



Newsletter numero 301 del 01.07.2021

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

- Tofacitinib in pazienti ospedalizzati con polmonite da COVID-19
- Trial clinico randomizzato e controllato sull'utilizzo del Rituximab versus Micofenolato Mofetile nel pemfigo volgare
- Trattamento della sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini
- Uso di farmaci psicotropi e antiepilettici tra i pazienti con glioma di basso grado prima e dopo l'intervento chirurgico: uno studio di coorte caso-controllo su base nazionale

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Confronto fra monitoraggio continuo del glucosio in tempo reale e quello a scansione intermittente in soggetti adulti con diabete di tipo 1 (ALERTT1): uno studio controllato randomizzato, prospettico, multicentrico, di 6 mesi

Tofacitinib in pazienti ospedalizzati con polmonite da COVID-19*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Nonostante il rapido sviluppo di vaccini per la malattia di natura virale causata da SARS-CoV-2 (grave sindrome respiratoria acuta da coronavirus 2) una parte ampia della popolazione mondiale rimane a rischio Covid-19. Pertanto, sono necessarie terapie efficaci, sicure e di facile somministrazione per i pazienti ospedalizzati con Covid-19.

Le manifestazioni gravi dell'infezione da SARS-CoV-2 sono associate ad una risposta immunitaria esagerata guidata dall'interleuchina-6, dal fattore di necrosi tumorale alfa e da altre citochine in uno schema chiamato tempesta citochinica. Tofacitinib, somministrato per via orale, è un inibitore selettivo di Janus chinasi (JAK) 1 e 3, con selettività funzionale per JAK2, che blocca le vie di trasduzione intracellulare dopo che una citochina si lega al suo recettore. Di conseguenza, non viene attivata alcuna risposta cellulare e la produzione di citochine viene indirettamente soppressa. Tofacitinib modula anche l'azione degli interferoni e dell'interleuchina-6, diminuendo il rilascio di citochine da parte delle cellule T helper di tipo 1 e 17, che sono implicate nella patogenesi della sindrome da distress respiratorio acuto. Pertanto, l'azione di tofacitinib su molteplici percorsi critici della cascata infiammatoria può migliorare il danno polmonare progressivo guidato dall'infiammazione nei pazienti ospedalizzati con Covid-19.

Alla luce di ciò, è stato condotto uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di tofacitinib in pazienti ospedalizzati con polmonite da Covid-19 che non ricevevano ventilazione non invasiva o invasiva.

Questo studio denominato STOP-COVID (Study of Tofacitinib in hOspitalized Patients with Covid-19 pneumonia) ha confrontato tofacitinib con placebo nei pazienti con polmonite da Covid-19 presso l'Hospital Israelita Albert Einstein in San Paolo (Brasile).

I criteri di inclusione prevedevano pazienti di età superiore a 18 anni con infezione da SARS-CoV-2 confermata da esame laboratoristico (RT-PCR) prima della randomizzazione, che presentavano polmonite da Covid-19 evidenziata da referto radiografico al torace e che erano stati ospedalizzati da meno di 72 ore. I criteri di esclusione riguardavano la ventilazione meccanica invasiva e non invasiva oppure ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) al giorno della randomizzazione, storia di trombosi o trombosi recente, immunosoppressione nota e qualsiasi forma di tumore in corso per la quale il paziente stava ricevendo un trattamento attivo.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 tofacitinib con dosaggio di 10 mg o placebo due volte al giorno per 14 giorni o fino alla dimissione ospedaliera. Se un partecipante andava incontro ad intubazione prima della fine dei 14 giorni di trattamento (o prima della dimissione), continuava a ricevere tofacitinib o placebo se era considerato, da parte dei medici, clinicamente appropriato. Un regime con dose ridotta di 5 mg di tofacitinib (o placebo) due volte al giorno veniva somministrato in pazienti con una percentuale di filtrazione glomerulare stimata inferiore a 50 mL al minuto per 1,73 m² di superficie corporea, in quelli con disfunzione epatica, in quelli che assumevano contemporaneamente un forte inibitore del CYP3A4 o l'associazione di un inibitore moderato del CYP3A4 e un forte inibitore del CYP2C19.

Tutti i pazienti sono stati trattati secondo gli standard terapeutici locali in casi di Covid-19, tra cui glucocorticoidi, antibiotici, anticoagulanti e antivirali. Era vietato l'uso concomitante di altri inibitori di JAK, agenti biologici, potenti immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina-1, inibitori dell'interleuchina-6 o potenti induttori del CYP450. I pazienti sono stati valutati giornalmente (fino al giorno 28) durante il ricovero. Le visite di follow-up erano condotte il giorno 14 e il giorno 28 per i partecipanti che erano dimessi prima del giorno 14 o 28.

L'esito primario era la morte o l'insufficienza respiratoria durante i 28 giorni di follow-up. È stato preso in considerazione il decesso o l'insufficienza respiratoria del paziente se erano soddisfatti i criteri per la categoria 6 (stato di ricovero ospedaliero con ventilazione non invasiva o ventilazione con ossigeno ad alto flusso), 7 (stato di ricovero ospedaliero con ventilazione meccanica invasiva o ECMO) o 8 (morte) in base alla scala ordinale di gravità della malattia ad otto livelli dell'Istituto Nazionale di Allergie e Malattie Infettive (NIAID) (scala da 1

a 8, in cui i punteggi più alti che indicano una condizione peggiore). I pazienti che sono stati arruolati nel trial mentre stavano ricevendo ossigeno ad alto flusso (categoria 6) soddisfacevano i criteri per l'outcome primario se presentavano un peggioramento clinico alla categoria 7 o 8. Gli esiti secondari di efficacia erano l'incidenza cumulativa di morte fino al giorno 28, i punteggi sulla scala ordinale NIAID per la gravità della malattia al giorno 14 e al giorno 28, la sopravvivenza e il non utilizzo di ventilazione meccanica o ECMO al giorno 14 e al giorno 28, la sopravvivenza e il non ricovero al giorno 14 e al giorno 28, cura (definita come risoluzione della febbre e tosse e nessun uso di ventilazione o supporto di ossigeno), durata della degenza in ospedale, e durata della permanenza nell'unità di terapia intensiva (UTI). L'insorgenza e la gravità degli eventi avversi sono stati valutati e codificati secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities.

