



Newsletter numero 306 del 01.10.2021

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

- Efficacia dei vaccini contro COVID-19 sui ricoveri ospedalieri e sugli accessi al pronto soccorso o alle cliniche per cure d'emergenza
- Ocrelizumab in una popolazione diversificata per etnia e fenotipo di pazienti affetti da sclerosi multipla: dati dal mondo reale
- Relazione tra diabete mellito ed efficacia degli inibitori dei checkpoint immunitari nei pazienti con carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule
- Contributo sul controllo glicemico di una nuova formulazione nutraceutica in pazienti diabetici trattati con metformina

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Valutazione delle prestazioni cliniche del test rapido dell'antigene SARS-CoV-2 nell'utilizzo point of care rispetto a RT-qPCR

Efficacia dei vaccini contro COVID-19 sui ricoveri ospedalieri e sugli accessi al pronto soccorso o alle cliniche per cure d'emergenza*A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

I vaccini attualmente autorizzati contro la malattia da coronavirus (CORonaVirus Disease 2019 - COVID-19) hanno mostrato un'elevata efficacia nella prevenzione di COVID -19 sintomatico, sia negli studi di fase 3, randomizzati e controllati con placebo, che in diversi studi osservazionali.

La conoscenza dell'efficacia degli stessi vaccini nella prevenzione delle forme più gravi della malattia causata dal virus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), associata al ricovero ospedaliero o in unità di terapia intensiva, o a cure in cliniche per terapie urgenti/accesso al pronto soccorso, è invece meno nota. Inoltre, in particolari popolazioni ampiamente colpite da COVID-19, come gli anziani, i soggetti con patologie croniche o di etnia nera o ispanica, le stime di efficacia dei vaccini sono risultate limitate. Pertanto, i dati reali della stima di efficacia dei vaccini contro COVID-19 sono mancanti.

Negli Stati Uniti, i Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (Centers for Disease Control and Prevention - CDC), in collaborazione con centri di assistenza sanitaria e di ricerca statunitensi, hanno istituito la rete VISION al fine di valutare l'efficacia dei vaccini approvati contro COVID-19 (vaccini a mRNA: BNT162b2 e mRNA-1273; vaccino vettoriale: Ad26.COV2.S) rispetto all'infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio, associata a ricoveri ospedalieri o in terapia intensiva, a visite in reparti di emergenza o ambulatoriali per cure urgenti dal 1 gennaio al 22 giugno 2021. I risultati di tali analisi sono stati recentemente pubblicati sulla rivista scientifica sul New England Journal of Medicine.

La rete VISION comprende sette centri di medici situati in varie regioni degli Stati Uniti (*Columbia University Irving Medical Center - CUIMC - New York, HealthPartners Institute - Minnesota and Wisconsin, Intermountain Healthcare - Utah, Kaiser Permanente Northern California - KPNC, Kaiser Permanente Northwest Center for Health Research - KPNW - Oregon e Washington, Regenstrief Institute - Indiana e University of Colorado*).

Lo studio è stato condotto in soggetti con età \geq a 50 anni e la valutazione dell'efficacia dei vaccini su ricoveri ospedalieri (comprese le unità in terapia intensiva) e sulla necessità di visite (pronto soccorso/cliniche per cure urgenti) è stata valutata tramite un design di studio test negativo, che ha confrontato la probabilità di risultare positivi a SARS-CoV-2 tra soggetti vaccinati e non vaccinati.

Le caratteristiche demografiche dei pazienti e la loro anamnesi clinica sono state estratte dalle cartelle cliniche. Sono stati selezionati tutti i pazienti con tampone molecolare positivo per SARS-CoV-2 e malattia simil-COVID-19, definita come diagnosi clinica della malattia respiratoria acuta (Covid-19, insufficienza respiratoria o polmonite) o altri segni o sintomi (tosse, febbre, dispnea, vomito o diarrea) associati a COVID-19 nei precedenti studi. I dati sono stati incrociati con i dati di vaccinazione di ogni paziente, fornite dai Centri partner della rete che ha, inoltre, specificato la data di vaccinazione e il periodo di aggiornamento dei registri della vaccinazione, in base alla fascia d'età dei soggetti arruolati. I controlli sono stati definiti come individui con malattia simil-COVID-19 ma negativi al tampone molecolare. La data di primo tampone positivo o negativo per SARS-CoV-2 ha rappresentato la data di riferimento per ogni visita medica. È stata, inoltre, condotta un'analisi secondaria, al fine di stimare l'efficacia del vaccino dopo 14 giorni dalla prima dose.

Dal primo gennaio al 22 giugno 2021, sono stati identificati un totale di 103.199 ricoveri di pazienti con malattia simil-COVID-19 di età pari o superiore a 50 anni e 121.709 visite in pronto soccorso o nelle cliniche per cure urgenti per malattie simil-Covid-19. Tuttavia, in seguito a esclusione (ad esempio perché l'immunizzazione è stata considerata indeterminata in quanto la data di riferimento ricadeva tra 1 e 13 giorni dopo la somministrazione della prima dose di vaccino contro il Covid-19), il campione finale di studio ha incluso in totale 41.552 ricoveri e 21.522 visite in pronto soccorso/clinica. Il 3% dei ricoveri e il 14% delle visite in pronto soccorso/clinica erano riferite a visite mediche ripetute dello stesso paziente. L'età media del campione in esame era di 74 anni tra i pazienti ospedalizzati e di 70 anni tra coloro che hanno effettuato una visita in pronto soccorso/clinica. I pazienti di etnia nera o ispanica hanno rappresentato una percentuale maggiore di visite mediche nel campione di

ospedalizzazione (9% e 11%, rispettivamente) rispetto al pronto soccorso o al campione di cure urgenti (4% e 5%). Tali risultati riflettono in parte le diverse caratteristiche demografiche dei Centri della rete che hanno fornito i dati sulle visite al pronto soccorso o alle cliniche per cure urgenti. La percentuale di pazienti con condizioni mediche concomitanti era più elevata tra i pazienti ricoverati rispetto ai pazienti con visita in pronto soccorso/clinica.

