



Newsletter numero 263 del 01.10.2019

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

- Modalità di trattamento del diabete in Italia: uno studio di popolazione
- Aderenza terapeutica e strategie di coping in pazienti con sclerosi multipla: risultati di uno studio osservazionale
- Generalizzabilità dei CVOT sugli SGLT-2 inibitori in un contesto di "real world": implicazioni per la pratica clinica

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Esiti clinici a due anni dalla creazione del "Registro prospettico italiano sul dispositivo ABSORB per il trattamento della coronaropatia diffusa/multivasale" (IT-DISAPPEARS)
- Differenze nell'uso di catetere Midline e relativo outcome: risultati di uno studio pilota multicentrico

Modalità di trattamento del diabete in Italia: uno studio di popolazione

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Il diabete di tipo 2 (T2D) è considerato uno dei più grandi problemi di salute mondiale, anche per la sua crescente prevalenza negli ultimi decenni. Nel 2016 è stato osservato che più di 3,2 milioni di persone in Italia soffrono di diabete, ovvero il 5,3% della popolazione totale. Nel corso dell'ultimo decennio sono stati introdotti sul mercato diversi nuovi farmaci antidiabetici, con diversa efficacia clinica, profili e costi, consentendo ai medici di personalizzare la terapia per ogni singolo paziente. Il costante aumento della prevalenza del T2D e la disponibilità di questi nuovi farmaci hanno portato ad un aumento dell'utilizzo degli antidiabetici e dei costi relativi al trattamento di questa patologia. Inoltre, il trattamento del T2D cambia nel tempo, prevedendo l'aggiunta e la sostituzione di farmaci con meccanismi diversi al fine di mantenere il controllo glicemico, e questi fattori aumentano la complessità del trattamento. Questo comporta che il controllo glicemico non ottimale può essere influenzato anche dall'operatore sanitario sia che si tratti di un medico di medicina generale o di uno specialista diabetologo. In Italia, la legislazione sui rimborsi non consente ai medici di medicina generale di prescrivere autonomamente nuovi farmaci antidiabetici (come gli inibitori SGLT2 o farmaci attivi sul GLP-1R) senza l'approvazione di uno specialista ufficiale. Ciò potrebbe influenzare le scelte del trattamento iniziale e di eventuali modifiche della terapia in corso. Un altro fattore chiave per il successo a lungo termine della farmacoterapia del T2D è la compliance al trattamento prescritto. L'interruzione precoce del trattamento prescritto è definita come "non-persistenza". La persistenza non ottimale può portare problemi di salute (ad esempio, un maggiore rischio di ricoveri ospedalieri e visite al pronto soccorso, aumento della morbilità e mortalità prematura) con gravi conseguenze economiche di impatto familiare e sociale. Questo è molto rilevante nel trattamento del T2D dato che questa condizione è cronica e richiede in genere un impegno a lungo termine con regimi terapeutici specifici per ottenere e mantenere il controllo glicemico e, di conseguenza, prevenire complicazioni. D'altra parte, la comorbilità è presente nella maggior parte dei pazienti con T2D, e gli studi hanno suggerito che l'aumento del numero e della gravità delle malattie croniche può, a sua volta, influenzare la persistenza e l'aderenza ai farmaci antidiabetici. Alla luce della recente introduzione sul mercato dei nuovi antidiabetici, l'obiettivo di questo studio è di descrivere i modelli di utilizzo degli antidiabetici all'inizio della terapia, descrivere le combinazioni, modifiche e misurare la compliance al trattamento.

Il costante aumento della prevalenza del diabete di tipo 2 e la disponibilità di nuovi farmaci antidiabetici hanno aumentato l'uso di questi farmaci con un cambiamento nei modelli di terapia. La complessità del trattamento del diabete è dovuta alla necessità di mantenere il controllo glicemico prevedendo modifiche sia delle dosi dei farmaci usati sia della modalità della terapia. Lo scopo di questo studio era di descrivere i modelli di utilizzo degli antidiabetici nel corso della terapia sottolineando i fattori che ne influenzano la compliance.

Questo studio ha preso in considerazione 19.546 pazienti nuovi utilizzatori di farmaci antidiabetici e di età superiore a 40 anni. Di questi, 4.867 (25,68%) erano consumatori spot, definiti come pazienti che ricevevano solo una prescrizione del farmaco. La maggior parte di loro aveva tra i 60 e i 79 anni. Gli utilizzatori spot avevano una prescrizione in monoterapia nel 78,6% dei casi e il 67,6% di loro aveva una prescrizione di metformina, seguita da sulfaniluree. Un totale di 14.679 pazienti è stato incluso nello studio che riguardava la terapia continuativa con farmaci antidiabetici. Era presente nella coorte una percentuale significativamente maggiore di maschi (54,8% contro 45,2%, $P < 0,001$), e la maggior parte dei pazienti viveva in un'area urbana (91,2%). L'età media della coorte era di 64 (deviazione standard di 11,6 anni). Nei 2 anni precedenti all'ingresso nello studio, 554 pazienti (3,8%) avevano avuto complicazioni microvascolari o macrovascolari. Circa il 18,7% della coorte all'ingresso ha usato anche farmaci per disturbi di salute mentale. È stato osservato che nel 41,2% dei nuovi utilizzatori di antidiabetici erano prescritti fino a 5 comedicazioni, nel 24,1% tra 6 e 9, e nel 34,7% più di 10 terapie concomitanti. L'86,9% dei pazienti ha iniziato il trattamento con la monoterapia ed il 13,1% con terapia combinata. Tra i pazienti trattati inizialmente con monoterapia, la metformina è stata il farmaco più prescritto (80,3%, $n = 10.246$), seguito dalle sulfaniluree (7,7%, $n = 982$). Il 5% ha iniziato il trattamento con