È stato stimato che un campione di 260 pazienti, con randomizzazione eseguita in rapporto 1:1, erano necessari per fornire una potenza allo studio dell'80% al fine di rilevare una differenza tra i gruppi di 15 punti percentuali nell'incidenza dell'esito primario, assumendo che il 15% dei partecipanti al gruppo tofacitinib e il 30% di quelli del gruppo placebo avrebbe avuto un evento (morte o insufficienza respiratoria fino al giorno 28).

Dal 16 settembre al 13 dicembre 2020, sono stati arruolati 289 pazienti in 15 sedi in Brasile; 144 pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere tofacitinib e 145 a ricevere placebo. Di questi pazienti, 142 in ogni gruppo hanno ricevuto tofacitinib o placebo come assegnato. Tutti i pazienti di entrambi i gruppi hanno completato il follow-up di 28 giorni o sono deceduti. Nessun paziente è stato perso al follow-up o ha revocato il consenso. L'età media dei pazienti era di 56 anni e le donne rappresentavano il 34,9% dei partecipanti. Il tempo mediano dall'esordio dei sintomi alla randomizzazione è stato di 10 giorni e il tempo mediano dalla diagnosi di Covid-19 alla randomizzazione è stato di 5 giorni. L'indice di massa corporea mediano era 29,7. Il 50,2% dei pazienti soffriva di ipertensione e il 23,5% di diabete mellito. Al basale, il 75,4% dei pazienti stava ricevendo ossigeno supplementare, il 78,5% era in trattamento con glucocorticoidi, il 77,9% riceveva anticoagulanti a scopo profilattico e il 20,8% riceveva anticoagulanti a scopo terapeutico.

Complessivamente, il 14,1% dei pazienti nel gruppo tofacitinib e il 10,6% di quelli nel gruppo placebo ha interrotto definitivamente il regime assegnato prima della fine dello studio. Il numero medio di giorni di utilizzo di tofacitinib o placebo è stato 5 giorni nel gruppo tofacitinib e 6 giorni nel gruppo placebo. Inoltre, l'89,3% dei pazienti (88,9% nel gruppo tofacitinib e l'89,7% nel gruppo placebo) ha ricevuto glucocorticoidi durante il ricovero. La terapia antivirale è stata ricevuta da 20 pazienti per ciascun gruppo; in tutti i casi, l'antivirale utilizzato era oseltamivir.

Per quanto riguarda l'outcome primario, vi sono stati casi di decesso o insufficienza respiratoria entro il 28° giorno nel 18,1% dei pazienti nel gruppo tofacitinib e nel 29,0% di quelli nel gruppo placebo (RR: 0,63; 95% intervallo di confidenza [CI], da 0,41 a 0,97; P=0,04). È stata eseguita, inoltre, un'analisi di sensibilità per l'esito primario, aggiustata anche per l'uso di glucocorticoidi, che ha mostrato risultati simili a quelli dell'analisi principale.

Il decesso per qualsiasi causa fino al giorno 28 si è verificato nel 2,8% dei pazienti nel gruppo tofacitinib e nel 5,5% di quelli nel gruppo placebo (RR: 0,49; 95% CI, 0,15-1,63). Rispetto al placebo, la probabilità di ricevere un punteggio peggiore, secondo la scala ordinale NIAID, con tofacitinib era 0,60 (95% CI, 0,36-1,00) al giorno 14 e 0,54 (95% CI, 0,27-1,06) al giorno 28. In base all'analisi di sensibilità per gli esiti secondari, la durata media della degenza ospedaliera e della degenza in terapia intensiva era simile nei due gruppi.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi si sono verificati nel 26,1% dei pazienti nel gruppo tofacitinib e nel 22,5% di quelli nel gruppo placebo. Eventi avversi gravi si sono verificati in 20 pazienti (14,1%) nel gruppo tofacitinib e in 17 (12,0%) nel gruppo placebo. Tra gli eventi avversi di particolare interesse, trombosi venosa profonda, infarto miocardico acuto, tachicardia ventricolare e miocardite si sono verificati in 1 paziente ciascuno nell'ambito del gruppo tofacitinib; ictus emorragico e shock cardiogeno in 1 paziente ciascuno nell'ambito del gruppo placebo. L'incidenza di infezioni gravi è stata del 3,5% nel gruppo tofacitinib e del 4,2% nel gruppo placebo. Eventi avversi diversi dalla morte che hanno portato all'interruzione del trattamento in studio si sono verificati nell'11,3% dei pazienti nel gruppo tofacitinib e nel 3,5% di quelli nel gruppo placebo; i più comuni di tali eventi sono stati un aumento dei livelli di aminotransferasi (nel 4,2% dei pazienti nel gruppo tofacitinib e nello 0,7% di quelli nel gruppo placebo) e linfocitopenia (rispettivamente nel 2,8% e 1,4%).

Nello studio STOP-COVID randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha coinvolto pazienti ospedalizzati con polmonite da Covid-19, tofacitinib è risultato superiore al placebo nel ridurre l'incidenza di morte o insufficienza respiratoria fino al 28° giorno.

I risultati ottenuti sono stati coerenti indipendentemente dal sesso, età, durata dei sintomi e uso di glucocorticoidi al basale; sono stati anche in linea tra i diversi livelli di utilizzo di ossigeno supplementare al basale. Sebbene la potenza dello studio STOP-COVID non fosse tale da poter rilevare una differenza nella mortalità o nell'incidenza di altri esiti secondari tra i due gruppi, i risultati ottenuti hanno favorito tofacitinib. Inoltre, tofacitinib non è stato associato ad un rischio più elevato di infezioni secondarie o eventi tromboembolici.