Tra i 41.552 pazienti ospedalizzati con sintomi da COVID-19, l'infezione da SARS-CoV-2 è stata confermata tramite test molecolare in 4321 soggetti (10%), mentre per pazienti con accesso al pronto soccorso/clinica un test molecolare positivo è stato rilevato nel 15% dei pazienti (3251 su 21.522). La percentuale di pazienti con infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio è diminuita con l'età per tutti i pazienti arruolati. In tutti i contesti di cura, la percentuale di pazienti con infezione era più alta tra i pazienti non vaccinati e più bassa tra i pazienti caucasici, i pazienti non ispanici e nei pazienti con condizioni croniche non respiratorie.

I pazienti non vaccinati hanno rappresentato circa la metà dei pazienti ricoverati (49%) o con accesso al pronto soccorso/clinica (55%). Le maggiori differenze tra i pazienti vaccinati e non vaccinati erano l'età, il partner della rete e la circolazione SARS-CoV-2 locale alla data di riferimento. Tra i pazienti vaccinati, rispettivamente il 53,4% dei ricoverati e il 53,7% dei pazienti con accesso al pronto soccorso/cliniche per cure urgenti ha ricevuto il vaccino BNT162b2, il 43,3% e il 41,6% il vaccino mRNA-1273 e il 3,3% e il 4,7% il vaccino Ad26.COV2.S. Nessuna sostanziale differenza è stata osservata nel periodo mediano dalla completa vaccinazione con qualunque vaccino alla data di riferimento per tutti i gruppi di studio. Tra i pazienti che hanno ricevuto il vaccino BNT162b2, la durata mediana dalla vaccinazione parziale (una dose) alla data di riferimento è stata di 21 giorni per i pazienti con ricovero e di 20 giorni per i soggetti con accesso al pronto soccorso/visita in clinica per cure urgenti. Tra i pazienti che hanno ricevuto il vaccino mRNA-1273, queste durate erano rispettivamente di 26 giorni e 24 giorni. Tra gli adulti di età pari o superiore a 50 anni, l'efficacia della vaccinazione completa con due dosi di vaccino a mRNA (sia BNT162b2 che mRNA-1273) è stata dell'89% (intervallo di confidenza - IC - 95%, da 87 a 91) rispetto all'infezione da SARS-CoV-2 associata al ricovero in ospedale. Le stime dell'efficacia del vaccino erano simili tra i due vaccini a mRNA. L'efficacia della vaccinazione completa dei vaccini a mRNA è stata dell'83% (IC 95%, da 77 a 87) tra i pazienti con età \geq 85 anni di età, dell'86% (IC 95%, da 75 a 92) tra i pazienti neri, 90% (95% CI, da 85 a 93) tra i pazienti ispanici, 90% (95% CI, da 88 a 92) tra i pazienti con condizioni respiratorie croniche e l'88% (IC 95%, da 86 a 90) tra i pazienti con condizioni croniche non respiratorie. Nel campione ospedaliero limitato pazienti ricoverati in terapia intensiva (n=7283), l'efficacia della vaccinazione completa contro l'infezione da SARS-CoV-2 era del 90% (IC 95%, da 86 a 93). Tra i pazienti che hanno ricevuto il vaccino a base di mRNA, l'efficacia della vaccinazione parziale a una dose (\geq 14 giorni dopo la prima dose, ma senza la seconda dose) è stata del 54% (IC 95%, da 47 a 61) contro SARS-CoV-2 associato ad ospedalizzazione, mentre l'efficacia della vaccinazione parziale con due dosi ma con risposta immunitaria incompleta (da 1 a 13 giorni dopo la seconda dose) è stata del 73% (IC 95%, da 66% a 79). Con entrambi i vaccini a mRNA, l'efficacia della vaccinazione completa rispetto all'ospedalizzazione associata a Covid-19 è stata superiore a quella della vaccinazione parziale.

L'efficacia della vaccinazione completa a due dosi di vaccino a mRNA contro l'infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio, che ha portato a visite al pronto soccorso/clinica è stata del 91% (95% IC, da 89 a 93). Le stime dell'efficacia del vaccino erano simili con i vaccini BNT162b2 e mRNA-1273. L'efficacia della vaccinazione completa è stata rispettivamente dell'84% (95% IC, da 73 a 91) tra gli adulti di età pari o superiore a 85 anni, del 95% (95% IC, da 84 a 98) tra i pazienti neri, dell'81% (95 % IC, da 70 a 88) tra i pazienti ispanici, del 90% (95% IC, da 86 a 93) tra i pazienti con condizioni respiratorie croniche e del 90% (95% IC, da 87 a 92) tra i pazienti con condizioni croniche non respiratorie. L'efficacia della vaccinazione parziale contro l'infezione da SARS-CoV-2 correlata a visite al pronto soccorso/clinica è stata del 68% (IC 95%, da 61 a 74), mentre l'efficacia della vaccinazione parziale di due dosi è stata dell'80% (IC 95%, da 73 a 85). Con entrambi i vaccini BNT162b2 e mRNA-1273, l'efficacia della vaccinazione completa contro l'infezione da SARS-CoV-2 correlata a visite di pronto soccorso o di pronto soccorso è stata superiore all'efficacia con la vaccinazione parziale.

Nelle analisi secondarie, l'efficacia dei vaccini a mRNA contro l'infezione da SARS-CoV-2 sia correlata ad ospedalizzazione che a visite in pronto soccorso/ clinica era nulla da 0 a 13 giorni

dopo la prima dose e le stime dell'efficacia del vaccino sono aumentate fino a 55 giorni dopo la prima dose. Le stime dell'efficacia del vaccino per la vaccinazione completa sono rimaste costantemente elevate per almeno 112 giorni dopo la seconda dose.

