



Newsletter numero 211 del 15.05.2017

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

- Nab-paclitaxel verso paclitaxel in solvente in pazienti con cancro gastrico precedentemente trattato (ABSOLUTE): uno studio clinico aperto randomizzato di non inferiorità.
- Efficacia della vildagliptina in aggiunta alla terapia con metformina in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non controllato
- Uso clinico e tossicità del denosumab in pazienti con neoplasia
- Risultati di una revisione sulle attuali evidenze degli effetti antidepressivi delle statine
- Efficacia della Spirulina Platensis in soggetti obesi: i risultati di uno studio randomizzato in doppio-cieco

Nab-paclitaxel verso paclitaxel in solvente in pazienti con cancro gastrico precedentemente trattato (ABSOLUTE): uno studio clinico aperto randomizzato di non inferiorità*A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

Il cancro dello stomaco è la terza causa di cancro nel mondo. La somministrazione settimanale di paclitaxel in solvente è uno dei regimi standard di chemioterapia di seconda linea per il cancro gastrico in fase avanzata. La formulazione di paclitaxel legato ad albumina in nanoparticelle (nab-paclitaxel) è stata sviluppata per migliorare la solubilità del paclitaxel e non necessita di pre-medicazione per evitare le reazioni associate all'infusione di paclitaxel in solvente. Infatti, il paclitaxel in solvente può causare reazioni di ipersensibilità e anafilattiche in alcuni pazienti che sono principalmente dovute al suo contenuto in olio di ricino poliossietilato. Inoltre, dosi maggiori di nab-paclitaxel possono essere somministrate in un periodo di infusione minore ed ad una concentrazione maggiore di farmaco paragonato al paclitaxel in solvente.

Scopo di questo studio è stato quello di analizzare l'efficacia e la sicurezza del nab-paclitaxel verso paclitaxel in solvente in pazienti con cancro dello stomaco precedentemente trattati.

Lo studio clinico di fase 3, aperto, randomizzato, di non-inferiorità è stato eseguito in 72 centri in Giappone tra marzo 2013 e maggio 2015. I pazienti (741) avevano un'età di 20 anni o più, con adenocarcinoma gastrico in fase avanzata refrattario al regime chemioterapico di prima linea con fluoropirimidine, con malattia progressiva o con recidiva presentatasi entro 24 settimane dalla dose finale di chemioterapia adiuvante uno studio clinico di fase 3. I pazienti erano assegnati mediante randomizzazione (1:1:1) in tre gruppi: 1) nab-paclitaxel (n=247) (260 mg/m²) per infusione endovenosa ogni 3 settimane (al giorno 1 di un ciclo di 21 giorni); 2) nab-paclitaxel una volta alla settimana (n=246) (100 mg/m², nei giorni 1, 8, e 15 di un ciclo di 28 giorni); 3) paclitaxel in solvente somministrato una volta la settimana (n=248) (80 mg/m², nei giorni 1, 8, e 15 di un ciclo di 28 giorni). La randomizzazione era eseguita con il metodo della minimizzazione, con stratificazione per un uso precedente di docetaxel, la presenza di metastasi peritoneali, e in base all'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) standard. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS) che era valutata dalla data di ingresso nello studio fino alla data della morte per qualunque causa o alla data dell'ultimo follow up. La valutazione dell'OS includeva tutti i pazienti assegnati mediante randomizzazione che ricevevano almeno una dose di farmaco con un margine di non inferiorità di 1.25 per l'hazard ratio. Gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tempo fino al fallimento del trattamento, la risposta globale, la durata della risposta, l'intensità della dose, la sicurezza e la qualità della vita. La mediana del follow-up per l'OS era pari a 9.99 mesi (IQR 6,05-15,05). La mediana dell'OS era pari a 10.3 months (95% CI 8,7-11,4) nel gruppo che riceveva il nab-paclitaxel ogni 3 settimane, 11,1 mesi (9,9-13,0) nel gruppo del nab-paclitaxel e 10,9 mesi (9,4-11,8) nel gruppo che riceveva paclitaxel in solvente settimanalmente. Il nab-paclitaxel settimanale non era inferiore al paclitaxel in solvente settimanale (hazard ratio 0,97, 97.5% CI 0,76-1,23; p=0,0085), mentre il nab-paclitaxel somministrato ogni 3 settimane era non inferiore al paclitaxel in solvente (1,06, 95% CI 0,87-1,31; p=0,062). Il principale effetto avverso di grado 3 o superiore era la neutropenia (158 su 244 pazienti [65%] nel gruppo che riceveva nab-paclitaxel ogni 3 settimane vs 99 di 241 pazienti [41%] nel gruppo del nab-paclitaxel settimanale vs 71 di 243 pazienti [29%] nel gruppo del paclitaxel in solvente settimanale, la neuropatia sensoria periferica (49 [20%] vs 6 [2%] vs 6 [2%]), e la neutropenia febbrile (30 [12%] vs 7 [3%] vs 2 [1%]). Le reazioni di ipersensibilità erano meno frequenti con il nab-paclitaxel ogni 3 settimane (2 [1%] pazienti) e il nab-paclitaxel settimanale (3 [1%] pazienti) rispetto al paclitaxel in solvente somministrato una volta la settimana (13 [5%] pazienti). In tutto erano riportate 4 decessi dovuti al trattamento (polmonite in un paziente che riceveva nab-paclitaxel ogni 3 settimane, neutropenia febbrile/polmonite in un paziente e shock settico in un paziente nel gruppo del nab-paclitaxel settimanale, e malattia respiratoria/interstiziale polmonare in un paziente del gruppo paclitaxel in solvente somministrato una volta la settimana). Il profilo generale di sicurezza del nab-paclitaxel settimanale era simile a quello del paclitaxel in solvente settimanale. Sebbene la dose totale di nab-paclitaxel fosse maggiore nel regime settimanale

