Questi cambiamenti nell'elaborazione emotiva non sono limitati agli SSRI e sono stati riportati anche in pazienti trattati con mirtazapina, agomelatina e reboxetina, anche se molto di rado. Inoltre, i casi di apatia, mancanza di motivazione e sindrome del lobo frontale sono stati descritti nei pazienti ricoverati che assumevano SSRI in fasce di età diverse.

Meccanismi genetici ed epigenetici

È stato dimostrato che le variazioni nella sequenza, nella struttura e nella funzione di diversi geni influenzano la risposta terapeutica acuta agli antidepressivi. Probabilmente, i meccanismi genetici possono in parte contribuire all'insorgenza della tolleranza in specifici sottopopolazioni di pazienti. Tuttavia, le possibili basi genetiche legate all'insorgenza della tolleranza agli antidepressivi rimangono sconosciute.

Stress psicosociale e fattori ambientali

I pazienti con DDM possono essere particolarmente sensibili allo stress psicosociale anche dopo la remissione a lungo termine dei sintomi affettivi. Pertanto, non si può escludere che la "apparente" perdita dell'effetto antidepressivo possa in determinate circostanze essere dovuta all'effetto dannoso di fattori di stress esterni. Questi fattori di stress promuovono l'adattamento (allostasi) e portano col tempo a "logorare" i meccanismi altrimenti compensativi (cioè adattativi) (carico allostatico). Fattori, come l'abuso di sostanze, possono portare alla mancata risposta terapeutica, così come la mancata o parziale aderenza al trattamento, che è molto più comune di quanto molti clinici percepiscano o che i pazienti manifestano apertamente.

Modelli preclinici di tolleranza ai farmaci antidepressivi

La maggior parte degli studi pre-clinici sull'efficacia dei farmaci antidepressivi vengono condotti su un minimo di alcune settimane. D'altro canto, la maggior parte degli studi preclinici di efficacia sono limitati alla somministrazione acuta o subacuta di farmaci, mentre il rischio di perdere l'efficacia durante il trattamento a lungo termine non è completamente valutato e standardizzato. Prendendo in considerazione il plausibile valore predittivo dei modelli preclinici per la depressione nel determinare i meccanismi legati all'emergenza della tolleranza agli antidepressivi, potrebbe essere rilevante l'inclusione di studi che utilizzano l'esposizione ripetuta ai farmaci nella fase di sviluppo degli stessi.

Nel complesso, questa revisione sottolinea la necessità di valutare con cautela benefici e rischi prima dell'inizio del trattamento a lungo termine con antidepressivi in pazienti con DDM e in particolare il possibile instaurarsi del fenomeno di tolleranza al trattamento in alcune sottopopolazioni di pazienti.

Questa revisione delinea allo stesso tempo la mancanza di uniformità nella letteratura riguardante la definizione di questo complesso fenomeno clinico e dei suoi confondenti. Questo aspetto ostacola una valutazione più accurata della frequenza e delle caratteristiche della tolleranza agli antidepressivi. In particolare, gli studi controllati e randomizzati sul trattamento di mantenimento dovrebbero tenere conto dello sviluppo della tolleranza agli antidepressivi. Inoltre, prima di stabilire la possibilità di una "vera" tolleranza, è necessario valutare l'aderenza al trattamento con gli antidepressivi prescritti. Dovrebbe anche essere considerata la possibilità di esposizione a fattori di stress ambientali e anche la corretta attenzione ad altre variabili verso la pratica ottimale della psicofarmacologia clinica. In più, prima di considerare un trattamento a lungo termine con agenti antidepressivi nella DDM e nel disturbo bipolare, dovrebbero essere attentamente ponderati i benefici e i rischi. In effetti, la tolleranza può probabilmente svilupparsi più frequentemente nel disturbo bipolare semplicemente perché la depressione è più ricorrente in quella condizione che nella DDM, sebbene la tolleranza possa essere un potenziale marker di bipolarità latente. Quindi, una questione aperta è se, indipendentemente dal sottotipo di depressione, la tolleranza sia più comune nei pazienti a maggiore rischio di ricorrenza. Infine, le linee guida internazionali disponibili per la gestione della depressione non tengono in debito conto il fenomeno della tolleranza e le sue potenziali conseguenze, e mentre esistono alcune indicazioni sulla durata "ottimale" degli studi farmacologici per la depressione, anche dopo il raggiungimento di un efficace trattamento di mantenimento, non esiste alcuna chiara indicazione circa l'eventuale necessità di interrompere il trattamento con farmaci antidepressivi dopo un periodo di tempo specifico. Ciò è importante poiché il trattamento di mantenimento con antidepressivi non porta talvolta benefici terapeutici ad una percentuale considerevole di pazienti con DDM, e può persino essere dannoso per particolari sottogruppi di pazienti.