inibitori della alfa glucosidasi, il 4,6% con repaglinide e l'1,3% con inibitori della dipeptidasi-4 (DPP-4) e all'1,1% dei pazienti è stato prescritto un agente antidiabetico di tipo differente. La combinazione fissa più prescritta è stata la metformina associata a sulfaniluree (53% dei pazienti) seguite da metformina e sitagliptina (12,6%). Circa il 50% dei pazienti che hanno assunto la terapia di combinazione gratuita ha utilizzato la metformina e le sulfaniluree, seguita dalla combinazione di metformina e repaglinide nel 15% dei casi. I pazienti che hanno iniziato con repaglinide hanno avuto una percentuale significativa più alta di complicanze micro/macrovascolari (10,1%), un significativo punteggio di comorbidità più elevato, e una percentuale significativa più alta di pazienti di età superiore a 80 anni (9,1%) rispetto alle altre terapie iniziali.

Dei pazienti trattati con metformina, il 10,4% ha cambiato il trattamento. I farmaci più comunemente usati in alternativa sono stati gli inibitori delle sulfaniluree (31,1%), il repaglinide (16,5%) o gli inibitori di SGLT-2 (11,5%). Il tempo mediano al cambio di trattamento dall'inizio dell'utilizzo della metformina era di 95 giorni. I pazienti in trattamento con metformina sono passati all'insulina nell'11,4% dei casi, con un tempo mediano di 150 giorni. I pazienti che passavano dalla metformina all'alfa-glucosidasi o alla repaglinide avevano un punteggio di co-morbidità significativamente più alto.

Della coorte trattata con sulfaniluree, il 35,2% dei pazienti ha cambiato trattamento dopo un tempo mediano di 44,5 giorni. La maggior parte è passata alla metformina (73,1%) e il 15,3% agli inibitori del DPP-4. Complessivamente, il 17% dei pazienti che ha cambiato terapia ha ricevuto un cambiamento all'interno della classe (cambiamento di dose) prima di modificare la terapia. La maggior parte di questi cambiamenti di dose sono stati effettuati in pazienti che avevano iniziato la terapia con metformina. Nel caso della metformina e sulfaniluree, gli aumenti di dose erano più frequenti (69%) delle diminuzioni (31%). Tra i pazienti che hanno iniziato la metformina, il 9% ha ricevuto un'aggiunta di trattamento. Per il gruppo metformina, le aggiunte più frequenti sono state l'insulina (33,7%) sulfaniluree (26,6%), inibitori della DPP-4 (20,7%) e gli inibitori di SGLT-2 (10,1%). Per coloro che avevano iniziato con sulfaniluree, l'aggiunta più frequente è stata la metformina (66,7%), seguita dall'insulina (31,3%). Il tempo mediano per la terapia add-on era più breve nel gruppo trattato con metformina (51,2 giorni) che nel gruppo con sulfaniluree (90 giorni). Circa il 25% dei pazienti ha provato un cambiamento della dose del farmaco iniziale prima di iniziare un trattamento add-on. La maggior parte erano pazienti iniziati con metformina (95%). Nell'analisi della persistenza, sono stati inclusi 11.228 pazienti. Complessivamente, il 79% dei pazienti stava ancora prendendo la terapia dopo 12 mesi dall'inizio del trattamento. La persistenza varia a seconda dell'agente antidiabetico utilizzato; mentre l'80,1% dei pazienti con metformina manteneva la terapia 12 mesi dopo l'inizio, solo il 67,9% di quelli con sulfaniluree era ancora in terapia. Per quelli con metformina, il periodo medio tra la data d'inizio e di interruzione del trattamento era di 330 giorni, mentre era di 303 giorni per quelli trattati con sulfaniluree. Secondo l'analisi Kaplan-Meier, differenze nei tassi di persistenza al trattamento sono state osservate in base al tipo di trattamento all'inizio della terapia (log-rank, $P < 0,0001$).

L'analisi della regressione di Cox ha mostrato che la fascia d'età più vecchia (80 anni) era più probabile che non proseguisse con lo stesso trattamento rispetto alla fascia di età più giovane. I pazienti che avevano iniziato con una sulfanilurea avevano circa il 70% di probabilità in più di avere un periodo di interruzione rispetto a quelli trattati all'inizio con la metformina. I pazienti che vivono in una zona urbana rispetto a una zona rurale avevano il 31% di probabilità in più di non essere complianti al trattamento. La probabilità di non persistenza era più alta nei pazienti che assumevano più di 10 farmaci concomitanti, mentre i pazienti che cambiavano terapia (sia per cambiamento del farmaco utilizzato che della dose) erano più propensi a persistere con i trattamenti.

I risultati di questo studio mostrano che il trattamento del diabete di tipo 2 in Italia è coerente con le linee guida cliniche. Anche se i nuovi antidiabetici sono stati utilizzati durante la progressione della malattia, sembrano non essere preferiti nei pazienti con un punteggio di comorbidità più alto, anche se questi pazienti potrebbero beneficiare di questo tipo di trattamenti. Lo studio mette in evidenza le caratteristiche dei pazienti che potrebbero aiutare a identificare coloro che trarrebbero beneficio dalla consulenza con un diabetologo al fine di ottimizzare la terapia e la relativa compliance.