In tale studio, la maggior parte (89,3%) dei pazienti è stata trattata con glucocorticoidi durante il ricovero. I glucocorticoidi sono raccomandati dalle attuali linee guida come parte della cura standard per i pazienti con Covid-19 ospedalizzati che ricevono ossigenoterapia. I risultati dello studio STOP-COVID mostrano che tofacitinib, quando aggiunto alla cura standard compresi i glucocorticoidi, porta ad un minor rischio di eventi clinici tra i pazienti ospedalizzati con polmonite da Covid-19 rispetto al placebo. I risultati dello studio STOP-COVID forniscono evidenza che l'inibizione di JAK può rappresentare un'ulteriore opzione terapeutica per il trattamento della polmonite da Covid-19 in pazienti che non stanno ancora ricevendo ventilazione meccanica invasiva. Questi agenti vengono, inoltre, somministrati per via orale e hanno poche interazioni farmacologiche. Gli studi in corso con tofacitinib e baricitinib possono fornire ulteriori approfondimenti sugli effetti degli inibitori di JAK nei pazienti con Covid-19. Sono in corso anche studi con diversi altri immunomodulatori specifici in pazienti con polmonite da Covid-19 e i risultati sono contrastanti. In STOP-COVID, l'uso di questi agenti era proibito. Resta da determinare se l'uso degli inibitori di JAK sia superiore o additivo ad altre terapie immunomodulanti specifiche nei pazienti ospedalizzati con Covid-19.

Parole chiave: tofacitinib, polmonite da Covid-19, pazienti ospedalizzati, decesso, insufficienza respiratoria, studi clinico randomizzato e controllato

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato dall'azienda farmaceutica Pfizer.

Riferimento bibliografico:

Guimarães PO, et al; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Jun 16. Epub ahead of print.

Trial clinico randomizzato e controllato sull'utilizzo del Rituximab versus Micofenolato Mofetile nel pemfigo volgare

A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

Il pemfigo volgare è una malattia cutanea autoimmune, causata da autoanticorpi specifici della caderina desmogleina (Dsg) che si legano ai desmosomi epidermici, provocando vesciche ed erosioni delle mucose, della pelle o di entrambe. Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico umanizzato anti-CD20, usato per trattare il pemfigo volgare da moderato a grave sia negli Stati Uniti che in Europa, ed è raccomandato come terapia di prima linea nei pazienti con pemfigo, sebbene il confronto con micofenolato mofetile (agente immunosoppressore risparmiatore di glucocorticoidi) nel trattamento di questa patologia non è stato ampiamente indagato.

Per aumentare il grado di conoscenza ed eventualmente offrire un'opzione terapeutica ulteriore ai pazienti affetti da questa patologia, il presente studio clinico randomizzato e controllato aveva l'obiettivo di confrontare l'uso di rituximab (raccomandato in prima linea per la cura del pemfigo volgare) con quello di micofenolato mofetile nel pemfigo volgare da moderato a grave.

Lo studio internazionale di fase 3 multicentrico è stato condotto in doppio cieco. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 a ricevere rituximab per via endovenosa o

micofenolato mofetile orale per 52 settimane; entrambi i gruppi hanno ricevuto prednisone orale (o equivalente), che doveva essere ridotto e interrotto entro la settimana 24 dall'inizio del trattamento. La randomizzazione è stata stratificata in base alla durata della malattia (≤ 1 anno o > 1 anno) e alla regione geografica (Nord America o resto del mondo).

I criteri chiave di ammissibilità comprendevano un'età compresa tra 18 e 75 anni, una diagnosi di pemfigo volgare confermata dallo sperimentatore entro i 24 mesi precedenti, malattia attiva da moderata a grave secondo un punteggio di attività In base alla scala di valutazione PDAI (Pemphigus Disease Area Index) di 15 punti o superiore, assunzione di glucocorticoidi (da 60 a 120 mg/die - da 1,0 a 1,5 mg per chilogrammo di peso corporeo al giorno) e aspettativa di un beneficio dall'aggiunta di una terapia immunosoppressiva, secondo il giudizio dello sperimentatore (es. sulla base della refrattarietà della malattia ai glucocorticoidi e della sua gravità).

I pazienti nel gruppo rituximab hanno ricevuto 1000 mg di rituximab per via endovenosa nei giorni 1, 15, 168 e 182 più placebo orale due volte al giorno. I pazienti nel gruppo micofenolato mofetile hanno ricevuto il farmaco per via orale due volte al giorno, a partire da 1 g al giorno in dosi frazionate e aggiustato a 2 g al giorno in dosi frazionate entro la settimana 2, più infusioni di placebo nei giorni 1, 15, 168 e 182. Metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 100 mg è stato somministrato prima di ogni infusione di rituximab per ridurre le reazioni correlate all'infusione. La soluzione salina è stata somministrata per via endovenosa prima dell'infusione di placebo ai pazienti del gruppo micofenolato mofetile. Tutti i pazienti hanno ricevuto un pre-trattamento farmacologico con 1 g di paracetamolo orale e un antistaminico da 30 a 60 minuti prima dell'infusione. Tutti i pazienti hanno ricevuto anche un glucocorticoide orale, iniziando con una dose di 60 o 80 mg al giorno (da 1,0 a 1,5 mg per chilogrammo/die) il giorno 1, con l'obiettivo di interrompere il farmaco entro la settimana 24.

Dalle settimane 12 alla 52, i pazienti che hanno avuto un fallimento terapeutico, potevano ricevere una terapia di salvataggio con un altro farmaco immunosoppressivo, immunoglobuline endovenose, plasmaferesi o un altro trattamento o procedura durante il suddetto periodo, secondo il giudizio dello sperimentatore. Il fallimento del trattamento è stato definito come il verificarsi di uno qualsiasi dei seguenti eventi: un aumento in due fasi della dose di glucocorticoidi a 20 mg o più al giorno per più di 2 settimane dopo il raggiungimento del controllo della malattia, mancato di controllo della malattia dopo assunzione di 240 mg al giorno di un glucocorticoide per 1 settimana, aumento del dosaggio di micofenolato mofetile o placebo orale a più di 2 g al giorno e somministrazione di qualsiasi terapia di salvataggio secondo il miglior giudizio medico dello sperimentatore.