rispetto a quella del regime ogni tre settimane, l'incidenza degli effetti avversi, era maggiore nel gruppo del nab-paclitaxel ogni 3 settimane rispetto al paclitaxel in solvente. La maggiore incidenza di tossicità con nab-paclitaxel ogni tre settimane potrebbe anche contribuire alla minore durata del suo trattamento ed al fallimento nel mostrare una non-inferiorità in questo studio. Infine, la non inferiorità del nab-paclitaxel settimanale rispetto al paclitaxel in solvente settimanale era confermata in termini di OS ma non era osservata una superiorità.

Conclusione: questo studio ha dimostrato che il nab-paclitaxel settimanale non era inferiore al paclitaxel in solvente settimanale in termini di sopravvivenza globale. Pertanto i vantaggi della formulazione di nab-paclitaxel lo rendono un potenziale regime per il trattamento di seconda linea del cancro gastrico.

Riferimento bibliografico:

Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial
Kohei Shitara, Atsuo Takashima, Kazumasa Fujitani, Keisuke Koeda, Hiroki Hara, Norisuke Nakayama, Shuichi Hironaka, Kazuhiro Nishikawa, Yoichi Makari, Kenji Amagai, Shinya Ueda, Kazuhiro Yoshida, Hideki Shimodaira, Tomohiro Nishina, Masahiro Tsuda, Yukinori Kurokawa, Takao Tamura, Yasutsuna Sasaki, Satoshi Morita, Wasaburo Koizumi.
Lancet Gastroenterol Hepatol 2017, S2468-1253(16)30219-9.

Conflitto di interessi

KS dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical; da Daiichi Sankyo, Dainippon Sumitomo Pharma, Yakult Honsha, Sanofi, Eli Lilly Japan; finanziamenti e compenso personale da Bayer e Chugai Pharmaceutical, da Bristol-Myers Squibb Japan, Novartis Pharma, e Takeda. AT dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical. KF Fujitani dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical. KK dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical.

HH dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim Japan, Chugai Pharmaceutical, Daiichi Sankyo, Dainippon Sumitomo Pharma, Eli Lilly Japan, Merck Serono Co, MSD, Ono Pharmaceutical, e Takeda. NN dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical. SH dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical e compensi personali da Bristol-Myers Squibb. KN dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical e compensi personali da Taiho Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, Yakult Honsha, Eli Lilly Japan, e Ajinomoto. YM dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical, Eli Lilly Japan e Taiho Pharmaceutical. KA dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical, Yakult Honsha, MSD. SU dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical. KY dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical, EA Pharma, Sanofi, Yakult Honsha, Chugai Pharmaceutical, Takeda Pharmaceutical, Eli Lilly Japan, Daiichi Sankyo, Ono Pharmaceutical, Merck Serono, Novartis Pharma, Taiho Pharmaceutical, Kyowa Hakko Kirin. HS dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical. TN dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical. MT dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical. YK dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical e compensi personali da Taiho Pharmaceutical Yakult Honsha Eli Lilly Japan, Novartis Pharma, Pfizer Japan, Chugai Pharmaceutical. TT dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical. YS dichiara finanziamenti da Taiho Pharmaceutical e compensi personali da Taiho Pharmaceutical; Chugai Pharmaceutical, Sawai Pharmaceutical, e Yakult Honsha, Merck Serono, Takeda Pharmaceutical, Eli Lilly Japan, e Daiichi Sankyo. SM dichiara finanziamenti personali da Taiho Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb. WK dichiara finanziamenti e compensi personali da Taiho Pharmaceutical.

Efficacia della vildagliptina in aggiunta alla terapia con metformina in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non controllato

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4i) sono una classe di farmaci utilizzati per il diabete mellito di tipo 2 (T2DM). Sono stati scoperti per la loro capacità di aumentare la sensibilità al glucosio delle cellule alfa e beta pancreatiche. In risposta ai DPP-4i, le isole pancreatiche aumentano i livelli di Glucagone Like Peptide-1 (GLP-1) e di peptide insulinotropico dipendente dal glucosio (GIP), stimolando la secrezione d'insulina ed inibendo il glucagone. I DPP-4i possono essere utilizzati come aggiunta alla terapia con metformina per migliorare il controllo glicemico senza avere effetti indesiderati sul peso o ridurre l'ipoglicemia.