Questo è il primo studio italiano che ha studiato la modalità di utilizzo iniziale dei farmaci antidiabetici, includendo nuove classi di farmaci come gli inibitori di GLP-1R o SGLT2. Questo studio si aggiunge al quadro delle conoscenze esistenti sui profili di prescrizione di farmaci per il diabete di tipo 2. In questa analisi è stata esplorata la caratterizzazione dell'uso della terapia antidiabetica in un contesto regionale ed è utile per esplorare le dinamiche del trattamento del diabete. Tuttavia, questo studio ha anche potenziali limitazioni. In primo luogo, lo studio non riguarda l'intera popolazione italiana, ma in Italia esiste un servizio sanitario nazionale uniforme in tutte le regioni ed è plausibile che i modelli di prescrizione nella regione (Campania) siano simili al resto d'Italia. L'uso di dati amministrativi sull'utilizzo dei farmaci non consente l'individuazione di informazioni cliniche concomitanti come cambiamenti nello stile di vita (ad esempio, una migliore qualità della dieta e perdita di peso), i valori di emoglobina glicata e le motivazioni mediche per l'interruzione del trattamento. Inoltre, i cambiamenti nell'uso di farmaci (ad esempio l'uso di pillbox per rendere più semplice l'assunzione di politerapie) non sono documentati nelle banche dati amministrative. Infine, l'esistenza della prescrizione del farmaco non garantisce che il farmaco sia stato preso. Ciò nonostante, la misura per valutare la persistenza dell'utilizzo dei farmaci utilizzata in questo studio è stata convalidata per l'uso in altri studi precedenti. La persistenza può essere stata sopravvalutata nei casi in cui gli individui hanno continuato a ricevere le loro prescrizioni, ma non hanno preso il farmaco, perché il database preso in considerazione si basava sui farmaci erogati, ma non necessariamente consumati. Infine, è stato riportato in letteratura che circa il 60% dei pazienti che interrompono il trattamento con antidiabetici riprendono un nuovo ciclo di trattamento entro l'anno successivo all'interruzione. Per questo motivo, non si può presumere che i pazienti che non avevano compilato una prescrizione per un trattamento antidiabetico l'anno successivo all'inizio della raccolta dei dati non prenderanno mai più alcun trattamento di questo tipo. Ne risulta che questi pazienti non possono essere classificati come non persistenti. La generalizzabilità dei risultati ottenuti è limitata in quanto i sistemi sanitari, le politiche di rimborso e l'accesso alle diverse opzioni terapeutiche sono molto differenti in nazioni diverse. Studi simili in diverse nazioni potrebbero avere un notevole valore nel capire lo stato effettivo del trattamento del diabete di tipo 2.

Parole chiave:

Diabete; Terapia; Italia; Linee Guida; Metformina, Sulfaniluree.

Conflitto di interessi:

Gli autori hanno dichiarato che la ricerca è stata condotta in assenza di rapporti commerciali o finanziari che potrebbero essere interpretati come un potenziale conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici:

Moreno Juste A, Menditto E, Orlando V, Monetti VM, Gimeno Miguel A, González Rubio F, Aza-Pascual-Salcedo MM, Cahir C, Prados Torres A, Riccardi G.

Treatment Patterns of Diabetes in Italy: A Population-Based Study.

Front Pharmacol. 2019 Aug 6;10:870. doi: 10.3389/fphar.2019.00870. eCollection 2019.

Aderenza terapeutica e strategie di coping in pazienti con sclerosi multipla: risultati di uno studio osservazionale

A cura del Dott. Luca Gallelli

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune demielinizzante cronica che colpisce il sistema nervoso centrale e la guaina mielinica e che si correla a infiammazione, perdita della mielina e distruzione assonale. Sebbene non esista alcun trattamento per la SM, vi sono oggi diverse strategie farmacologiche efficaci nel ridurre la frequenza di ricaduta, nel prevenire la formazione di nuove lesioni e nel modificare il decorso della malattia, dei sintomi e della funzione motoria. Tuttavia, le esperienze di molti pazienti mostra una scarsa aderenza alla terapia che ha un impatto negativo su morbilità e mortalità dei pazienti, nonché sul costo complessivo della cura. I tassi di aderenza pubblicati variano dal 28% al 88%.

Al fine di valutare il livello di aderenza terapeutica nei pazienti con SM è stato condotto uno studio osservazionale. In particolare, lo studio ha esaminato la correlazione tra la modalità di somministrazione del farmaco e l'aderenza terapeutica e se quest'ultima è influenzata da strategie di coping e qualità della vita del paziente.

È stato effettuato uno studio osservazionale della durata di 1 anno su pazienti con SM clinicamente definiti. I criteri di inclusione erano: una diagnosi confermata dal neurologo di SM definita secondo i criteri prevalenti; 16 anni di età; capacità e disposizione a fornire il consenso informato e a completare il questionario dello studio. I partecipanti sono stati inclusi se è stato segnalato l'uso di farmaci per la SM durante il periodo di studio. Lo studio è stato approvato dal comitato etico istituzionale e i partecipanti hanno fornito il consenso informato. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a scale cliniche e comportamentali come la versione italiana della scala di aderenza al farmaco Morisky (MMAS-8), la scala della qualità della vita -54 (MSQOL-54), la scala sull'inventario di orientamento ai problemi riscontrati (COPE) e la breve batteria ripetibile di test di neuropsicologia (BRB-N). La MMAS-8 è una misura di self report a 8 elementi che valuta l'aderenza alla terapia. Il "punteggio totale" varia da 0 (scarsa aderenza) a 8 (alta aderenza). MSQOL-54 è un questionario di self report a 54 voci che valuta la salute mentale e fisica del paziente. COPE è un questionario self-report di 28 punti che valuta la frequenza d'uso di diverse strategie di coping. I punteggi più alti indicano che una particolare strategia di coping è maggiormente usata. BRB-N è sensibile alla batteria neuropsicologica che tipicamente caratterizzano la SM.