L'endpoint primario era la remissione completa sostenuta alla settimana 52. La remissione completa sostenuta è stata definita come la guarigione delle lesioni, senza nuove lesioni attive (punteggio di attività PDAI pari a 0), nessun uso di un glucocorticoide orale e il mantenimento di questa risposta per almeno 16 settimane consecutive durante il periodo di trattamento di 52 settimane. Gli endpoint di sicurezza erano la frequenza, la natura e la gravità degli eventi avversi.

I limiti di questo studio includevano il piccolo numero di pazienti arruolati con pemfigo grave o recalcitrante e la breve durata del follow-up dopo l'interruzione dei glucocorticoidi. I pazienti che hanno avuto una risposta ritardata a uno dei due farmaci sperimentali potrebbero essere stati persi, perché il disegno dello studio prevedeva la sospensione del glucocorticoide entro la 24ª settimana e il raggiungimento della remissione completa che si manteneva per almeno 16 settimane alla settimana 52.

I risultati dello studio hanno mostrato che da maggio 2015 a novembre 2017 un totale di 135 pazienti con pemfigo volgare da moderato a grave sono stati randomizzati; 67 sono stati assegnati a ricevere rituximab e 68 a ricevere micofenolato mofetile. Un totale di 66 pazienti (99%) nel gruppo rituximab e 58 (85%) nel gruppo micofenolato mofetile hanno completato il periodo di trattamento di 52 settimane. In particolare, 3 pazienti (4%) nel gruppo rituximab e 26 (38%) nel gruppo micofenolato mofetile hanno ricevuto la terapia di salvataggio e sono stati esclusi dall'analisi di efficacia primaria al momento della somministrazione della terapia di salvataggio.

L'età media era di 48 anni (range, da 23 a 75) e 66 pazienti (53%) erano donne. Al momento dello screening, 104 pazienti (83%) avevano un pemfigo volgare moderato e 19 (15%) avevano un pemfigo volgare grave. La remissione completa sostenuta alla settimana 52 (l'endpoint primario) è stata osservata in 25 su 62 pazienti (40%) nel gruppo rituximab e in 6

su 63 (10%) nel gruppo micofenolato mofetile (intervalli di confidenza al 95%, da 15-45%; $p < 0,001$). Un numero maggiore di pazienti nel gruppo micofenolato mofetile rispetto al gruppo rituximab non ha completato il periodo di trattamento di 52 settimane, principalmente perché era stata somministrata la terapia di salvataggio.

La sicurezza è stata valutata osservando gli eventi avversi che si sono verificati in 57 pazienti su 67 (85%) nel gruppo rituximab e in 60 su 68 (88%) nel gruppo micofenolato mofetile. Gli eventi avversi più frequenti nel gruppo rituximab erano rappresentati da reazioni correlate all'infusione (22% dei pazienti), cefalea (15%), linfopenia (12%) e infezione del tratto respiratorio superiore (10%). Gli eventi avversi più frequenti nel gruppo micofenolato mofetile sono stati diarrea (15%) e nasofaringite (12%). Eventi avversi gravi si sono verificati nel 22% dei pazienti nel gruppo rituximab e nel 15% nel gruppo micofenolato mofetile.

Micofenolato mofetile è comunemente usato come agente di prima linea risparmiatore di glucocorticoidi per il trattamento del pemfigo volgare da moderato a grave ed è raccomandato nelle linee guida per il trattamento, mentre rituximab è stato approvato per il trattamento della patologia in questione negli Stati Uniti e in Europa sulla base dei risultati del trial "Ritux 3". Questo studio ha confrontato rituximab con micofenolato mofetile e i risultati hanno mostrato che tra i pazienti con pemfigo volgare da moderato a grave rituximab è stato superiore a micofenolato mofetile nel produrre una remissione completa sostenuta, ma ha provocato un maggior numero di eventi avversi gravi rispetto a quelli associati al trattamento con micofenolato mofetile.

Conflitti d'interesse: I conflitti d'interesse sono riportati nell'articolo pubblicato sul NEJM.

Riferimenti bibliografici:

Werth VP, Joly P, Mimouni D, Maverakis E, Caux F, Lehane P, et al. Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris. *N Engl J Med* 2021;2295-305.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2028564>.

Trattamento della sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Una complicazione grave della Sindrome Respiratoria Acuta Grave da Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) nei bambini è la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C), che, seppur rara, si verifica tra le 2 e le 6 settimane dall'infezione ed è caratterizzata da febbre persistente e sintomi non specifici che includono dolore addominale, vomito, mal di testa e affaticamento, oltre a iperemia congiuntivale ed eruzione cutanea, sintomatologia condivisa con la malattia di Kawasaki. Considerata la mancanza di una terapia approvata per la MIS-C e la sua somiglianza con la malattia di Kawasaki, i pediatri hanno spesso optato per la terapia a base di agenti immunomodulatori che si sono mostrati efficaci, usati spesso in combinazione con altri trattamenti o in successione, in caso di un loro fallimento. L'immunoglobulina endovenosa (IVIG), trattamento approvato per l'aneurisma dell'arteria coronaria tipico della malattia di Kawasaki, ma caratterizzante anche la MIS-C, è stata ampiamente adottata come terapia iniziale e, se per molti clinici la sua sospensione non è da considerare, per altri non è accettabile esporre i bambini a tentativi terapeutici così aggressivi che potrebbero anche non risultare efficaci, a fronte del fatto che alcuni bambini con MIS-C sono guariti anche con il solo trattamento di supporto. Tuttavia, vista la mancanza di studi clinici randomizzati e la preoccupante incalzante comparsa di MIS-C durante la pandemia, linee guida nazionali e locali raccomandano l'uso di queste terapie a base di immunomodulatori non approvate per la MIS-C.