Parole chiave: tolleranza, tachifilassi, perdita di efficacia, antidepressivi, revisione

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi e finanziamenti da alcune aziende.

Riferimento bibliografico:

Fornaro M, et al. The emergence of loss of efficacy during antidepressant drug treatment for major depressive disorder: An integrative review of evidence, mechanisms, and clinical implications. *Pharmacol Res.* 2018 Oct 29. pii: S1043-6618(18)31201-5.

Impiego dei nutraceutici nelle patologie correlate con l'angiogenesi*A cura della Prof.ssa Lara Testai*

L'angiogenesi è un processo caratterizzato dalla crescita di nuovi capillari da strutture vascolari preesistenti, solitamente in risposta a stimoli che attivano fattori di crescita, il principale dei quali è rappresentato dal fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), ma anche altri sono stati descritti come fattori critici, tra cui i fattori di crescita dei fibroblasti (FGF-1 ed FGF-2) ed il fattore di crescita derivante dalle piastrine (PDGF); inoltre citochine, prostaglandine ed ossido nitrico sono considerati marker interessanti quando i processi infiammatori sono alla base dell'angiogenesi. L'angiogenesi regola numerose funzioni fisiologiche, come lo sviluppo embrionale, il rimodellamento tissutale ed i processi riparativi. Una disregolazione di questo fenomeno può contribuire all'insorgenza di patologie oncogeniche, infiammatorie, psoriasi e retinopatie se prevalgono i fattori pro-angiogenici, d'altra parte una carenza di questi processi può causare ischemie, infertilità e ulcere.

Pertanto il mantenimento di un bilanciamento adeguato tra fattori pro- ed anti-angiogenici è fondamentale nell'ottica di mantenere un'omeostasi, e strategie volte a promuovere o inibire l'angiogenesi sono state proposte per il trattamento delle patologie in cui essa appare coinvolta.

Gli autori di questa review propongono una disamina dei nutraceutici impiegati nelle condizioni patologiche caratterizzate da una disregolazione dell'angiogenesi.

Al momento sono presenti in letteratura 231 trial clinici in cui viene valutata l'efficacia e la sicurezza dei nutraceutici in diverse patologie, come l'ipertensione, le dislipidemie, la retinopatia diabetica ed il cancro; tra questi, 4 studi hanno come endpoint la valutazione dell'efficacia sulla funzione/disfunzione endoteliale, tuttavia nessun risultato al momento è stato pubblicato.

Studi pre-clinici suggeriscono che l'estratto di pomodoro arricchito di licopene svolge effetti preventivi nelle prime fasi del tumore epatico, caratterizzate dalla produzione dei fattori HIF-1 α , VEGF, MMP-2, MMP-9 e CD-31. Inoltre effetti inibitori sui fattori pro-angiogenici HIF-1 α , VEGF ed EGFR sono stati descritti per il polifenolo idrossitirosole, caratteristico dell'olio extravergine di oliva. In aggiunta l'altro polifenolo presente nelle olive, oleuropeina, inibisce la progressione del melanoma in topi alimentati con una dieta ad alto intake di grassi, attraverso l'inibizione dei fattori pro-angiogenici CD-31, VEGFs, ma anche HIF-1 α .

Acidi grassi polinsaturi omega 3 sono stati descritti efficaci nella degenerazione maculare associata all'età, infatti Yanai e colleghi hanno osservato una riduzione a livello della retina dei processi infiammatori e pro-ossidanti associati con l'angiogenesi. Incoraggianti indicazioni pre-cliniche ci sono anche sull'uso della curcumina nel trattamento della retinopatia diabetica e al momento sono in corso due trial clinici.