In totale, sono stati arruolati 88 pazienti divisi in 2 gruppi (parenterale o orale) secondo la terapia farmacologica: gruppo parenterale 44 pazienti con età $48,30 \pm 13,14$; gruppo orale 44 pazienti con età $48,45 \pm 12,68$ anni. I gruppi presentavano caratteristiche demografiche simili. Nell'analisi intergruppo, sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nel test delle modalità delle cifre dei simboli ($P = 0,001$), nel test di addizione seriale uditiva stimolata ($P = 0,01$), nel test di addizione seriale uditiva stimolata ($P = 0,05$) e nel test di salute mentale ($P = .03$). Non sono state trovate differenze significative per le altre scale cliniche. Nel gruppo in cui il farmaco è stato somministrato per via parenterale è stata evidenziata una correlazione positiva tra aderenza terapeutica e COPE ($r = 0,45$, $P = 0,002$) e tra aderenza terapeutica e salute mentale ($r = 0,34$, $P = 0,03$). Non è stata trovata alcuna correlazione significativa nel gruppo in cui il farmaco è stato somministrato oralmente.

Mantenere l'aderenza a lungo termine è una sfida importante per il successo di un trattamento farmacologico. Il presente studio ha analizzato la persistenza e l'aderenza alla terapia farmacologica con DMT in pazienti affetti da SM. I dati dalla letteratura indicano che la persistenza e l'aderenza ai farmaci usati per via orale sono superiori rispetto alla terapia con DMT iniettabili. Numerosi studi hanno, inoltre, dimostrato una correlazione tra il disturbo d'ansia e la scarsa aderenza alla terapia. I risultati del presente studio hanno dimostrato l'importanza dello sviluppo di efficaci strategie di coping per ridurre il disagio psicologico e migliorare l'aderenza terapeutica durante la somministrazione dei farmaci per via iniettiva. Al fine di comprendere le caratteristiche che si associano ad una ridotta aderenza, sarebbe opportuno estendere lo studio su un gruppo più ampio di pazienti considerando ulteriori variabili psicologiche, altri metodi di somministrazione ed eventuali ricadute della malattia.

In definitiva, tale studio suggerisce che la somministrazione parenterale si correla ad una maggiore aderenza alla terapia, ad una migliore strategia coping e ad un miglior stato psicologico.

Parole chiave: strategie di coping, sclerosi multipla, qualità della vita, aderenza terapeutica

Conflitto di interessi:

Non sembrano esserci conflitti di interessi rilevanti

Riferimento bibliografico:

Corallo et al., *Therapeutic adherence and coping strategies in patients with multiple sclerosis An observational study. Medicine (2019) 98:29*

Generalizzabilità dei CVOT sugli SGLT-2 inibitori in un contesto di "real world": implicazioni per la pratica clinica*A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

In ottemperanza alle linee guida della Food and Drug Administration (FDA) sulla valutazione di nuovi farmaci per il trattamento del diabete mellito di tipo II, sono stati condotti diversi Trials di "safety" cardiovascolare, i "Cardiovascular Safety Outcomes Trials", anche sugli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i). Il beneficio degli SGLT2i è legato al meccanismo d'azione di tali farmaci, che abbassano la glicemia riducendo il riassorbimento di glucosio dal tubulo renale prossimale nel rene, con conseguente escrezione del glucosio in eccesso nelle urine ed effetti positivi conseguenti sul peso corporeo e la pressione arteriosa. Finora sono stati conclusi 3 diversi CVOT: EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin), CANVAS (canagliflozin), DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin), mentre un quarto studio (VERTIS-CV, ertugliflozin) è ancora in corso. Tutti questi trial, pur essendo simili in termini di disegno di studio che nella definizione degli endpoint primari, differiscono in termini di criteri di inclusione, quali l'età dei soggetti arruolati, livelli di emoglobina glicata (HbA1c) al basale, storia di malattia cardiovascolare (CV) e presenza di fattori di rischio cardiovascolari. Tale aspetto è di fondamentale importanza in ottica di generalizzabilità e trasferibilità dei risultati alla popolazione reale. In Italia, dal 2006, l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha promosso un'iniziativa, chiamata Annali AMD, con l'obiettivo di monitorare e valutare periodicamente i profili assistenziali dei soggetti con diabete tipo 1 (DMT1) e diabete tipo 2 (DMT2) seguite presso i servizi di diabetologia italiani. In particolare, Annali AMD rappresenta un ampio network di servizi di diabetologia dotati di una cartella clinica informatizzata usata per la normale gestione dei pazienti in carico dispone di un software fornito da AMD che permette l'estrazione di un set standardizzato di informazioni cliniche (File Dati AMD). Il database ottenuto è utilizzato per il calcolo degli indicatori di qualità della cura sia a livello centralizzato sia a livello locale. In questo modo viene promossa un'attività di benchmarking basata sul confronto della propria performance con quella registrata a livello nazionale (approccio best performers).

Sulla base di tali premesse, la presente analisi è stata condotta con l'obiettivo di fornire uno strumento di interpretazione pratica delle diverse evidenze scientifiche valutando l'applicabilità dei diversi studi clinici SGLT2i CVOT in un ambito di popolazione di pazienti con DM2 in condizioni di normale pratica clinica sulla base dei dati disponibili nel registro Annali AMD, fonte ampiamente rappresentativa della realtà assistenziale diabetologica italiana. Inoltre, partendo dai criteri di eleggibilità dei diversi CVOTs trial, la presente analisi intende esaminare le percentuali di pazienti registrati nel database Annali AMD potenzialmente eleggibili per ciascuna sperimentazione.