La vildagliptina è un DPP-4i approvato EMA nel 2007 in monoterapia od associato ad altri farmaci ipoglicemizzanti. Studi clinici randomizzati (RCT) hanno dimostrato che la riduzione di HbA1c con la vildagliptina varia tra lo 0,4% e l'1,1%. Sono necessari studi post-marketing che utilizzano prove derivate dalla pratica clinica per l'efficacia effettiva di questi nuovi approcci farmacologici.

Solo pochi studi hanno esaminato l'efficacia della pratica clinica di routine della vildagliptina. Questi studi erano limitati da una durata di follow-up breve e da un tasso elevato di perdita di pazienti nel corso del follow-up.

L'obiettivo del presente studio osservazionale era di valutare l'efficacia a lungo termine della vildagliptina come terapia aggiuntiva alla metformina nel ridurre i livelli di HbA1c ed eventuali effetti sul peso corporeo e sui lipidi nel sangue.

Questo studio di coorte retrospettivo è stato eseguito utilizzando dati forniti dal Maccabi Healthcare Services (MHS), la seconda più grande organizzazione per la manutenzione sanitaria in Israele, con seguiti oltre 2 milioni di persone. Le banche dati centrali contengono informazioni su diagnosi, ricoveri, prove di laboratorio e farmaci dispensati, con specifici registri di pazienti computerizzati per le principali malattie croniche, come la malattia cardiaca ischemica, l'ipertensione e il diabete.

Sono stati identificati i pazienti con T2DM utilizzando i seguenti criteri: HbA1c \geq 7,25%, glicemia \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L), diagnosi precedente di diabete (ICD-9) o HbA1c \geq 6,5%, glucosio $>$ 125 mg/dL (6,9 mmol/L) od acquisto di farmaco antidiabetico per almeno due volte negli ultimi 2 mesi. Sono stati inclusi in questo studio tutti gli individui con T2DM con almeno 12 mesi di iscrizione e che hanno assunto la loro prima dose di vildagliptina tra il 1° giugno 2010 e il 30 aprile 2013. La data di acquisto della vildagliptina è stata definita come data indice ai fini delle analisi statistiche. Sono stati ammessi all'analisi i pazienti con livelli non controllati di HbA1c (7% o superiore) durante i 180 giorni prima della data dell'indice e trattati con metformina per almeno 60 giorni. Inoltre, sono stati considerati solo pazienti che hanno assunto la vildagliptina e la metformina per almeno 120 giorni nel periodo di 180 giorni dalla data indice e con almeno due misurazioni di HbA1c tra il periodo precedente e durante il follow-up (N = 377 pazienti). Sono stati esclusi i pazienti con malattia renale (GFR stimata inferiore a 60 ml/min/1,73 m² o con indicazione della malattia renale nello stadio finale, n = 29 pazienti), gravidanza, diagnosi di cirrosi epatica o funzione epatica anormale durante il periodo di 120 giorni precedenti la data dell'indice (definiti come ALT o AST superiore al triplo del limite superiore normale, n=3 pazienti).

I dati estratti includevano la durata del diabete, il peso, l'altezza, l'ipertensione e la comorbidità cardiovascolari, risultati di laboratorio di HbA1c e profilo lipidico. Il peso corporeo e l'indice di massa corporea (BMI) sono stati calcolati utilizzando le misurazioni raccolte entro 365 giorni prima della data di indice e di nuovo alla prima misurazione del follow-up (ottenuta tra 120 e 365 giorni dopo la data dell'indice). Lo studio è stato approvato dal consiglio di revisione istituzionale della MHS ed è stato eseguito in conformità alla Dichiarazione di Helsinki.

Le statistiche descrittive dei pazienti sono state rappresentate con media e deviazioni standard (SD) per variabili continue e numeri e percentuali per variabili categoriche. La significatività per le variabili continue parametriche e non parametriche tra gruppi di studio è stata calcolata utilizzando il t-test di Student ed il Wilcoxon rank-test rispettivamente. L'analisi della varianza (ANOVA) ed il test di Kruskal-Wallis sono stati utilizzati per confrontare le variabili parametriche e non parametriche per più di due sottogruppi. Il Chi-square test è stato utilizzato per confrontare variabili categoriche. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando la SAS versione 9.2.