Le stime dell'efficacia del vaccino Ad26.COVS2.S erano limitate a cinque partner della rete con i destinatari del vaccino Ad26.COVS2.S. Tali analisi hanno incluso 11.468 ricoveri e 8917 visite al pronto soccorso/clinica avvenute dopo la data di riferimento per il primo paziente completamente vaccinato con Ad26.COVS2.S. L'efficacia della vaccinazione completa con Ad26.COVS2.S ad una dose è stata del 68% (95% CI, da 50 a 79) rispetto al ricovero associato a COVID-19. L'efficacia della vaccinazione completa contro l'infezione da SARS-CoV-2 che ha portato a visite al pronto soccorso o alle cure urgenti è stata del 73% (IC 95%, da 59 a 82).

L'analisi delle visite mediche, condotta per un periodo di 6 mesi, ha evidenziato che il ciclo completo con vaccini a mRNA è altamente efficace contro l'infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio associata a ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva, visite al pronto soccorso o in clinica per cure urgenti tra gli adulti di età pari o superiore a 50 anni, compresi i soggetti a maggior rischio di COVID-19 grave a causa dell'età avanzata, delle condizioni mediche di base o del gruppo etnico. Anche il vaccino Ad26.COVS2.S ha mostrato un'elevata efficacia, sebbene siano necessari ulteriori dati. Questi risultati rafforzano il valore della vaccinazione diffusa contro il COVID-19, sottolineando l'importanza di completare la vaccinazione con qualsiasi tipo di vaccino e della diffusione della vaccinazione a una popolazione sempre più elevata.

Riferimenti bibliografici: Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, DeSilva MB, Natarajan K, Bozio CH, Lewis N, Dascomb K, Dixon BE, Birch RJ, Irving SA, Rao S, Kharbanda E, Han J, Reynolds S, Goddard K, Grisel N, Fadel WF, Levy ME, Ferdinands J, Fireman B, Arndorfer J, Valvi NR, Rowley EA, Patel P, Zerbo O, Griggs EP, Porter RM, Demarco M, Blanton L, Steffens A, Zhuang Y, Olson N, Barron M, Shifflett P, Schrag SJ, Verani JR, Fry A, Gaglani M, Azziz-Baumgartner E, Klein NP. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med.* 2021 Sep 8:NEJMoa2110362.

Conflitti d'interesse: la dichiarazione completa dei conflitti di interesse è riportata al link: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2110362/suppl_file/nejm2110362_disclosures.pdf

Parole chiave: vaccini COVID-19, efficacia, pronto soccorso, ospedalizzazione

Ocrelizumab in una popolazione diversificata per etnia e fenotipo di pazienti affetti da sclerosi multipla: dati dal mondo reale

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria autoimmune che si caratterizza per demielinizzazione, alterazioni degenerative del sistema nervoso centrale (SNC) e comparsa precoce di disabilità. L'uso di terapie modificanti la malattia (DMT) rallenta il tasso di progressione della disabilità, oltre che prolungare i tempi di progressione ad una forma di SM secondariamente progressiva (SMSP). Ocrelizumab (OCR), un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD20, è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel marzo 2017 per il trattamento della SM recidivante-remittente (SMRR) e della SM primaria progressiva (SMPP), forme nelle quali il farmaco si è dimostrato efficace e ben tollerato. Tuttavia, data la sua recente approvazione, gli studi che ne hanno valutato l'utilizzo nella reale pratica clinica sono piuttosto limitati, oltre che essere stati condotti su una popolazione prevalentemente di etnia caucasica. Sono necessari, pertanto, i risultati di studi condotti nel mondo reale su popolazioni diverse, ad esempio pazienti di etnia ispanica e afroamericana, al fine di indagare l'efficacia e la sicurezza dell'OCR in queste popolazioni che presentano un aumentato rischio di fenotipi peggiori.

Al fine di valutare il profilo di efficacia e sicurezza dell'OCR in pazienti appartenenti a diversi gruppi etnici, è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo.

Lo studio è stato condotto utilizzando i dati provenienti dalle cartelle cliniche elettroniche di pazienti che hanno ricevuto la terapia a base di OCR tra marzo 2017 e aprile 2020 presso il centro MS dell'Università del Connecticut. Sono stati inclusi i pazienti con diagnosi di SM secondo i criteri McDonald 2017 e che avevano ricevuto almeno un'infusione di OCR. Sono state raccolte le informazioni demografiche di base, compresa la durata del trattamento, l'incidenza delle recidive, i risultati delle risonanze magnetiche e i dati di laboratorio. Le ricadute sono state incluse nell'analisi quando vi era documentazione a supporto o se il paziente aveva ricevuto per almeno tre giorni consecutivi una terapia endovenosa a base di metilprednisolone. Il tasso di recidiva annualizzato (ARR) è stato calcolato come il numero totale di recidive cliniche o radiologiche per tutti i pazienti nel gruppo di trattamento diviso per l'esposizione totale per anno-paziente a tale trattamento. Un neuroradiologo specializzato nella SM ha valutato i risultati delle risonanze magnetiche per determinare la presenza di lesioni in T2 o FLAIR. La presenza di lesioni in T1 captanti gadolinio è stata documentata per determinare l'attività della malattia. Sono state, infine, raccolte le informazioni relative all'eventuale comparsa di eventi avversi. Per le variabili continue i dati sono presentati come numero di pazienti con osservazioni valide/mancanti, media, deviazione standard (DS), mediana e valori minimo e massimo. Per le variabili categoriche i dati sono stati presentati come frequenze e relative percentuali. Non sono stati effettuati confronti statistici.