Obiettivo dello studio "Best Available Treatment Study" (BATS) è generare evidenze di supporto alle raccomandazioni relative al trattamento della MIS-C tramite raccolta e valutazione dei dati sui trattamenti finora adottati nella real world dai singoli pediatri.

Lo studio ha valutato i dati inseriti, su invito, nella piattaforma web-based Research Electronic Data Capture database, da pediatri di tutto il mondo, che avevano pazienti con MIS-C anche solo sospetta, vista la mancanza attuale di accuratezza della definizione di MIS-C. I dati, anonimizzati, raccolti in maniera longitudinale includevano le caratteristiche demografiche e cliniche del paziente, risultati di laboratorio, trattamenti con immunomodulatori [IVIG, glucocorticoidi (GC) o agenti biologici] e terapie di supporto, durata del ricovero ospedaliero e stato di salute alla dimissione.

Sono stati messi a confronto i tre trattamenti più utilizzati: IVIG in monoterapia, considerato trattamento di riferimento poiché è quello autorizzato per la malattia di Kawasaki ed è il più usato per la MIS-C, IVIG in combinazione a GC e GC in monoterapia.

La data di inizio (giorno 0) è stata definita come il giorno di inizio di uno dei tre trattamenti; in relazione a questa data sono state definite le date di trattamento successivo e gli esiti. Altri farmaci iniziati lo stesso giorno sono stati definiti trattamenti co-primari, mentre quelli iniziati nei giorni successivi sono stati considerati trattamenti secondari.

Sono stati valutati due outcome primari. Il primo, composito, includeva la necessità di supporto, dal secondo giorno in poi, con terapia inotropica o con ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva), e il decesso. Il secondo era rappresentato dalla riduzione della gravità della malattia valutata tra il giorno 0 e il giorno 2; i livelli di gravità della malattia, a partire dal peggiore, erano i seguenti: somministrazione di ventilazione meccanica e supporto di terapia inotropica, somministrazione di ventilazione meccanica esclusiva, somministrazione esclusiva di terapia inotropica, somministrazione di solo ossigeno, nessuna terapia di supporto con un livello di proteina C-reattiva ≥ 50 mg/litro, nessuna terapia di supporto con un livello di proteina C-reattiva < 50 mg/litro e dimissione dall'ospedale.

Gli esiti secondari comprendevano: variazioni temporali dei marcatori ematici dell'infiammazione e il danno d'organo; escalation della dose somministrata di immunomodulatori, definita come l'aggiunta di un altro immunomodulatore o, se il trattamento iniziale includeva glucocorticoidi, come un aumento incrementale di 5 mg/Kg di peso corporeo o il suo equivalente nella dose giornaliera di prednisolone; il tempo fino alla riduzione di 1 punto della gravità della malattia su scala ordinale; la disfunzione ventricolare sinistra evidente all'ecocardiografia; l'aneurisma dell'arteria coronaria dopo il trattamento (punteggio z dell'arteria coronaria $\geq 2,5$ o aneurisma documentato); qualsiasi aumento della terapia di supporto cardiorespiratoria dopo il giorno 0; altre complicazioni della terapia o decesso.

Dal 20 giugno 2020 al 24 febbraio 2021 sono stati inseriti nella piattaforma web-based i dati relativi a 651 bambini con sospetta MIS-C da medici di 81 ospedali in 34 paesi a livello mondiale. Dopo esclusione di duplicati e casi con informazioni incomplete ($n=37$), sono rimasti nel database 614 pazienti, dei quali il 39,9% ($n=246$) ha ricevuto un trattamento primario solo con IVIG, il 33,9% ($n=208$) con IVIG in combinazione a GC e il 16,1% ($n=99$) solo con GC; altri 22 pazienti hanno ricevuto altri immunomodulatori e 39 non hanno ricevuto alcuna terapia immunomodulante. Nei tre gruppi di trattamento primario, 136 pazienti su 552 (25%) avevano ricevuto altri immunomodulatori in aggiunta entro il giorno 2 e 238 pazienti (43%) avevano ricevuto trattamenti secondari in qualsiasi momento.

I risultati clinici e di laboratorio erano simili tra i gruppi di trattamento, tuttavia i livelli di troponina e la percentuale dei pazienti che ha ricevuto farmaci inotropi il giorno 0 erano più alti nel gruppo trattato con IVIG+GC. Dei 614 pazienti, 490 (80%) presentavano la MIS-C come definita dall'OMS.

Relativamente agli esiti primari (richiesta di supporto con terapia inotropica o con ventilazione meccanica o decesso dal secondo giorno) non sono emerse differenze significative del trattamento combinato IVIG+GC (odds ratio, OR: 0,77; IC al 95%: 0,33-1,82) né del trattamento esclusivo con glucocorticoidi (OR: 0,54; 0,22-1,33) rispetto alla sola terapia con IVIG. Il trattamento con GC esclusivo, ma non quello combinato IVIG+GC, invece, si è mostrato modestamente più efficace di quello esclusivo con IVIG (OR: 0,30; 0,10-0,85) nell'analisi di sottogruppo di soli pazienti che soddisfacevano i criteri dell'OMS per MIS-C.

Allo stesso modo, non sono emerse differenze significative sulla riduzione del punteggio per la gravità della malattia entro il giorno 2 (il secondo esito primario) né nei pazienti che hanno ricevuto IVIG+GC (OR: 0,90; 0,48-1,69) né nei pazienti trattati con GC in monoterapia (OR: 0,93; 0,43-2,04) rispetto ai pazienti con trattamento esclusivo con IVIG. Tali risultati sono

stati confermati anche nelle analisi di sottogruppo dei pazienti con MIS-C confermata secondo l'OMS.

Per quanto riguarda gli esiti secondari, la dose-escalation della terapia con immunomodulatore era meno frequente tra i pazienti in terapia combinata IVIG+GC rispetto alla monoterapia (OR: 0,18; 0,10-0,33), ma non tra quelli in trattamento con glucocorticoidi (OR: 1,31; 0,64-2,68).