La popolazione totale studiata comprendeva 345 pazienti, con età media (SD) alla data di indice di 61 (11) anni, il 54% erano maschi ed il 28% era diagnosticato con T2DM da più di 10 anni. La dose giornaliera media di vildagliptina era 91,8 (14,4) mg. Dopo almeno 3 mesi di trattamento, il livello di HbA1c è stato ridotto significativamente dello 0,9% (95% CI: -1,0 a -0,7%, P <0,001) da un livello iniziale di 8,0%. Nel 47,4% dei pazienti i livelli di HbA1c hanno raggiunto meno del 7%, con un decremento significativo nel tempo (P <0,001) con una pendenza della regressione lineare dello 0,60 (95% CI da -0,69 a -0,52).

Sono state riscontrate riduzioni della massa corporea (-0,75 kg, 95% CI, -0,03 a -1,47 kg), BMI (-0,29 kg / m², 95% CI: -0,03 a -0,55 kg / M²) e LDL-C (-4,05 mg/dL; 95% CI: -0,71 a -7,39 mg/dL), mentre non c'era alcuna variazione significativa nei livelli di HDL-C (-0,1 mg/dL; 95% CI: -0,7 a 0,5 mg/dL). Dei 306 pazienti (88,7%) esaminati per gli enzimi epatici; 15 (4,3%) e 7 (2,0%) pazienti avevano livelli di ALT o AST rispettivamente oltre tre volte e dieci volte rispetto a valori normali. Non sono stati segnalati casi di insufficienza renale o rhabdmiolisi.

Questo studio ha confermato i risultati di precedenti studi clinici randomizzati e controllati, mostrando che la terapia aggiuntiva con vildagliptina in pazienti trattati con metformina è associata ad una riduzione significativa dei livelli di HbA1c, con potenziali effetti positivi sul peso ed i lipidi nel sangue.

L'entità del miglioramento dei livelli di HbA1c durante il periodo di follow-up è stata simile a quella riportata in RCT di 24 settimane. Inoltre, la correlazione tra livelli di HbA1c elevati ed un maggiore miglioramento del controllo glicemico era simile in questo studio ed altri precedenti RCT. Il miglioramento glicemico è stato paragonabile a gruppi di età diversi, compresi gli anziani. Un altro studio aveva dimostrato come benefici sul controllo glicemico possano anche essere ottenuti dall'aggiunta della terapia con metformina a pazienti trattati con vildagliptina. Tra le limitazioni del seguente studio vanno citate l'inclusione di persone con valori noti di HbA1c (92% della coorte con T2DM nel registro MHS), la mancanza di un gruppo di controllo e l'assenza di quantificazione della presenza di eventuali diete e terapie basate sull'esercizio fisico.

Parole chiave:

Diabete di tipo 2, vildagliptina, metformina, efficacia

Conflitto di interessi:

Gli autori hanno dichiarato assenza di conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici:

Melzer Cohen C, Davis C, Shalev V, Chodick G.

Effectiveness of Vildagliptin as add-on to Metformin Monotherapy among Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus Patients in a Real-World Setting.

J Diabetes. 2017 Apr 18. doi: 10.1111/1753-0407.12560. [Epub ahead of print].

Uso clinico e tossicità del denosumab in pazienti con neoplasia

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

Recentemente un nuovo farmaco, il denosumab, è stato autorizzato per il trattamento di pazienti con tumori solidi e metastasi ossee. Si tratta di un anticorpo monoclonale umano che blocca l'interazione RANKL/RANK, provocando una riduzione del numero e dell'attività degli osteoclasti riducendo il riassorbimento e lo sgretolamento osseo indotti dal tumore. Negli studi clinici il suo profilo di tossicità è risultato simile a quello del farmaco zoledronato, fatta eccezione per un lieve aumento del rischio di osteonecrosi della mascella (ONJ). Gli eventi avversi di grado 1-2 più frequentemente associati a denosumab sono stati la dispnea e la diarrea, mentre l'evento avverso più grave (di grado 3-4) è l'ipocalcemia. Tuttavia, ad oggi non vi sono ancora dati sufficienti sulla sicurezza a lungo termine di questo farmaco.

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo al fine di descrivere l'uso clinico di denosumab e di valutarne la tossicità in pazienti adulti con tumori solidi e metastasi ossee nella pratica clinica.

Lo studio ha valutato il profilo di tollerabilità del denosumab in pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco nel periodo gennaio 2013- giugno 2015. Il follow-up minimo è stato di 6 mesi e i dati raccolti provenivano da un programma di prescrizione chemioterapica