Complessivamente, 82 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione; di questi, il 72% era affetto da SMRR (durata media della malattia 7,6 anni), il 14% da SMPP (3,5 anni) e l'11% da SMSP (17,8 anni). Tutti i pazienti della coorte avevano ricevuto almeno due mezze dosi iniziali di OCR alla conclusione dello studio. Il 22% dei pazienti era di etnia afroamericana, il 61% caucasica e il 17% ispanica. L'età media all'inizio del trattamento con OCR era 38 anni nel gruppo SMRR, 46 anni nel gruppo SMPP e 48 anni nel gruppo SMSP. L'ARR medio era 1,4 nel gruppo SMRR. Il punteggio medio dell'*Extended disability status scale* (EDSS) era pari a 2,2 nel gruppo SMRR, 4,6 nel gruppo SMPP e 5,8 nel gruppo SMSP. Prima di iniziare la terapia con OCR, il 47% dei pazienti era *naïve* a qualsiasi DMT, il 24% era stato precedentemente trattato con altro DMT, il 14% era stato precedentemente trattato con due DMT e il 15% aveva precedentemente ricevuto più di due DMT. Il DMT più frequentemente utilizzato prima dell'OCR era il dimetilfumarato (20%), seguito da glatiramer acetato (11%) e natalizumab (6%). I motivi più comunemente riportati per il passaggio all'OCR erano una precedente recidiva clinica e/o radiologica (39%) e la comparsa di eventi avversi (12%). L'analisi per sottogruppi etnici ha mostrato che, rispetto alla popolazione caucasica (36%), una maggiore percentuale di pazienti ispanici (64%) e afroamericani (50%) aveva iniziato la terapia con OCR a causa della progressione della malattia. Tra i pazienti con progressione della malattia, il 55% degli afroamericani, il 72% dei caucasici e il 77% degli ispanici avevano ricevuto due o più DMT prima dell'OCR. Alla data di conclusione dello studio, la durata della terapia con OCR variava da 2 a 42 mesi. Dopo l'inizio della terapia con OCR, il 50% dei pazienti ha presentato almeno un evento avverso, sebbene solo il 4,8% sia stato tanto significativo da richiedere l'interruzione della terapia. L'evento avverso più comune è stata una reazione correlata all'infusione (36%), mentre solo l'1,5% della coorte ha presentato herpes labiale. I tassi di reazioni correlate all'infusione erano comparabili tra i diversi gruppi etnici (afroamericani 38,8%, caucasici 34%, ispanici 43%). Sono stati riscontrati due casi gravi di babesiosi e un caso (ciascuno) di riattivazione del *lichen planus*, agranulocitosi, linfopenia grave e gravidanza ectopica. Non ci sono stati casi di neoplasie, leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) o morte. La durata media della terapia con OCR è stata pari a 17,3 mesi (DS 10,8) nel gruppo SMRR, 28,2 mesi (DS 10,9) nel gruppo SMSP e 22,2 mesi nel gruppo SMPP. L'ARR si è ridotto da 1,33 a 0,15 nel gruppo SMRR. I valori medi di EDSS sono rimasti pressoché stabili nei diversi fenotipi, fatta eccezione per il gruppo SMSP, per il quale stato riscontrato un incremento da 5,87 (DS 2,71) a 6,12 (DS 2,25). I risultati delle risonanze magnetiche hanno mostrato nuove lesioni in T2 in 5 pazienti nel gruppo SMRR e 5 pazienti nel gruppo SMPP. Tra i pazienti per i quali erano disponibili i punteggi EDSS, gli stessi sono rimasti stabili nei diversi fenotipi della SM e gruppi etnici. È stata, infine, condotta un'analisi per sottogruppi fra i pazienti di diverse etnie affetti da SMRR. Nello specifico, di tali pazienti, 12 (20%) erano afroamericani, 34 (58%) caucasici e 13 (22%) ispanici. L'età media era pari a 33,5 anni (intervallo, 27-52) negli afroamericani, 42,5 (23-64) nei caucasici e 40 (24-48) negli ispanici. La durata media della malattia dalla diagnosi per i tre gruppi etnici era, rispettivamente, pari a

2 anni (range, 0-18), 2,5 anni (range, 0-39) e 6 anni (range, 0-22). La durata media della terapia con OCR è stata, rispettivamente, pari a 15,5 mesi (DS, 8,1), 16,1 mesi (DS, 11,1) e 22,2 mesi (DS, 11,6). I punteggi EDSS medi sono rimasti pressoché stabili, mostrando un lieve miglioramento.

Il confronto dei risultati del presente studio con quelli degli studi clinici condotti su OCR ha mostrato che la durata della malattia all'inizio della terapia con OCR era più lunga nella coorte arruolata nel presente studio. Il 53% dei pazienti arruolati nel presente studio ha ricevuto altri DMT prima dell'OCR, a differenza degli studi clinici nei quali circa il 70% dei pazienti era *naïve* al trattamento. Per quel che concerne, invece, i risultati stratificati per sottogruppi, gli autori del presente lavoro hanno riscontrato che i pazienti afroamericani erano più giovani e avevano un EDSS inferiore rispetto a quanto riportato in letteratura, mentre i pazienti ispanici avevano una durata della malattia più lunga e un EDSS più elevato prima dell'inizio della terapia con OCR. Inoltre, i pazienti afroamericani e ispanici sono passati alla terapia con OCR più frequentemente a causa della progressione della malattia rispetto ai pazienti caucasici. A tal proposito, studi recenti hanno dimostrato che i pazienti afroamericani hanno una maggiore prevalenza della malattia ed una maggiore incidenza di forme progressive rispetto ad altri gruppi etnici. Inoltre, gli afroamericani e gli ispanici, rispetto ai pazienti caucasici, sono ad alto rischio di disabilità precoce, oltre che presentare una prognosi peggiore. Non è ancora chiaro se le differenze tra questi gruppi etnici siano da correlare a disuguaglianze in termini di accesso alle cure, livello di istruzione, cause genetiche ed epigenetiche oppure ad una combinazione di questi fattori. Per quel che concerne il profilo di efficacia dell'OCR, non sono state riscontrate differenze tra i diversi gruppi etnici. L'ARR si è ridotto indipendentemente dalle caratteristiche di base e il punteggio EDSS è rimasto stabile oppure è migliorato durante il periodo di osservazione. Gli eventi avversi riscontrati nel presente studio sono risultati paragonabili a quelli riportati nel corso degli studi clinici. L'evento avverso più comune è stato rappresentato dalle reazioni correlate all'infusione e il 4,8% dei pazienti ha dovuto interrompere il trattamento con OCR a causa di eventi avversi. Sono stati riscontrati due casi gravi di infezione da *Babesia microti* durante la terapia con OCR. A tal proposito, occorre precisare che non è la prima volta che si riscontra un evento avverso di questo tipo; vi sono, infatti, dati provenienti dalla letteratura e dal sistema di segnalazione spontanea americano FAERS che riportano casi di babesiosi associati all'OCR. Infine, sono stati riscontrati casi di riattivazione di *lichen planus*, linfopenia, agranulocitosi e gravidanza ectopica, che non sono stati segnalati durante gli studi clinici. Un recente studio basato sui dati provenienti da FAERS ha mostrato che le infezioni sono più frequentemente riportate con OCR rispetto al rituximab. Lo stesso studio ha, inoltre, identificato casi di infezioni da *herpes labialis*, anche questa riscontrata nel presente studio, ed *herpes zoster* e neutropenia. Theriault e coll. Hanno, inoltre, riportato due casi di meningite asettica durante la terapia con OCR.