In questo studio sono stati utilizzati i dati degli Annali 2018, riferiti ai pazienti attivi nell'anno 2016. Il database utilizza i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 222 servizi di diabetologia diffusi sul territorio italiano dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, sia la normale gestione dei pazienti in carico, ma anche l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD. Per gli obiettivi della presente analisi, tutti i pazienti con DM2 visti nel 2016 sono stati analizzati considerando i criteri di eleggibilità dei CVOTs sugli inibitori SGLT2, in particolare, canagliflozin (studio CANVAS), dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58), empagliflozin (EMPA-REG OUT-COME) ed ertugliflozin (VERTIS-CV). Gli obiettivi del presente studio sono stimare la percentuale di soggetti adulti con DM2 potenzialmente eleggibili per i diversi CVOT trial, confrontare le caratteristiche della popolazione eleggibile registrata nel database Annali con quelle della popolazione reclutata nei trial e valutare l'uso reale di questi farmaci tra i pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità degli studi. I dati raccolti hanno incluso le caratteristiche socio-demografiche (età, sesso), i parametri clinici (durata del diabete, BMI, HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico, albuminuria, filtrato glomerulare, presenza di retinopatia diabetica). Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-EPI. Inoltre, sono stati raccolti anche informazioni relativi ad eventuale terapia farmacologica a base di farmaci anti-iperlipemizzanti, anti-ipertensivi, ipolipemizzanti ed antiaggreganti; gli eventi cardiovascolari

sono stati classificati attraverso i codici ICD9-CM. Per i pazienti con più di una visita medica durante il periodo in studio, quella più recente è stata considerata per l'analisi. Durante il 2016, 455.662 pazienti con DM2 sono stati presi in carico dai centri partecipanti. In generale, i casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 342.205 soggetti, di cui circa la metà con valori di HbA1c compresi fra 7% e 10%, e il 23,8% con un evento cardiovascolare accertato. Complessivamente, nell'ambito della popolazione con DM2, 40.039 soggetti (11,7%) avrebbero soddisfatto i criteri di eleggibilità dello studio EMPAREG OUTCOME; di questi, 2.073 (5,2%) sono risultati in trattamento con SGLT2i. Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD e quella effettivamente reclutata nello studio EMPAREG OUTCOME emergono diverse differenze. In particolare, la popolazione "reale" risulta più anziana rispetto a quella del trial, con un BMI e HbA1c leggermente più bassi, una durata della patologia più lunga ed un migliore controllo metabolico. Inoltre, nella popolazione "reale" risulta sostanzialmente più bassa la probabilità di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori, mentre è più elevata quella di vasculopatia periferica. Infine, in termini di terapia farmacologica, la popolazione Annali AMD è risultata associata ad una maggiore probabilità di trattamento con inibitori DPP-IV, ACE-inibitori o sartani. Relativamente allo studio CANVAS, i casi valutabili, ovvero con la presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità, sono risultati pari a 149.064 soggetti di cui il 50,2% ha presentato valori di HbA1c compresi fra 7% e 10%, mentre circa uno su quattro ha presentato un evento cardiovascolare accertato. In totale, nell'ambito della popolazione "reale", 43.883 (29,4%) pazienti avrebbero soddisfatto i criteri di eleggibilità dello studio CANVAS di cui 2.917 (6,6%) risultano trattati con SGLT2i. Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio CANVAS diverse differenze: la popolazione "reale" risulta più anziana di oltre 7 anni e con maggiore durata del diabete rispetto a quella del trial, con un BMI e HbA1c più bassi. Come per lo studio EMPAREG OUTCOME, anche in questo caso, la popolazione "reale", rispetto a quella effettivamente arruolata nello studio CANVAS, ha mostrato una prevalenza di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori sostanzialmente più bassa, mentre è risultata più elevata la probabilità di diagnosi di albuminuria e retinopatia diabetica. Infine, la popolazione Annali AMD, è risultata prevalentemente trattata con inibitori DPP-IV, mentre quella arruolata nello studio con beta-bloccati, ACE-inibitori o sartani. Relativamente allo studio DECLARE-TIMI 58, i casi valutabili sono risultati pari a 257.694 soggetti di cui il 74,8% con valori di HbA1c $\geq 6.5\%$ e il 25,1% con un evento cardiovascolare accertato. Complessivamente, all'interno della popolazione Annali AMD, 144.166 soggetti (55,9%) avrebbero soddisfatto i criteri di eleggibilità dello studio DECLARE-TIMI 58, di cui 6.373 (4,4%) sono risultati trattati con SGLT2i. Dal confronto fra la popolazione "reale" potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio DECLARE-TIMI 58 sono emerse le seguenti differenze: la popolazione Annali AMD è risultata più anziana di 8 anni rispetto a quella del trial, con una più elevata presenza di donne, con un BMI marcatamente più basso e con migliore controllo metabolico, nonostante la maggiore durata del diabete. Nella popolazione Annali AMD risulta sostanzialmente più bassa la probabilità di eventi cardiovascolari maggiori, mentre, probabilmente a causa dell'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con filtrato glomerulare ridotto, con albuminuria, retinopatia diabetica e diagnosi di malattia arteriosa periferica. In termini di trattamento farmacologico, dal confronto è emerso che la popolazione "reale" è risultata prevalentemente trattata con inibitori DPP-IV o insulina. Infine, relativamente allo studio VERTIS-CV, i casi valutabili sono risultati pari a 342.205 soggetti, di cui la metà con valori di HbA1c compresi fra 7% e 10,5%, mentre circa il 24% con un evento cardiovascolare accertato. All'interno della popolazione Annali AMD, 46.631 (12,8%) avrebbero soddisfatto i criteri di eleggibilità dello studio VERTIS-CV, di cui il 4,9% in trattamento con SGLT2i. Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente arruolata nello studio VERTIS-CV sono emerse le seguenti: come per gli studi precedenti, anche in questo caso, la popolazione "reale" risulta più anziana di oltre 8 anni, con maggiore durata del diabete rispetto a quella del trial, con un BMI più basso e con migliore controllo metabolico. Inoltre, dal confronto è emerso che la popolazione "reale" ha una maggiore probabilità di avere albuminuria, ridotta filtrazione glomerulare, retinopatia diabetica e diagnosi di malattia arteriosa periferica.