(OMIneos_version 6.6 / 10A-00, Stacks Consulting e Ingenier'ia de Software, Barcellona) e da un programma di prescrizione elettronica ospedaliera (SAP®). Sono stati valutati le caratteristiche demografiche dei pazienti, i dati relativi alle terapie concomitanti (trattamenti antineoplastici e precedenti trattamenti con zoledronato), i dati clinici (performance status ECOG* e dosaggio della clearance della creatinina prima del trattamento con denosumab, dosaggio e monitoraggio del calcio, supplementazione con calcio e vitamina D, e numero delle dosi di denosumab somministrate), cause associate all'eventuale interruzione della terapia, comparsa di eventi avversi. Sono stati inclusi nello studio 104 pazienti con tumori solidi; di questi, l'82,7% aveva ricevuto chemioterapia e il 38% terapia a base di zoledronato. Il passaggio a denosumab era indicato nel caso di necessità di modifica della via di somministrazione, di perdita di efficacia del precedente trattamento e di comparsa di eventi avversi. La mediana del numero di dosi di denosumab somministrate è risultata pari a 7,5 (range 1-29); 7 pazienti (6,7%) avevano ricevuto più di 24 dosi. Dei pazienti inclusi nello studio, 25 hanno continuato la terapia con denosumab fino alla fine del follow-up. Le principali cause di interruzione sono state: progressione della malattia (20,2%), comparsa di eventi avversi (25%), decesso (5,8%), perdita di efficacia (3,8%) e miglioramento clinico (3,8%). Gli eventi avversi gravi includevano ONJ e ipocalcemia. L'ONJ (di ogni grado) si presentava dopo una mediana di 11 dosi di denosumab in 13 pazienti, 7 dei quali avevano precedentemente ricevuto zoledronato. Pertanto, a tutti i pazienti con sospetto di ONJ, è stato interrotto il trattamento. L'insorgenza di ipocalcemia è stata osservata in 40 casi e in 17 di questi pazienti si presentava successivamente alla prima e alla seconda dose di denosumab (la mediana del tempo di insorgenza era alla quarta dose). Quindici dei 70 pazienti che assumevano supplementazione con calcio/vitamina D avevano sviluppato ipocalcemia. L'ipocalcemia di grado 3-4 è stata osservata in 5 pazienti (livello medio di calcio 6.3 ± 0.5 mg/dL), tutti immediatamente ricoverati. Per i 35 pazienti con ipocalcemia di grado 1-2 gli approcci sono stati diversi: somministrazione di integratori di calcio per via orale, maggiore frequenza del monitoraggio dei livelli ematici di calcio, interruzione temporanea del trattamento e somministrazione endovenosa di calcio; tuttavia, al 71.4% di questi pazienti non è stato necessario alcun tipo di intervento.

Dai risultati dello studio è emersa una maggiore incidenza di ONJ rispetto a quanto riportato nella letteratura scientifica. Alla luce dei casi di ipocalcemia riscontrati fra i pazienti arruolati, è stata, inoltre, riscontrata una ridotta aderenza alle raccomandazioni sulla supplementazione di calcio ed alle linee guida sul monitoraggio dei livelli di calcio.

La natura osservazione e retrospettiva dello studio non ha consentito di valutare l'effettiva aderenza alle linee guida in merito alla supplementazione con calcio/vitamina D, ma hanno comunque evidenziato una maggiore incidenza di ipocalcemia rispetto a quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di denosumab. Per quel che concerne il rischio di comparsa di ONJ, anche sulla base dei risultati di tale studio (tale evento era più frequente fra i pazienti che avevano precedentemente ricevuto zoledronato), al fine di prevenire la comparsa di tale evento sarebbe opportuno educare i pazienti a corrette igiene e cura orale.

Riferimento bibliografico:

Manzanaque A, Chaguaceda C, Mensa M, Bastida C, Creus-Baró N. Use and safety of denosumab in cancer patients. Int J Clin Pharm. 2017 Apr 5.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse

Note:

* Il performance status ECOG indica quanto il paziente soffre degli effetti associata alla neoplasia e aiuta a stabilire se necessita di un trattamento più aggressivo e se è in grado di tollerarlo.

Risultati di una revisione sulle attuali evidenze degli effetti antidepressivi delle statine

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Le statine sono ampiamente utilizzate nella prevenzione primaria e secondaria delle patologie cardiovascolari grazie alle loro proprietà ipocolesterolemizzanti. Inoltre, indipendentemente dal loro meccanismo ipolipemizzante, le statine presentano anche proprietà antinfiammatorie. Sulla base della potenziale associazione tra depressione e infiammazione, diversi studi hanno dimostrato proprietà antidepressive da parte di alcuni farmaci antinfiammatori. Pertanto, tenuto conto delle proprietà antinfiammatorie delle statine, sono stati valutati i loro possibili effetti antidepressivi a livello epidemiologico, preclinico e clinico. Diversi studi osservazionali hanno suggerito che i pazienti in terapia con statine presentano un rischio ridotto di depressione. Inoltre, preliminari studi randomizzati e controllati (RCTs) hanno indicato che le statine possono presentare un ulteriore effetto antidepressivo se assunte come trattamento addizionale con gli inibitori selettivi del *re-uptake* della serotonina (SSRIs). Tuttavia, alcuni recenti studi osservazionali hanno indicato potenziali eventi avversi neuropsichiatrici delle statine. Ad ogni modo, sulla base di un buon profilo generale di tollerabilità di questi farmaci, la ricerca attuale si sta concentrando sullo studio degli effetti antidepressivi delle statine.