In definitiva, i risultati del presente studio osservazionale retrospettivo, condotto su una casistica di 82 pazienti di diverse etnie, non hanno mostrato differenze tra i diversi gruppi etnici per quel che concerne il profilo di efficacia dell'OCR. L'ARR è risultato ridursi indipendentemente dalle caratteristiche di base dei pazienti e il punteggio EDSS è rimasto stabile oppure è migliorato. Gli eventi avversi sono risultati paragonabili a quelli riportati nel corso degli studi clinici. L'evento avverso più comune è stato la reazione all'infusione; il 4,8% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

Il presente studio si caratterizza per una serie di limiti che includono: la natura retrospettiva e monocentrica; la piccola dimensione del campione arruolato; la raccolta non sistematica di analisi di laboratorio e dei risultati delle risonanze magnetiche; la mancata disponibilità dei punteggi EDSS per tutti i pazienti. Nonostante questi limiti, i risultati presentati contribuiscono alla migliore comprensione del profilo rischio/beneficio dell'OCR in una popolazione di pazienti affetti da SM e diversificata per etnia e fenotipo nella reale pratica clinica.

Riferimento bibliografico: Coban H, Germaine S, Dimaandal I, Haberli N, Padam C, Creed MA, Imitola J. Real-world experience of ocrelizumab initiation in a diverse multiple sclerosis population. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Aug;53:103021. doi: 10.1016/j.msard.2021.103021. Epub 2021 May 19. PMID: 34077828.

Parole chiave: sclerosi multipla, ocrelizumab, real-world data, sicurezza, *Babesia microti*, studio osservazionale retrospettivo.

Conflitti di interesse: lo studio non ha ricevuto alcun finanziamento. Uno degli autori dichiara di possedere conflitti di interesse.

Relazione tra diabete mellito ed efficacia degli inibitori dei checkpoint immunitari nei pazienti con carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

L'introduzione degli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) ha rivoluzionato il trattamento del carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule (mNSCLC). Tuttavia, la risposta a tali farmaci è variabile e non tutti i pazienti traggono un significativo beneficio dal loro utilizzo. La metformina è il farmaco più comunemente prescritto per il trattamento del diabete mellito (DM). Appartiene al gruppo dei farmaci biguanidi e il suo effetto ipoglicemizzante è dovuto alla riduzione della produzione epatica di glucosio e all'aumento dell'utilizzo dello stesso. Negli ultimi decenni, le evidenze scientifiche suggeriscono un possibile effetto benefico della metformina non solo nel trattamento del DM ma anche di molti tumori maligni, soprattutto quando somministrata in concomitanza alla chemioterapia o ad inibitori della tirosin-chinasi. Alla base dell'azione antineoplastica della metformina vi è il suo potenziale effetto su diverse vie di segnalazione e la sua capacità di colpire più target cellulari con potenziale oncogenico.

Recenti studi sia in vitro che in vivo suggeriscono che la metformina può aumentare la risposta del tumore agli ICI attraverso vari meccanismi. Tra questi vi sono l'upregolazione dei linfociti CD8+ infiltranti il tumore, la downregolazione delle cellule derivate da mieloidi con effetto immunosoppressivo, la riduzione dell'ipossia tumorale e lo spostamento della composizione della flora intestinale del paziente verso ceppi batterici che possono causare risposte migliori all'immunoterapia. Tuttavia, l'uso della metformina è universalmente legato al DM, che ha un noto effetto immunosoppressivo. Gli studi dimostrano che neutrofili e macrofagi isolati da pazienti con DM ed esposti a un ambiente iperglicemico avevano una ridotta secrezione di citochine (IL-1, -2, -6 e -10, TNF- α e IFN- γ), con conseguente diminuzione dei neutrofili e attività dei macrofagi. Inoltre, è stato dimostrato che un ambiente iperglicemico inibisce la stimolazione primaria delle cellule T per lo stesso motivo. Pertanto, l'iperglicemia potrebbe potenzialmente ostacolare l'effetto degli ICI nei pazienti con DM.

Questo studio retrospettivo mira a valutare la correlazione tra DM, esposizione a metformina e beneficio proveniente dall'utilizzo degli ICI in pazienti con mNSCLC.

Sono stati inclusi tutti i pazienti con NSCLC avanzato trattati con ICI in monoterapia, sia come trattamento di prima linea per tumori ad alta espressione di PD-L1 sia come trattamento di seconda linea in seguito a chemioterapia, in cura in un unico centro terziario da febbraio 2015 ad aprile 2018.

Le caratteristiche demografiche e cliniche sono state ricavate dalle cartelle cliniche elettroniche dei pazienti. La risposta al trattamento è stata classificata come regressione, malattia stabile o progressiva rispetto al referto iniziale dei pazienti, in base ai criteri RECIST per risposta completa (CR), risposta parziale (PR), malattia stabile (SD) e malattia progressiva (PD). Successivamente, è stato calcolato il tasso di risposta globale (ORR), sulla base dei pazienti che hanno ottenuto CR o PR e il tasso di controllo della malattia (DCR) sulla base dei pazienti con CR, PR o SD. Sono stati calcolati la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) dall'inizio del trattamento con ICI fino alla progressione o alla morte, a seconda dei casi. Per i pazienti con diagnosi di DM all'inizio del trattamento con ICI, l'ultimo livello disponibile di HbA1c e l'uso e il dosaggio di metformina sono stati utilizzati come metodo per valutare il controllo glicemico del paziente e l'esposizione alla metformina. Sono stati valutati anche altri fattori noti per influenzare la risposta al trattamento ICI, come il fumo, la linea di trattamento in cui è stata somministrato l'ICI e lo stato di PD-L1.