La presente analisi ha dimostrato che la percentuale di pazienti potenzialmente eleggibili per il

trattamento con farmaci per i quali è stata dimostrata un'efficacia nella riduzione del rischio cardiovascolare varia a seconda dei diversi criteri di eleggibilità applicati nei vari CVOTs trial condotti. Tale differenza andrebbe presa in considerazione nell'ottica della generalizzabilità del dato nell'ambito della popolazione "reale". Inoltre, il confronto delle caratteristiche dei soggetti "reali" potenzialmente eleggibili e quelle dei pazienti effettivamente arruolati nei diversi CVOT mostra età medie significativamente più elevate nel "real world", associate a maggiore durata del diabete, BMI meno elevato e miglior controllo metabolico. Questi dati potrebbero in parte giustificare l'uso ancora molto limitato degli SGLT-2i nella pratica clinica.

Riferimento bibliografico: Nicolucci A, Candido R, Cucinotta D, Graziano G, Rocca A, Rossi MC, Tuccinardi F, Manicardi V. Generalizability of Cardiovascular Safety Trials on SGLT2 Inhibitors to the Real World: Implications for Clinical Practice. *Adv Ther.* 2019 Aug 13. doi: 10.1007/s12325-019-01043-z.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di aver avuto rapporti di varia natura con alcune aziende farmaceutiche.

Parole chiave: Cardiovascular safety trials, EMPAREG-OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VERTIS-CV, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin generalizzabilità, Annali AMD.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Esiti clinici a due anni dalla creazione del "Registro prospettico italiano sul dispositivo ABSORB per il trattamento della coronaropatia diffusa/multivasale" (IT-DISAPPEARS)

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Negli ultimi anni, sono stati segnalati tassi eccessivamente elevati di fallimento del trattamento della lesione target (TLF) e trombosi da stent in caso di impianto di stent vascolari biorassorbibili (BVS), poi confermati a 3 anni di follow-up in studi randomizzati, in registri prospettici e meta-analisi, che hanno portato al calo dell'uso di BVS. Un gruppo di ricercatori clinici italiani ha progettato il "Registro prospettico italiano sul dispositivo ABSORB per il trattamento della coronaropatia diffusa/multivasale" (IT-DISAPPEARS) al fine di studiare gli esiti lungo termine in seguito ad impianto del dispositivo BVS Absorb a rilascio di everolimus (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) in pazienti con coronaropatia diffusa (CAD), in cui i potenziali vantaggi del BVS sono teoricamente massimizzati. È importante sottolineare che in questo registro è stato imposto l'uso di un'attenta tecnica di impianto, che consiste nella pre-dilatazione della lesione e nella post-dilatazione ad alta pressione. Nel 2017, il registro è stato il primo a riportare buoni risultati clinici ad 1 anno dall'impianto di BVS in pazienti con CAD diffuso. Più recentemente, lo studio ABSORB IV, il primo studio randomizzato a raccomandare un'attenta tecnica di impianto del dispositivo, ha riportato esiti ad 1 anno con BVS non inferiori rispetto a quelli ottenuti con gli stent a rilascio di farmaco (DES).

Scopo del presente studio è stato valutare se, dopo 2 anni di follow-up, l'applicazione di un'accurata tecnica di impianto dello stent possa prevenire gli alti tassi di trombosi e TLF osservati al follow-up a medio termine in studi precedenti.

Questo registro prospettico è stato promosso dalla Società Italiana di Cardiologia Interventistica ed ha raccolto i dati di 38 centri italiani. Tra novembre 2014 e gennaio 2016, sono stati registrati in maniera consecutiva pazienti con coronaropatia diffusa ad un vaso coronarico (lunghezza della lesione=24 mm) e/o multivasale, sottoposti a intervento coronarico percutaneo con BVS e successivo follow-up annuale per 5 anni. Sono state trattate con stent solo le lesioni de novo delle arterie coronarie native (escluso il tronco principale sinistro) con un diametro di riferimento tra 2,5 e 3,75 mm. È stata, inoltre, raccomandata un'attenta tecnica di impianto prestabilita, basata su: (1) definizione del diametro del vaso di

riferimento (RVD) con angiografia coronarica quantitativa e impianto di stent di dimensioni adeguate in vasi con RVD $\geq 2,5$ mm e $\leq 3,8$ mm; (2) predilatazione con palloncino con diametro $\leq 0,5$ mm rispetto a quello del RVD; (3) postdilatazione ad alta pressione con un palloncino avente un rapporto diametro palloncino/stent $\approx 1/1$, fino a valori non oltre a 0,5 mm il diametro nominale del dispositivo. La stessa tecnica per essere ottimale è stata applicata a tutte le lesioni trattate con BVS in pazienti con malattia multivasale. L'uso di stent metallici è stato fortemente sconsigliato nelle arterie coronarie native trattate con BVS, ma consentito in altri distretti. Sono stati inclusi pazienti con sindromi coronariche acute, incluso infarto del miocardio con innalzamento del segmento ST (MI). A tutti i pazienti è stata prescritta aspirina (≥ 100 mg al giorno), mentre la doppia terapia antiplastrinica (DAPT) è stata raccomandata per 1 anno in tutti i pazienti, e prolungata a discrezione dell'operatore.