Pertanto, scopo di tale revisione è fornire una panoramica sulle attuali conoscenze relative ai potenziali effetti antidepressivi delle statine correlati alle loro proprietà antinfiammatorie, analizzandone la sicurezza, i potenziali meccanismi d'azione e la possibilità di un trattamento mirato.

Effetti antinfiammatori delle statine

Secondo le attuali linee guida, le statine, presenti sul mercato dal 1980, sono raccomandate per il trattamento di pazienti per i quali le strategie comportamentali di primo intervento, quali l'adozione di stili di vita e dieta adeguati, non risultino sufficienti a raggiungere i normali livelli lipidici di riferimento. Pertanto, attraverso l'inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi, limitano la sintesi di colesterolo a livello epatico, riducendo così i rischi di patologie cardiovascolari (CVD) e morte associati agli elevati livelli di colesterolo. Tuttavia, poiché gli effetti preventivi per le CVD sembrano essere più pronunciati in pazienti con elevati livelli di proteina C reattiva (PCR), recenti studi suggeriscono che le proprietà antinfiammatorie delle statine possano essere implicate in tali effetti. Infatti, in alcuni *trial*, la PCR è risultata un migliore *biomarker* per la prevenzione CVD rispetto al colesterolo LDL. Gli studi che hanno mostrato le proprietà antinfiammatorie delle statine hanno indicato una varietà di potenziali meccanismi sottostanti tali effetti, quali diminuzione dei livelli di PCR, inibizione dell'espressione monocitaria di citochine pro-infiammatorie, attività antiossidanti e inibizione dei linfociti bloccando l'antigene-1 della funzione leucocitaria (LFA-1). Poiché tali effetti antinfiammatori risultano indipendenti dalle loro proprietà ipolipemizzanti, si ritiene che le statine siano caratterizzate da proprietà antinfiammatorie dirette.

Sicurezza delle statine

Relativamente alla loro sicurezza, questa è stata ampiamente confermata da numerosi studi clinici, che hanno messo in luce i rischi correlati al loro utilizzo. Risulta, infatti, ben noto il rischio di dolori muscolari o miopatia che, tuttavia, nella maggior parte dei casi, trova risoluzione tramite lo *switch* con un'altra statina e quello più pericoloso, seppur raro e dose-correlato, della rhabdmiolisi, che potenzialmente può condurre ad insufficienza renale, oltre che un secondario rischio di diabete mellito e di infarto emorragico. Tali possibili eventi avversi sono stati infatti confermati da una recente meta-analisi in cui è stato riassunto il profilo di sicurezza delle statine.

Effetti antidepressivi delle statine

Diversi farmaci, inizialmente impiegati per l'azione antinfiammatoria, hanno mostrato effetti antidepressivi, quali acido acetilsalicilico, farmaci antinfiammatori non steroidei (in particolare celecoxib), minociclina, anticorpi monoclonali, pioglitazone, N-acetilcisteina e curcumina. Il primo RCT sugli effetti antidepressivi delle statine è stato pubblicato nel 2013. In tale studio 68 pazienti con disturbo depressivo maggiore sono stati randomizzati a 6 settimane di