Sono stati inclusi un totale di 249 pazienti. Una storia di fumo, lo stato di PD-L1, la presenza di mutazioni driver note (EGFR e ALK) e il numero di terapie pre-ICI non differivano

significativamente tra pazienti diabetici e non o tra pazienti diabetici trattati con o senza metformina. Con un follow-up mediano di 12,8 mesi, la sopravvivenza mediana e la PFS mediana nell'intera coorte erano rispettivamente di 13,1 e 4,7 mesi. ORR e DCR erano rispettivamente del 33,3% e del 47,4%. Il DM ha avuto una relazione negativa statisticamente significativa con PFS e OS nei pazienti con mNSCLC trattati con ICI. L'uso di metformina sembrava non avere alcuna relazione con la PFS o l'OS nei pazienti trattati con ICI. L'ORR e il DCR con ICI erano numericamente più alti nei pazienti con mNSCLC non diabetici rispetto a quelli diabetici e, all'interno del gruppo di pazienti diabetici, in quelli trattati con metformina, ma questi risultati erano non statisticamente significativi. Tra i pazienti diabetici, non abbiamo trovato alcuna correlazione tra livelli di HbA1c e beneficio, in termini di ORR o DCR, derivante dall'utilizzo degli ICI. Inoltre, dall'analisi statistica effettuata, il DM è rimasto significativamente associato a PFS e OS peggiori.

Tale studio retrospettivo suggerisce una potenziale relazione tra DM ed efficacia degli ICI nei pazienti con NSCLC avanzato. Non è stata trovata alcuna relazione positiva tra somministrazione di metformina e terapia con ICI nei pazienti diabetici con mNSCLC. Sono necessari, pertanto ulteriori studi per valutare meglio l'effetto del DM e del controllo del DM sull'efficacia degli ICI e l'effetto della metformina sull'efficacia degli ICI nei pazienti con NSCLC senza DM.

Riferimento bibliografico: Jacobi O, Landman Y, Reinhorn D, Icht O, Sternschuss M, Rotem O, Finkel I, Allen AM, Dudnik E, Goldstein DA, Zer A. The Relationship of Diabetes Mellitus to Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology*. 2021;99(9):555-561.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano conflitti di interesse.

Parole chiave: carcinoma polmonare metastatico, metformina, diabete, inibitori di checkpoint immunitari, immunoterapia.

Contributo sul controllo glicemico di una nuova formulazione nutraceutica in pazienti diabetici trattati con metformina

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Insulino-resistenza e perdita della funzione delle cellule beta-pancreatiche sono due eventi alla base del mancato controllo glicemico e dunque della fisio-patologia del diabete mellito di tipo 2 (DM2). Inoltre, lo stress-ossidativo e l'infiammazione cronica di basso grado sono responsabili della disfunzione a carico delle cellule beta e della produzione dei prodotti di glicazione avanzata (AGEs), che contribuiscono alla progressione dell'aterosclerosi.

In questo contesto metformina è considerato ad oggi un farmaco di prima scelta e le linee guida ne consigliano l'uso, sebbene il 30% dei pazienti, inizialmente responsivi al trattamento, dopo 3 anni necessitano dell'integrazione con un altro agente ipoglicemico. Tra i nutraceutici, berberina - alcaloide isochinolinico estratto dalle specie del genere *Berberis* - svolge diversi interessanti effetti anti-ossidanti, anti-infiammatori e mostra un effetto insulino-sensibilizzante nei pazienti affetti da DM2. Dagli studi in vitro ed in vivo emerge che berberina è dotata anche di attività ipoglicemica e ipocolesterolemica. D'altra parte esperidina è un flavonoide glicosilato presente nei frutti citrus, è dotato di proprietà vasoprotettive e gioca un ruolo importante nei processi infiammatori e ossidativi. A tal riguardo il consumo di frutti citrus è stato associato ad una riduzione del rischio di patologie cardiovascolari, in particolare ad un miglioramento della funzione endoteliale. In aggiunta alle evidenze epidemiologiche e cliniche, recenti studi su modelli animali hanno permesso di osservare che esperidina è dotata di azione anti-diabetica e ipocolesterolemica.

Infine è stato suggerito che il cromo è un micronutriente in grado di migliorare la tolleranza al glucosio, sebbene al momento le evidenze cliniche siano alquanto limitate.

Lo scopo di questo studio è stato valutare gli effetti metabolici di una supplementazione al

trattamento convenzionale con metformina con una nuova formulazione a base di berberina, esperidina e picolinato di cromo. Come endpoint primari sono stati presi in considerazione la riduzione dei livelli di emoglobina glicata e della glicemia a digiuno, mentre gli obiettivi secondari sono stati il miglioramento del profilo lipidico, dell'indice di massa corporea, dell'insulino-resistenza e la riduzione di noti markers di infiammazione (IL-1, IL-6 e TNFalfa) e stress ossidativo (MDA).

40 pazienti affetti da DM2, già in terapia con metformina ma con un controllo glicemico non soddisfacente, sono stati arruolati nello studio clinico randomizzato in aperto (1:1), e assegnati al gruppo che riceveva una supplementazione con il nuovo nutraceutico o al gruppo che non riceveva alcuna supplementazione. In particolare la nuova formulazione nutraceutica si basa su una tecnologia che migliora l'assorbimento, altrimenti scarso, di berberina e in cui l'alcaloide è presente in quantità di 250 mg; esperidina è presente nella quantità di 200 mg (estratta da *Citrus aurantium* L.); infine il nutraceutico garantisce un apporto di picolinato di cromo pari a 200 mcg.