La disfunzione ventricolare sinistra è stata riportata nel 12% dei 538 pazienti sottoposti ad ecocardiografia a partire dal giorno 2, senza differenze sostanziali tra i gruppi di trattamento. L'aneurisma dell'arteria coronaria era presente nel 6% dei 326 pazienti con un ecocardiogramma fatto almeno 2 giorni dopo l'inizio del trattamento. IL decesso è stato notificato in 3 su 238 pazienti (1%) che hanno ricevuto solo IVIG, in 5 su 192 pazienti (3%) che hanno ricevuto IVIG+GC e in 4 su 91 pazienti (4%) che hanno ricevuto solo glucocorticoidi.

Non sono emerse differenze significative nemmeno in termini di tempo al miglioramento della gravità della malattia (Hazard ratio: 0,89; 0,67-1,19 per IVIG+GC vs IVIG; HR: 1,03; 0,72-1,46 per GC vs IVIG).

Gli eventi avversi si sono verificati in 16/411 pazienti trattati con GC (prevalentemente ipertensione e iperglicemia) e in 9/408 (2%) trattati con IVIG, entrambi sia in combinazione sia in monoterapia.

L'effetto degli agenti immunomodulatori sui marcatori ematici è stato evidente sui livelli di proteina C-reattiva, che sono diminuiti rapidamente rispetto a chi non faceva immunomodulatori.

Infine, nel tentativo di esplorare una possibile influenza sulle risposte al trattamento dell'inclusione di bambini con malattia di Kawasaki, sono state confrontate due coorti: una di bambini che presentavano caratteristiche tipiche della malattia di Kawasaki secondo l'AHA e avevano meno di 6 anni (periodi di vita in cui viene diagnosticata la malattia) e una di pazienti senza tale diagnosi. I tassi di riduzione dei livelli ematici di proteina C-reattiva erano simili tra le due coorti per i bambini trattati con IVIG, ma si abbassavano molto più rapidamente nella coorte senza malattia di Kawasaki quando trattati con glucocorticoidi con o senza IVIG.

In conclusione, non sono emerse evidenze significative a favore del trattamento con immunoglobuline piuttosto che con glucocorticoidi, da soli o in combinazione, nella gestione della malattia infiammatoria multisistemica nei bambini con infezione da SARS-CoV-2.

Parole chiave: malattia infiammatoria multisistemica, bambini, immunomodulatori, glucocorticoidi, real-world data

Riferimento bibliografico

McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P et al. for the BATS Consortium. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. N Eng J Med. June 16, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2102968

Uso di farmaci psicotropi e antiepilettici tra i pazienti con glioma di basso grado prima e dopo l'intervento chirurgico: uno studio di coorte caso-controllo su base nazionale

A cura del Dott. Emiliano Cappello e del Dott. Marco Tuccori

I gliomi diffusi di basso grado (LGG - Low-Grade Glioma) sono tumori cerebrali primari relativamente rari che colpiscono tipicamente i giovani adulti. La maggior parte dei pazienti sono trattati con farmaci antiepilettici (AED - Anti-Epileptic Drugs) per il controllo delle crisi epilettiche tipicamente associate ai LGG. Spesso queste crisi epilettiche sono farmaco-resistenti e difficili da controllare. Inoltre, diagnosi di cancro, epilessia incontrollata, e terapia con AED sono fattori di rischio per lo sviluppo di ansia e depressione. Gli studi sulla prevalenza della depressione nei pazienti con tumori cerebrali hanno riportato grandi variazioni e solo pochi di essi hanno studiato la depressione e l'ansia in pazienti con LGG.

La dispensazione di farmaci sedativi e antidepressivi, che riflette l'uso di questi farmaci nella popolazione LGG, può servire come indicatore dell'incidenza di depressione e disturbi d'ansia

in questi pazienti e può suggerire elementi utili per affrontare potenziali discrepanze tra il carico sintomatico atteso e il trattamento fornito. In questo studio di coorte caso-controllo su registri nazionali svedesi viene indagato l'uso nel tempo di farmaci psicotropi e farmaci antiepilettici in pazienti con LGG rispetto a un gruppo di controllo. Sono inoltre esplorati i predittori di utilizzazione di questi farmaci.

I pazienti sono stati identificati tramite il registro svedese dei tumori cerebrali SBTR (Swedish Brain Tumour Registry). Da questo registro sono stati ricavati i dati sui pazienti ≥ 18 anni con una prima diagnosi istopatologica di LGG che si è verificata tra il 1 gennaio 2005 e il 31 dicembre 2015. Il LGG è stato definito come astrocitoma di grado II, oligoastrocitoma o oligodendroglioma secondo la classificazione 2007 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dei tumori cerebrali.

La data indice è stata definita come data dell'intervento chirurgico per la resezione tumorale. Tramite i dati dell'agenzia per le statistiche ufficiali Statistics Sweden (SCB) è stata costruita una coorte di controllo di cinque individui unici per paziente per un totale 2412 individui. I controlli sono stati abbinati ai casi per anno di nascita, sesso, livello di istruzione e comune di residenza.

Il National Prescription Registry (NPrR), che copre tutti i farmaci prescritti consegnati da una farmacia in Svezia, è stato utilizzato per ricavare i dati di utilizzazione. L'uso è stato definito come l'acquisto di almeno uno dei farmaci specificati negli ultimi 90 giorni per antiepilettici e antidepressivi, e 30 giorni per i sedativi.

Alla data indice sono stati inclusi 485 pazienti. L'età media era di 46 anni e il 44% di sesso femminile. Dei pazienti, il 72% aveva avuto una crisi epilettica o aveva ricevuto farmaci antiepilettici durante l'anno precedente. I numeri corrispondenti per gli antidepressivi e/o la diagnosi di depressione erano 13%, e per l'ansia e/o le difficoltà del sonno il 26%.