trattamento con fluoxetina (fino a 40 mg/die) in associazione con lovastatina (30 mg/die) o fluoxetina con placebo. Il gruppo trattato con la terapia combinata fluoxetina/lovastatina ha mostrato una diminuzione significativamente maggiore sulla *Scala di valutazione della depressione di Hamilton (HDRS)** rispetto al gruppo trattato con fluoxetina/placebo (diminuzione media 12,8 vs 8,2, $p < 0,001$). Successivamente, Haghghi e coll. hanno mostrato che la terapia d'associazione citalopram (40 mg/die) e atorvastatina (20 mg/die, N=30) ha permesso dopo 12 settimane una migliore risposta HDRS rispetto al citalopram+placebo (N=30) (diminuzione media 13,7 vs 9,3; $p < 0,001$). Gougol e coll., invece, hanno confrontato per 6 settimane 22 individui randomizzati a fluoxetina (20 mg/die fino a 40 mg/die) e simvastatina (20 mg/die) con 22 individui trattati con fluoxetina+placebo, mettendo in luce un miglioramento significativamente maggiore nei pazienti trattati con fluoxetina+simvastatina (diminuzione media HDRS 18,5 vs 13,7; $p = 0,02$). Da una recente meta-analisi che ha riunito i suddetti studi, è emerso che la combinazione di un SSRI e una statina risulta associata a riduzioni significativamente più alte nei punteggi HDRS rispetto a trattamenti d'associazione di un SSRI con placebo [differenza media standard (SMD) di -0,73; CI 95% -1,04 a -0,42; $p < 0,001$], indicativo di un effetto clinicamente rilevante senza eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 0\%$, $p = 0,99$). Tuttavia, gli autori hanno messo in evidenza la ridotta estensione di tali studi e la loro natura pilota, limitandone pertanto la generalizzabilità. In termini di confronto tra le varie statine, da uno studio condotto su 46 persone che avevano subito un trapianto di by-pass ad un'arteria coronaria e con depressione da lieve a moderata, è emerso che quelli randomizzati a simvastatina (20 mg/die) per 6 settimane hanno mostrato un maggiore miglioramento nei punteggi di depressione rispetto a quelli randomizzati ad atorvastatina (20 mg/die). Sono, inoltre, attualmente in corso due grandi RCTs. Il primo, condotto da Kim e coll., ha incluso 446 individui con sindrome coronarica acuta (ACS) e disturbo depressivo con un *follow-up* di un anno. I risultati preliminari di tale studio suggeriscono che il trattamento con escitalopram e una statina ha mostrato un risposta maggiore rispetto ai pazienti trattati con escitalopram in monoterapia. Il secondo studio, YoDA-A (*Youth Depression Alleviation-Augmentation with an anti-inflammatory agent*), ha confrontato, invece, il trattamento per 12 settimane, in pazienti di età compresa tra i 15 ei 25 anni affetti da depressione di grado da moderato a grave, con rosuvastatina (10 mg/die) o acido acetilsalicilico (100 mg/die) con placebo, somministrato come terapia addizionale al trattamento terapeutico standard. I dati epidemiologici supportano l'associazione di un ridotto rischio di depressione negli individui trattati con associazioni SSRI/statina rispetto a quelli trattati con SSRI in monoterapia. In un recente studio condotto su 872.216 pazienti in terapia con SSRI, di cui 113.108 (13.0%) contemporaneamente trattati con statine, il trattamento combinato SSRI/statina è stato associato ad un riduzione del rischio di ospedalizzazione per depressione del 36% (hazard rate ratio 0,64; CI 95% 0,55-0,75) rispetto al trattamento con solo SSRI. Oltre a tali potenziali effetti addizionali, alcuni studi hanno indagato se le statine in monoterapia avessero un potenziale effetto preventivo primario contro lo sviluppo della depressione. Una meta-analisi, in cui sono stati inclusi sette studi osservazionali, ha evidenziato che i pazienti in terapia con statina presentavano il 32% in meno di probabilità di sviluppare depressione rispetto ai pazienti non in trattamento. Anche uno studio svedese ha mostrato che l'uso di statine è stato associato ad un rischio ridotto del 5% di diagnosi di depressione. Altri studi hanno indicato che l'uso di statina è stato associato con un basso rischio di depressione tra gli individui con iperlipidemia e con pregresso ictus. Inoltre, una meta-analisi ha messo in evidenza che le statine sono associate ad un miglioramento dell'umore, così come alcuni dati suggeriscono che le statine potrebbero essere protettive anche contro danno cognitivo e demenza, anche se questi dati sono confusi. Tuttavia, gli studi osservazionali risultano limitati da un sostanziale rischio confondente di *bias* per indicazione e utilizzatori sani, che potrebbero indurre rispettivamente *bias* contro o a favore delle statine. Sono, pertanto, necessari ulteriori studi di alta qualità per confermare tali risultati. Di contro, infatti, uno studio epidemiologico non ha riscontrato l'associazione tra l'uso di statine e il ridotto rischio di disturbi psicologici, altri studi hanno indicato che l'uso di statine può essere associato con un peggioramento cognitivo ed un incremento dei sintomi depressivi tra pazienti di età ≥ 65 anni ed, infine, che il trattamento a lungo termine con statine potrebbe invece provocare sintomi depressivi e depressione. Gli autori sostengono una possibile associazione inversa tra LDL-C e sintomi depressivi, secondo la quale quando i livelli di LDL-C diventano troppo bassi il rischio per i sintomi depressivi risulta maggiore. Una simile associazione è stata suggerita anche per l'ideazione suicidaria, sebbene

alcuni *reports* non supportano tale tesi. Infine, *case reports* relativamente alla possibile associazione tra uso di statine e un'ampia varietà di eventi avversi neuropsichiatrici indicano che tali eventi risultano rari e più frequenti nei pazienti con altri fattori di rischio. In conclusione, RCTs pilota hanno mostrato che le statine, assunte come terapia addizionale agli SSRI per più di 6-12 settimane, hanno effetti antidepressivi, come supportato da un recente studio osservazionale. Tale approccio è, inoltre, sostenuto dal fatto che non vi siano chiare controindicazioni per l'assunzione combinata di antidepressivi e statine.

Potenziali meccanismi che sottendono gli effetti antidepressivi delle statine.