Al termine delle 12 settimane i due gruppi mostravano analoghi parametri antropometrici, un simile profilo lipidico e nessuna variazione significativa della insulinemia. Comunque, gli endpoint primari risultavano raggiunti, in quanto sia la glicemia a digiuno che i livelli di emoglobina glicata risultavano significativamente ridotti nel gruppo che riceveva anche la nuova formulazione nutraceutica, sia rispetto al baseline che rispetto al gruppo trattato soltanto con il farmaco anti-diabetico. Infine al termine dello studio, i livelli di MDA e AGEs risultavano ridotti nel gruppo che riceveva anche la supplementazione nutraceutica, senza tuttavia influenzare i marker infiammatori.

In conclusione questo studio clinico dimostra il contributo positivo che si può ottenere con una formulazione nutraceutica (contenente berberina, esperidina e picolinato di cromo) nella gestione del diabete e in particolare nel controllo della glicemia e nella produzione di prodotti di glicazione avanzata in supporto ad una terapia convenzionale. Un altro aspetto che merita di essere discusso è che la formulazione nutraceutica testata contiene livelli di berberina ed esperidina più bassi di quelli generalmente presenti nelle preparazioni nutraceutiche, ma ciononostante risulta - in queste condizioni - efficace nel migliorare l'azione di metformina, suggerendo nuove opportunità di impiego a dosaggi che ne riducono i possibili eventi avversi. Sarebbe interessante estendere lo studio ad un campione più grande di pazienti e seguirli per un periodo di tempo più lungo.

Parole chiave: berberina, esperidina, picolinato di cromo, glicemia, anti-diabetici.

Fonte: Effect of a New Formulation of Nutraceuticals as an Add-On to Metformin Monotherapy for Patients with Type 2 Diabetes and Suboptimal Glycemic Control: A Randomized Controlled Trial. Sartore G, Ragazzi E, Antonello G, Cosma C, Lapolla A. *Nutrients*. 2021 Jul 11;13(7):2373. doi: 10.3390/nu13072373.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Valutazione delle prestazioni cliniche del test rapido dell'antigene SARS-CoV-2 nell'utilizzo point of care rispetto a RT-qPCR

A cura della Prof.ssa Cristina Luceri

La pandemia da COVID-19 ha rappresentato per la salute pubblica, una sfida mondiale. Per controllare la diffusione della malattia, oltre alle misure attuate per la tracciabilità e/o riduzione dei contatti, la quarantena e le vaccinazioni, è stato fondamentale poter identificare le persone positive all'infezione, grazie ai test rapidi. I test molecolari basati su analisi RT-qPCR, grazie alla loro elevata sensibilità e specificità, rappresentano lo standard di riferimento per la diagnosi di SARS-CoV-2, tuttavia sono test piuttosto costosi, richiedono un laboratorio e

personale dedicato e più di un'ora per essere completati. I test diagnostici rapidi antigenici (RDT) sono quindi diventati un'alternativa ai test molecolari e sono oggi ampiamente utilizzati nella diagnostica SARS-CoV-2.

I test diagnostici rapidi per l'antigene SARS-CoV-2 sono veloci, ampiamente disponibili e poco costosi ma non è ancora chiaro quanto siano affidabili. Lo studio oggetto di questo articolo aveva lo scopo di confrontare le prestazioni di tre RDT (NADAL, PanbioTM e MEDsan), confrontate con quelle dei test molecolari effettuati su tamponi orofaringei, per il rilevamento di SARS-CoV-2, eseguiti in ambiente ospedaliero, su soggetti con sintomi tipici di COVID-19 o meno.

Lo studio è stato condotto in Germania tra il novembre del 2020 e il febbraio del 2021, durante la seconda ondata della pandemia di COVID-19, in un periodo nel quale l'incidenza settimanale di casi è stata di 119,21 casi per 100.000 abitanti.

Le analisi con i test antigenici e molecolari sono state effettuate su tamponi orofaringei consecutivi, in parallelo, su pazienti al momento del ricovero in vari reparti, presso il pronto soccorso o in sala parto, sui loro accompagnatori e su dipendenti con sintomi respiratori dopo contatto con persone positive. Le persone coinvolte nello studio sono state poi classificate in base ai sintomi in pazienti con sintomi tipici di COVID-19 (febbre, tosse secca, mancanza di respiro, disturbi olfattivi o del gusto) e persone senza sintomatologia o con sintomi atipici ma attribuibili a COVID-19 (es. deterioramento delle condizioni generali, cadute, diarrea).

I tre RDT testati sono stati selezionati tra i 23 prodotti di questo tipo, catalogati dall'Istituto federale per i farmaci e i dispositivi medici tedesco, nell'ottobre 2020: (I) Test NADAL (II) PanbioTM e (III) MEDsan, tutti diretti contro l'antigene nucleoproteico di SARS-CoV-2. NADAL e MEDsan sono stati approvati per l'uso sui tamponi orofaringei mentre il PanbioTM è approvato solo per tamponi nasofaringei. Gli RDT scelti sono stati distribuiti ai siti clinici in base alla loro disponibilità. Tutti i tamponi sono stati processati direttamente, senza stoccaggio e tutti gli operatori sono stati formati su tutte le procedure.

Le RT-qPCR sono state eseguite utilizzando diversi metodi RT-qPCR; in caso di campioni con la stessa carica virale con valori di Ct che differivano fortemente tra i diversi metodi, le analisi sono state ripetute con lo stesso sistema RT-qPCR tranne due casi dove non è stato possibile ripetere l'analisi. Per la quantizzazione sono stati usati due standard con carica virale nota di 106 (ViralLoad, S1) e 107 copie di RNA SARS-CoV-2/ml (ViralLoad, S2), che davano un numero medio di Ct di 21,3 (S1) e 18,2 (S2), rispettivamente. Verso la fine dello studio tutti i nuovi casi positivi ai test molecolari sono stati sottoposti ad ulteriori analisi, incluso il sequenziamento per identificare possibili varianti.