Come endpoint primario è stato scelto un endpoint composito orientato al dispositivo (DOCE) di morte cardiaca, infarto miocardico associato ai vasi bersaglio (MI) e rivascolarizzazione della lesione bersaglio (TLR) a seguito di ischemia. Gli endpoint secondari hanno incluso l'endpoint composito orientato al paziente (POCE) (mortalità per tutte le cause, IM e tutte le rivascolarizzazioni, e trombosi da stent).

Dopo 2 anni di follow-up sono stati raccolti tutti i dati di 926 pazienti (92,4%) con la perdita di 76 pazienti per diverse cause. Il 23,1% dei pazienti era ancora in trattamento con DAPT. Il 59,8% dei soggetti era affetto da sindrome coronarica acuta. La lunghezza totale della BVS impiantata è risultata essere pari a 47 ± 22 mm. La postdilatazione di tutti gli stent per paziente è stata eseguita nel 96,8% dei casi, mentre l'impianto con tecnica ottimale, come riportato dalle linee guida dello studio, è stato applicato nel 71,4% dei soggetti. Attraverso un follow-up di 2 anni, la comparsa di DOCE si è verificata nel 9,5% dei pazienti (come ad esempio decesso cardiaco 0,6%, MI correlato ai vasi target 5,3% e TLR 6,6%). Il tasso di eventi POCE e di trombosi da stent è stato, rispettivamente, pari al 16,6% e all'1,1%. Il genere femminile (HR=1,73; IC95%=1,03-2,91; $p=0,040$), la lunghezza totale delle lesioni coronariche (HR=1,12; IC95%=1,02-1,22; $p=0,013$), il trattamento delle lesioni di biforcazione (HR=1,67; IC95%=1,08-2,59; $p=0,022$) e l'uso di stent di 2,5 mm (HR=1,69; IC95%=1,09-2,62; $p=0,020$) sono risultati predittori indipendenti di eventi DOCE al follow-up a 2 anni. Coronaropatia multivasale (HR=1,76; IC95%=1,20-2,59; $p=0,004$), trattamento di una lesione della biforcazione (HR=1,64; IC95%=1,17-2,30; $p=0,004$), impianto di almeno un BVS di diametro 2,5 mm (HR=1,47; IC 95%=1,06-2,04; $p=0,020$) e rivascolarizzazione funzionalmente completa (HR=0,62; IC95% 0,43-0,90; $p=0,012$) sono risultati predittori indipendenti di POCE. Nessuno dei componenti della tecnica di impianto è stato evidenziato associato a DOCE o POCE.

In conclusione, i risultati a 2 anni di IT-DISAPPEARS mostrano che la BVS può produrre esiti clinici accettabili, quali minor eventi di DOCE e di trombosi da stent, in pazienti con lesioni coronariche complesse quando la tecnica di impianto è appropriata.

Parole chiave: registro; coronaropatia; stent vascolari biorassorbibili

Conflitto d'interesse: Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da Abbott Vascular.

Riferimento bibliografico:

De Carlo M, et al. Two-year clinical outcomes of the "Italian diffuse/multivessel disease absorb prospective registry" (IT-DISAPPEARS). *Int J Cardiol.* 2019;290:21-26.

Differenze nell'uso di catetere Midline e relativo outcome: risultati di uno studio pilota multicentrico

A cura della Dott.ssa Debora Collotta

I PICC (Peripherally Inserted Central Catheters) e i Midline sono dispositivi per accesso venoso a breve e medio-lungo termine, destinati ad un utilizzo sia continuo che discontinuo. I PICC sono cateteri centrali, la cui punta viene posizionata in prossimità della giunzione tra vena cava

superiore ed atrio destro. I dispositivi Midline, introdotti per la prima volta negli anni '50, sono cateteri venosi periferici (CVP), la cui punta staziona a livello della vena ascellare o della vena succlavia o comunque in posizione non centrale, così da non indurre infezioni ematiche correlate all'uso di cateteri centrali (CLABSI). I cateteri Midline sono più lunghi dei tradizionali cateteri endovenosi periferici e possono raggiungere le vene più profonde del braccio. Inoltre, possono rimanere in sede per periodi prolungati (anche per settimane), con bassissimo rischio di complicanze infettive o meccaniche, laddove la durata media di una agocannula venosa tradizionale è di 2-3 giorni. Negli ultimi anni, con l'aumento di segnalazioni di utilizzo eccessivo ed improprio dei PICC, nonché di rischio di complicazioni evitabili, è cresciuto l'impiego di cateteri vascolari Midline nella pratica clinica, che però presentano differenze sostanziali in termini di composizione (poliuretano vs silicone), configurazione (singolo vs doppio lume), calibro e tecnica di inserimento, con conseguenti differenze sostanziali in termini di sicurezza e risultati. Ad esempio, in uno studio retrospettivo sull'uso di 1538 Midline in un singolo centro, i tempi di permanenza sono variati da 12 a 27 giorni (mediana 26) e l'occlusione è risultata una complicanza comune (1,44 eventi per 1000 giorni di Midline). In un altro studio che confrontava gli esiti tra PICC e Midline, è stato osservato che i pazienti con Midline hanno presentato più complicanze rispetto a quelli con PICC (19,5% vs 5,8%, $p < 0,001$), senza differenze nei tassi di complicanze gravi.

Scopo del presente studio pilota è stato quello di valutare l'uso dei cateteri Midline e relativo outcome in 12 ospedali dello stato del Michigan (Stati Uniti).