Accanto a questi, la letteratura è ricca anche di evidenze in cui i nutraceutici sono impiegati nelle condizioni in cui l'integrità endoteliale è alterata e deve essere ripristinata. Negli ultimi anni studi epidemiologici suggeriscono che l'olio extravergine di oliva svolga un contributo positivo nelle patologie cardiovascolari, in virtù della presenza della componente polifenolica, del tocoferolo e dell'acido oleico.

Recenti evidenze epidemiologiche suggeriscono anche che l'acido folico possa svolgere un importante effetto protettivo sulla funzione endoteliale, attraverso la stimolazione della produzione di ossido nitrico, e quindi preventivo verso l'insorgenza di patologie cardiovascolari. Alcune evidenze, ancora poco chiare, suggeriscono l'importanza di vitamina C ed E, ma più interessante sembra essere il ruolo della vitamina D, la cui deficienza è correlata con disfunzione endoteliale e maggior rischio di ipertensione.

Un trial clinico attualmente in corso valuta i benefici della L-citrullina nel normalizzare i livelli plasmatici di ADMA (metil-arginina asimmetrica), metabolita della L-arginina e inibitore della eNOS, in donne gravide affette da diabete di tipo II. ADMA, infatti, è ritenuto un agente endogeno anti-angiogenico legato alla preeclampsia ed inversamente correlato con i livelli del fattore di crescita placentale (PLGF).

Inoltre evidenze pre-cliniche portano a ipotizzare un ruolo benefico svolto dall'associazione tra vitamina B12, omega 3 e folati nella riduzione del rischio di ipertensione gestazionale, appropriati studi clinici dovranno confermare anche sull'uomo queste evidenze.

Acidi grassi polinsaturi omega 3 forniscono benefici nelle condizioni di diabete Mellito di tipo II e nel migliorare la vascolarizzazione cerebrale, riducendo così i deficit cognitivi associati all'invecchiamento. In quest'ultimo caso sono stati pubblicati i risultati incoraggianti di uno studio clinico, che però sono in disaccordo con altri precedentemente pubblicati, pertanto al momento il dibattito è ancora aperto e non è possibile trarre alcuna conclusione.

Sebbene numerose evidenze pre-cliniche suggeriscano l'impiego di diversi nutraceutici nel trattamento/prevenzione delle condizioni in cui si assiste ad un'alterazione dei processi angiogenici, tuttavia rimangono ancora molte questioni da risolvere, primo tra tutti il problema farmacocinetico (biodisponibilità bassa, scarsa solubilità in acqua e/o basso assorbimento sistemico). A tal proposito c'è grande interesse da parte della ricerca scientifica e dell'industria nello sviluppare formulazioni innovative atte a consentire il raggiungimento di concentrazioni plasmatiche idonee ad un trattamento efficace e sicuro. Quest'ultimo aspetto in genere non è in discussione, visto che i nutraceutici vengono abitualmente assunti con la dieta, in quanto naturalmente presenti negli alimenti; tuttavia la conoscenza dei metaboliti prodotti è spesso volte limitata e non è possibile escludere la possibilità che vengano prodotti metaboliti attivi in grado di produrre effetti che potrebbero anche essere opposti a quelli prodotti dal nutraceutico stesso. Infine un altro aspetto critico che non deve essere sottovalutato è rappresentato dai fattori ambientali in cui i vari nutraceutici vengono prodotti, le condizioni di crescita e la stagionalità possono influenzare in modo significativo la qualità e la quantità di metaboliti secondari prodotti.

In conclusione diversi nutraceutici, ovvero componenti attivi della dieta, sono promettenti come strumento di intervento nelle condizioni caratterizzate da alterazioni dell'angiogenesi, tuttavia gli autori mettono in evidenza che spesso la stessa classe di composti efficace nell'inibire i processi pro-angiogenici è consigliata, in virtù di evidenze, anche nell'ottica di promuoverli; suggerendo che deve essere delineato bene il contesto in cui questi vengono consigliati.

Parole chiave: angiogenesi, patologie correlate con l'angiogenesi, nutraceutici.

Autori: Morbidelli L., Terzuoli E., Donnini S. Use of nutraceuticals in angiogenesis-dependent disorders. *Molecules*, 2018, 23: 2676.

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (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/>, 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 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 con oggetto: CANCELLA.