In totale sono stati eseguiti 5171 test antigenici e molecolari, in parallelo, 115 sono stati esclusi per vari motivi. Su 5056 analisi che hanno superato la fase di validazione, NADAL è stato utilizzato in 810 casi (15,9%), il PanbioTM in 1030 (20,36%) e il MEDsan in 3228 (63,7%) casi. Le persone testate avevano un'età compresa tra 0 e 100 anni (mediana: 43 anni, IQR 24-67 anni), 52,82% donne e 47,16% maschi; 4115 test sono stati eseguiti su pazienti (81,20%), 615 su accompagnatori (12,13%) e 338 sul personale (6,67%). Il 22,10% di tutte le persone testate aveva meno di 20 anni e il 9,41% >80 anni. Sulle 5056 coppie di analisi RDT/RT-qPCR, 101 campioni sono risultati positivi solo mediante RT-qPCR (2,00%) e 59 (1,17%) solo mediante test antigenico. 43 campioni sono stati valutati come veri positivi (0,85%), 4939 come veri negativi (97,69%), 16 come falsi positivi (0,32%) e 58 come falsi negativi (1,15%). La sensibilità complessiva degli RDT è risultata del 42,57% (95% CI 33,38-52,31%), la specificità del 99,68%, il valore predittivo positivo (PPV) è risultato pari al 72,9% e il valore predittivo negativo (NPV) al 98,84%. Confrontando i tre test antigenici, la sensibilità variava dal 36,51% per MEDsan al 56,52% per NADAL mentre la specificità variava dal 99,61% per PanbioTM al 100,00% per NADAL. Nei 99 campioni analizzati con test molecolare con il sistema di quantizzazione, i Ct variavano da 11,01 a 35,25 e la carica virale calcolata è risultata compresa tra $3,16 \times 10^1$ a $2,09 \times 10^9$ copie di RNA/ml. La carica virale nei pazienti positivi ai test antigenici (con carica virale mediana di $2,73 \times 10^6$ copie di RNA/ml) era significativamente più alta rispetto alle persone con RDT negativo (carica virale mediana di $6,23 \times 10^3$ copie di RNA/ml; $p < 0,0001$).

La sensibilità era del 100% nei campioni con una carica virale >108, del 76,92% in campioni con carica virale da 106 a 108 copie per ml, del 38,71% in campioni con una carica virale da

104 a 106 copie per ml e del 8,82% in campioni con carica virale <104 copie di RNA/ml. Ventitré campioni sono stati analizzati per la mutazione N501Y e dieci di essi aveva la mutazione così come la delezione \square 69-70 compatibile con la variante B.1.1.7. Non sono state trovate altre varianti.

Venticinque dei 101 test positivi ai test molecolari, sono stati condotti su persone asintomatiche o persone con sintomi atipici attribuibili a COVID-19 e 76 (75,24%) su persone con sintomi tipici del COVID-19. Sensibilità e PPV erano significativamente inferiori negli asintomatici rispetto alle persone che manifestavano sintomi tipici dove la sensibilità è risultata del 48,68% e il PPV del 97,37. Nel complesso la sensibilità complessiva dei test antigenici è risultata minore (42.6%) rispetto a quella dichiarata dai produttori, che andava dal 92,5% di MEDsan al 97.6% di NADAL mentre la specificità (per tutti >99.6%) è risultata paragonabile a quella indicata.

I dati confermano che la sensibilità degli RDT dipende fortemente dalla carica virale: se nei campioni con bassa carica virale, la sensibilità è inferiore al 10%, raggiunge il 100% quando la carica virale è superiore a 108 copie di RNA/ml. Gli autori sottolineano di aver registrato una maggiore prevalenza di SARS-CoV-2 nella loro casistica rispetto alla popolazione generale, cosa che può aver inciso sul valore di PPV che è altamente dipendente dalla prevalenza nella popolazione testata. Hanno inoltre deciso di non fare eseguire tamponi nasofaringei perché sono meno tollerati dai pazienti, a volte associati a gravi complicazioni e perché non forniscono un reale vantaggio riguarda la carica virale nel sito di campionamento. Nonostante questo, PanbioTM, approvato solo per campioni nasofaringei, non ha funzionato peggio rispetto agli altri due test che invece sono stati approvati sia per campioni nasofaringei che orofaringei. Il test molecolare è risultato positivo in tre di 12 casi con RDT non validati e questo suggerisce che risultati RDT non validi debbano essere trattati come test positivi fino a quando non sono disponibili i risultati della RT-qPCR. Tra i limiti dello studio c'è anche il fatto che il confronto tra test antigenici è solo indiretto cioè ogni partecipante è stato testato solo con uno dei tre RDT scelti e i tre metodi RDT non erano uniformemente distribuiti nei diversi siti clinici. Per quanto si siano rilevate anche differenze sulle modalità di campionamento, nell'esecuzione dei test e, almeno all'inizio dello studio, nei criteri di inclusione dei partecipanti, gli autori sottolineano che lo studio ha il vantaggio di riflettere un contesto clinico reale.

Gli RDT sono uno strumento diagnostico affidabile per identificare rapidamente persone con alta carica virale SARS-CoV-2 e il loro uso può aiutare ad isolare potenziali super-diffusori prima che siano disponibili i risultati della RT-qPCR. Il loro uso può anche aiutare ad accelerare il trattamento dei pazienti critici. Tuttavia, i test antigenici non consentono di identificare persone con carica virale bassa, problema che può essere aggravato da un campionamento inadeguato. Questo rende impossibile identificare pazienti in fase iniziale dell'infezione (cioè con bassa ma rapida crescita virale) e quindi i test antigenici non possono rappresentare un'alternativa ai test molecolari.

Parole chiave: test antigenico, SARS-CoV-2, test molecolare.

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico: Wagenhäuser I, et al. Clinical performance evaluation of SARS-CoV-2 rapid antigen testing in point of care usage in comparison to RT-qPCR. EBioMedicine. 2021;69:103455. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103455

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.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