Per quanto riguarda i farmaci antidepressivi, non sono state osservate differenze tra i gruppi prima della data indice. Il picco di utilizzo tra i pazienti è stato osservato a 5 mesi dalla data indice (12%) con un utilizzo raddoppiato rispetto ai controlli. L'uso tra i pazienti è rimasto stabile ($\approx 10-12\%$) fino alla fine del follow-up. I controlli sono rimasti intorno al 6% durante l'intero periodo di studio. Sesso femminile e storia di depressione sono stati identificati come predittori per l'uso di antidepressivi tra i pazienti a 1 anno dalla data indice.

Anche l'uso di sedativi non differiva tra pazienti e controlli a 1 anno prima della data indice. Un aumento esponenziale è stato osservato tra i pazienti vicini alla data indice, con un picco del 24,6%, seguito da una rapida diminuzione. A 1 anno dalla data indice, l'uso era del 9,8% tra i pazienti (tre volte superiore rispetto ai controlli). L'unica variabile predittiva per l'uso di sedativi a 1 anno dalla data indice era "storia di ansia e/o difficoltà del sonno".

Per quanto riguarda i farmaci antiepilettici, i pazienti avevano un uso significativamente maggiore 1 anno prima della data indice (8% rispetto al 2%). Un ulteriore aumento è stato osservato tra i pazienti circa sei mesi prima della data indice, con un aumento esponenziale negli ultimi mesi prima della data indice. Il 59% dei pazienti utilizzava AED alla data indice. Il picco è stato osservato a 1,5 mesi dalla data indice (69%), seguito da un uso abbastanza stabile fino a 1 anno dopo la data indice (61%). L'uso nel gruppo di controllo è rimasto intorno al 2% durante l'intero periodo di studio. "Storia di convulsioni/epilessia" era l'unico fattore significativo dei predittori a 1 anno dalla data indice.

Questi dati indicano che l'uso di antidepressivi, sedativi e antiepilettici nei pazienti con LGG a 1 anno dall'intervento chirurgico, è elevato rispetto ai controlli. L'uso precedente, o una diagnosi correlata che motivava il trattamento con questi farmaci, erano i predittori più importanti per l'uso a 1 anno dalla data indice, per tutte le categorie di farmaci in esame. Nel caso degli antidepressivi, anche il sesso femminile è stato identificato come ulteriore predittore. Questo studio sottolinea l'importanza di chiedere ai pazienti con LGG informazioni sulla salute mentale e di considerare un trattamento farmacologico o l'invio a un aiuto psichiatrico o psicologico. L'uso stabile dei DAE nel tempo in alcune situazioni può indicare un eccesso di trattamento, pertanto può essere utile valutare caso per caso una eventuale interruzione.

Parole chiave: Gliomi di basso grado, epilessia, depressione, farmacoutilizzazione

Conflitto d'interessi: nessun conflitto d'interessi dichiarato

Riferimenti bibliografici: Rydén, I., Thurin, E., Carstam, L. et al. *Psychotropic and anti-epileptic drug use, before and after surgery, among patients with low-grade glioma: a nationwide matched cohort study.* BMC Cancer 21, 248 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07939-w>

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Confronto fra monitoraggio continuo del glucosio in tempo reale e quello a scansione intermittente in soggetti adulti con diabete di tipo 1 (ALERTT1): uno studio controllato randomizzato, prospettico, multicentrico, di 6 mesi

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 1 non raggiunge livelli di emoglobina glicata (HbA1c) al di sotto del 7% (53 mmol/mol), trascorrendo una parte considerevole della giornata in stato di ipoglicemia e iperglicemia, con potenziale rischio di incorrere in coma ipoglicemico, chetoacidosi e patologie microvascolari e macrovascolari croniche. Negli ultimi anni sono stati compiuti importanti progressi nell'automonitoraggio glicemico domiciliare grazie all'impiego di sensori sottocutanei in grado di misurare i livelli glicemici al bisogno (monitoraggio glicemico continuo a scansione intermittente [isCGM]) o in tempo reale (monitoraggio glicemico continuo in tempo reale monitoraggio [rtCGM]). Le persone con isCGM possono controllare i propri valori di glucosio esaminando al bisogno i valori trasmessi dal sensore con un ricevitore (ad esempio smartwatch o smartphone), mentre i soggetti con rtCGM ricevono automaticamente i livelli di glicemia sul ricevitore ogni 1-5 min. A differenza dell'isCGM, il dispositivo rtCGM ha l'opzione di inviare avvisi predittivi in caso di livelli alti o bassi di glucosio nel sangue, ma è generalmente più costoso rispetto all'isCGM. Diversi studi randomizzati controllati volti a confrontare l'uso di CGM per l'analisi della glicemia capillare, hanno evidenziato gli effetti benefici dei dispositivi isCGM e rtCGM sul controllo glicemico e sulla qualità della vita di soggetti con diabete di tipo 1 ed in terapia insulinica con microinfusore o iniezioni multiple giornaliere.

Scopo della presente ricerca è stato valutare se il passaggio da isCGM a rtCGM possa offrire ulteriori benefici, conducendo uno studio clinico sperimentale multicentrico, non mascherato, randomizzato e controllato di confronto fra l'impiego di rtCGM rispetto a quello di isCGM in un periodo di 6 mesi in soggetti adulti con diabete di tipo 1 che in precedenza utilizzavano isCGM.