Questo studio multicentrico e prospettico di coorte è stato condotto utilizzando i dati di un rapporto di valutazione della qualità di cura in 48 ospedali, programmato da Blue Cross Blue Shield del Michigan e Blue Care Network. Pazienti adulti, ricoverati in un reparto di Medicina Generale o in un'Unità di Terapia Intensiva in uno degli ospedali partecipanti, che hanno ricevuto un dispositivo Midline, come parte delle loro cure cliniche, sono stati considerati eleggibili per essere inclusi nello studio. Come criteri di esclusione sono stati considerati: età inferiore ai 18 anni, stato di gravidanza, ricovero in un servizio non medico (ad es. Chirurgia generale), o ricovero in stato di osservazione. Questo studio pilota sull'uso di cateteri Midline è stato condotto fra luglio 2017 e marzo 2018 in 12 ospedali, localizzati in regioni geografiche diverse del Michigan, con diverso numero di letti e volume variabile di impiego di dispositivi Midline. Tramite un protocollo definito per estrarre i dati clinici direttamente dalle cartelle cliniche dei pazienti con cateteri Midline, sono stati raccolti ogni 2 settimane 6 casi di Midline che soddisfacevano i criteri di ammissibilità. Sono stati esclusi dall'analisi i cateteri endovenosi periferici corti e PICC. Al momento della rimozione del dispositivo e/o dopo 30 giorni sono stati valutati i modelli impiegati, le caratteristiche del dispositivo e gli esiti, quali i tassi di complicanze maggiori (trombosi venosa profonda degli arti superiori, CLABSI ed eventi di occlusione del catetere) e minori. In presenza di più indicazioni per l'uso del catetere, l'indicazione primaria è stata selezionata in base a una struttura gerarchica predefinita (accesso endovenoso difficile 1, antibiotici 2, fluidi endovenosi 3, sconosciuto 4).

Questo studio pilota ha raccolto tutti i dati disponibili di 1161 dispositivi Midline inseriti nei pazienti ricoverati nei 12 ospedali. Il campione di cateteri Midline rappresentava il 5-72% di tutti i dispositivi posizionati in questi ospedali durante il periodo di studio. La maggior parte dei cateteri sono stati collocati in reparti di Medicina Generale ($n=822$; 70,8%); tuttavia, il 24,2% ($n=281$) è stato posizionato in Unità di Terapia Intensiva mentre il 5,0% ($n=58$) in altre unità operative (ad es. pronto soccorso). La maggior parte dei cateteri Midline sono stati inseriti da personale infermieristico al letto del paziente ($n=1036$; 89,2%). L'indicazione documentata per il 61,4% dei dispositivi ($n=713$) è stata un accesso endovenoso difficile. La somministrazione di antibiotici per via endovenosa è risultata essere circa un terzo di tutte le indicazioni di posizionamento ($n=318$; 27,4%), e fra questi nel 46,2% dei casi è avvenuta dopo consultazione col clinico esperto di Malattie Infettive (pari al 12,7% di tutti i dispositivi Midline inseriti). Il tempo medio di ospedalizzazione è stato di 6 giorni, con la rimozione del catetere nel 49% dei casi entro 5 giorni dall'inserimento per completamento della terapia o dimissione del paziente. Solo nel 13,5% dei casi è rimasto posizionato oltre i 30 giorni. Le complicazioni si sono verificate nel 10,3% dei casi, con una presenza di complicazioni minori pari al 71% di tutti gli eventi avversi. In ordine di frequenza, le complicanze minori sono state spostamento

accidentale (3,8%, n=44), perdita dal sito di uscita (2,2%, n=26), infiltrazione del catetere (0,6%; n=7), e tromboflebite superficiale (0,3%; n=4). Sebbene le principali complicanze hanno rappresentato un terzo di tutti gli eventi avversi, quelle più gravi sono risultate essere occlusione del catetere (2,2%, n=26), trombosi venosa profonda degli arti superiori e infezione a livello degli arti superiori (rispettivamente, 1,4% e 0,3%). Il tasso di rimozione è stato paragonabile fra complicanze maggiori e minori (53,8% vs 52,5%, p=0,90). Rispetto al numero di lumi, i cateteri a lume singolo hanno presentato percentuali inferiori di complicanze rispetto ai dispositivi multilume (lume singolo=9,0%, multilume=12,8%; p=0,23). In tutti gli ospedali, il volume assoluto dei cateteri Midline posizionati è risultato aggirarsi da 100 a 1837 dispositivi, con tassi di utilizzo dello 0,97%–12,92% (p<0,001). Collettivamente, questi dati suggeriscono l'uso dei cateteri Midline come un'alternativa sicura ai PICC. Inoltre, l'uso delle linee guida MAGIC (The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters) è un utile strumento decisionale per la scelta più appropriata tra catetere Midline e PICC, al fine di garantire il risultato migliore e la sicurezza del paziente.

In conclusione, in questo studio sono state osservate sostanziali variazioni nel tasso di utilizzo ed esito in seguito all'impianto di cateteri Midline, ma dato il minore rischio di maggiori complicazioni il loro uso è destinato a crescere. Sono pertanto necessari studi incentrati sulla definizione di diversi parametri, quali indicazioni d'uso, tecniche d'inserzione e strategie di sicurezza al fine di prevenirne lo spostamento, assicurare la potenziale efficacia di questi dispositivi e garantire la sicurezza del paziente.

Parole chiave: cateteri venosi periferici; PICC; infezioni

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Vineet Chopra et al. Variation in use and outcomes related to midline catheters: results from a multicentre pilot study. *BMJ Qual Saf* 2019;28:714–720

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)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



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.