Il confronto del monitoraggio dei livelli glicemici di glucosio in adulti con diabete di tipo 1 (ALERTT1) è stato eseguito tramite uno studio controllato randomizzato a doppio braccio, a gruppi paralleli, non mascherato, della durata di 6 mesi che ha paragonato rtCGM (gruppo di intervento) con isCGM (gruppo di controllo), grazie al coinvolgimento di pazienti diabetici seguita da specialisti di diabetologia, afferenti a tre ospedali regionali e a tre centri universitari in Belgio. Sono stati inclusi nello studio individui di età ≥ 18 anni con diagnosi di diabete di tipo 1 da 6 mesi o più, in trattamento con più iniezioni giornaliere o pompa di insulina, con $HbA1c \leq 10\%$ (≤ 86 mmol/mol) e con uso esclusivo di isCGM (FreeStyle Libre, Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA) per almeno 6 mesi. Come criteri di esclusione sono stati scelti: gravidanza pianificata, grave deterioramento cognitivo che limitava l'impiego di CGM, uso di corticosteroidi sistemici, presenza di comorbosità che potevano causare edema nei siti di inserimento del CGM. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale (1:1) a rtCGM (Dexcom G6, Dexcom, San Diego, CA, USA; 10-day wear) o isCGM (FreeStyle Libre; 14-day wear) tramite randomizzazione. Lo studio è stato suddiviso in una fase iniziale di 4-7 settimane (periodo basale) e una fase di studio di 6 mesi. Nella fase iniziale, i dati demografici sono stati raccolti durante la visita di screening. Entro 2 settimane dallo screening, i partecipanti hanno ricevuto un aggiornamento educativo riguardante la terapia del diabete, il dosaggio dell'insulina, il controllo del glucosio con l'uso di CGM e il trattamento dell'ipoglicemia e

dell'iperglicemia. Dopo circa 1 settimana, i partecipanti hanno attivato il dispositivo rtCGM con un ricevitore cieco durante un periodo di rodaggio di 28-30 giorni, utilizzando contemporaneamente il proprio dispositivo isCGM. Dopo questo periodo di addestramento, i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a rtCGM o isCGM (trattamento standard). L'inserimento del sensore è stato consentito sull'addome, sulla parte superiore del braccio o sulla coscia. Gli avvisi sono stati impostati in base alle preferenze e alle esigenze di ciascun partecipante. Il gruppo di controllo ha continuato con l'uso di isCGM. Durante la fase di studio, entrambi i gruppi sono stati visitati a 3 e 6 mesi dopo la randomizzazione. Per il gruppo di controllo, la visita di 6 mesi è stata preceduta da un periodo di indossamento mascherato di 28-30 giorni di rtCGM, durante l'utilizzo del dispositivo isCGM. Ai partecipanti è stato chiesto di segnalare in un diario qualsiasi evento avverso (grave), ipoglicemia severa (assistenza di terzi necessaria per il trattamento) e modifica delle impostazioni di allerta. Utilizzando il dispositivo rtCGM mascherato durante il periodo di prova e prima della fine dello studio (quest'ultimo solo nel gruppo isCGM), è stato possibile analizzare i dati del sensore di glucosio raccolti dallo stesso sistema in entrambi i gruppi nel periodo basale e al mese 6. Come outcome primario è stato scelto il periodo di tempo nell'intervallo normoglicemico (time in range, TIR) in cui il sensore di glucosio ha misurato valori di glicemia pari a 3,9–10,0 mmol/L (o 70–180 mg/dL) nei 6 mesi. Come outcome secondari, tutti valutati a 6 mesi, sono stati analizzati i livelli di HbA1c, il periodo di tempo nell'intervallo di ipoglicemia clinicamente significativa (sensore di glucosio <3,0 mmol/L [54 mg/dL]) e la paura dell'ipoglicemia valutata col Hypoglycaemia Fear Survey version II worry subscale. Come ulteriori outcome secondari sono stati raccolti diversi parametri CGM a 6 mesi: periodo di tempo nell'intervallo di ipoglicemia (sensore di glucosio <3,9 mmol/L [70 mg/dL]); periodo di tempo nell'intervallo di euglicemia (sensore di glucosio 3,9–7,8 mmol/L [70–140 mg/dL]); periodo di tempo nell'intervallo di iperglicemia (sensore di glucosio >10,0 mmol/L [180 mg/dL]); periodo di tempo nell'intervallo di iperglicemia clinicamente significativa (sensore di glucosio >13,9 mmol/L [250 mg/dL]); concentrazione media di glucosio; variabilità glicemica; numero di eventi di ipoglicemia (sensore di glucosio ≤3,0 mmol/L [54 mg/dL] per almeno 15 minuti, preceduti da almeno 30 min con sensore-glucosio >3,0 mmol/L [54 mg/dL]).

Tra il 29 gennaio e il 30 luglio 2019 sono stati reclutati 269 partecipanti, di cui 254 assegnati in modo casuale a rtCGM (n=127) o a isCGM (n=127); fra questi hanno completato lo studio, rispettivamente, 124 e 122 partecipanti. Dopo 6 mesi, il periodo di TIR maggiore è stato riscontrato nei soggetti con rtCGM rispetto a quelli con isCGM (59,6% vs 51,9%; con una differenza media di 6,85 punti percentuali [IC95%: 4,36–9,34]; p<0,0001). Dopo 6 mesi, nei pazienti con rtCGM i livelli di HbA1c sono risultati inferiori (7,1% vs 7,4%; p<0,0001), così come il tempo di livelli di glicemia <3,0 mmol/L (0,47% vs 0,84%; p=0,007), ed il punteggio della scala di paura dell'ipoglicemia (15,4 vs 18,0; p=0,0071). Inoltre, un minor numero di soggetti con rtCGM ha manifestato eventi di ipoglicemia grave (n=3 vs n=13; p=0,0082). Eventi di reazioni avverse cutanee sono stati osservati più frequentemente nei pazienti con isCGM mentre il sanguinamento dopo l'inserimento del sensore è stato segnalato più frequentemente nei soggetti con rtCGM.

In conclusione, l'impiego del dispositivo rtCGM ha evidenziato benefici significativi per oltre 6 mesi rispetto all'uso di isCGM in termini sia di controllo glicemico che di esiti riportati dai pazienti, a suggerire che si dovrebbe considerare l'impiego clinico di rtCGM invece che di isCGM per migliorare la salute e la qualità della vita delle persone affette da diabete di tipo 1.

Parole chiave: sensori di automonitoraggio glicemico, insulina, diabete

Conflitto d'interesse: Il presente studio è stato finanziato dalla ditta Dexcom. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti o di essere consulenti per diverse ditte farmaceutiche.

Riferimento bibliografico: Visser MM, et al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2275-2283. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00789-3.

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.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Emiliano Cappello (Università di Pisa) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

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](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.