Innanzitutto, i pazienti affetti da depressione presentano livelli più alti di marcatori pro-infiammatori, come ad esempio PCR ed è emerso che le statine riducono i livelli di PCR indipendentemente dai loro effetti ipocolesterolemizzanti. Anche l'azione antiossidante delle statine può contribuire a tale aspetto, attraverso la soppressione di percorsi ossidativi implicati nell'aterogenesi e nell'infiammazione. In secondo luogo, è stata evidenziata la capacità delle statine di diminuire l'attività dell'enzima indoleamina-2,3 diossigenasi (IDO), che nel processo infiammatorio risulta invece incrementato, comportando così una maggiore conversione di triptofano in composti neurotossici. Tali proprietà inibenti sull'IDO delle statine potrebbero dunque comportare livelli di triptofano e serotonina più elevati, i quali possono avere effetti antidepressivi in conformità con l'ipotesi monoaminergica della depressione. Inoltre, poiché l'effetto principale delle statine consiste in una riduzione delle placche vascolari, è stato ipotizzato che il trattamento ipolipemizzante migliora la perfusione cerebrale e l'ossigenazione, con conseguente minore rischio di depressione. Tuttavia, tale effetto vascolare è probabilmente più coerente solo per gli anziani. Infine, il minore rischio di eventi cardiovascolari dovuti al trattamento con statine potrebbe portare ad una migliore qualità della vita e dunque a minore rischio di depressione. Tuttavia, solo pochi studi clinici sulle statine hanno sistematicamente valutato la qualità della vita e non hanno mostrato differenze significative tra pazienti in trattamento con statine rispetto al placebo; pertanto attualmente non vi sono dati che possano supportare tale ipotesi. In conclusione, i meccanismi che sottendono i potenziali effetti antidepressivi delle statine rimangono poco chiari. Perciò, i futuri studi traslazionali dovrebbero mirare a chiarire tale aspetto. Una migliore comprensione del meccanismo o dei meccanismi responsabili di tali effetti antidepressivi consentirebbe, inoltre, un trattamento più mirato dei pazienti.

Terapia personalizzata con statine

Non sono attualmente disponibili dati che indichino quali siano i specifici sottogruppi di pazienti che più probabilmente possono trarre beneficio dal trattamento con statine. Gli studi su altri farmaci antinfiammatori hanno evidenziato che gli individui depressi con livelli di PCR o IL-6 più elevati possono beneficiare maggiormente dei trattamenti antinfiammatori aggiuntivi. Inoltre, alcuni studi hanno indicato che i processi infiammatori comportano una maggiore gravità dei sintomi depressivi neurovegetativi. Pertanto, si può ipotizzare che i pazienti depressi con elevati indicatori infiammatori e/o sintomi neurovegetativi più marcati potrebbero trarre benefici dall'uso di farmaci con proprietà antinfiammatorie (come le statine). Anche la terapia d'associazione statine e antidepressivo triciclico nortriptilina dovrebbe essere esaminata in pazienti depressi, con *markers* infiammatori incrementati e sintomi neurovegetativi, poiché un recente studio ha riportato che la nortriptilina aveva effetti antidepressivi più pronunciati di escitalopram tra gli individui con PCR ≥ 1 mg/L. Un ulteriore parametro per il trattamento mirato potrebbe essere la presenza o assenza di fattori di rischio per CVD o CVD stesse. Poiché è nota una forte comorbidità tra CVD e depressione, i pazienti con depressione con comorbidità CVD (e viceversa) potrebbero riscontrare ulteriori benefici antidepressivi con le statine. Poiché le persone con disturbi mentali sono più a rischio per CVD, alcuni autori sostengono che i criteri di Framingham dovrebbero essere modificati tenendo presente tale rischio. I clinici che prendono in carico pazienti con disturbi mentali dovrebbe considerare un'eventuale terapia preventiva con statine se questi presentano rischi CVD evidenti. Infatti, i dati riferiti a 446 individui con sindrome coronarica acuta e depressione in comorbidità indicano che gli individui trattati con escitalopram e una statina hanno mostrato una migliore risposta al trattamento antidepressivo rispetto a quelli trattati solo con escitalopram. Infine, teoricamente alcune statine potrebbero avere effetti antidepressivi più potenti, sulla base delle loro differenze specifiche e in riferimento ad alcuni parametri, quali ad esempio la loro capacità di attraversare la barriera ematoencefalica (BEE) o di ridurre i livelli

periferici di citochine, rispettivamente più spiccate per la simvastatina e la rosuvastatina. Tuttavia studi clinici hanno dimostrato effetti antidepressivi per lovastatina, atorvastatina e simvastatina, mentre la rosuvastatina non è stata studiata rispetto ai tali effetti. D'altra parte, i diversi effetti in base alla capacità di attraversare la BEE sono supportati da *trial* di confronto *head-to-head* secondo i quali la simvastatina presenta un effetto antidepressivo più elevato dell'atorvastatina. Quindi, vale la pena di indagare se l'alta permeabilità della BEE, per esempio durante l'infiammazione, o livelli elevati di PCR risultino associati a miglior effetti antidepressivi delle singole statine. Attualmente si ripone particolare speranza su marcatori genetici per migliorare la diagnostica, la prevenzione e il trattamento dei disturbi mentali. Gli aspetti farmacogenetici delle statine sono stati principalmente indagati rispetto alla farmacocinetica, che influenza metabolismo e dosaggio, l'efficacia in termini di riduzione di LDL-C e CVD e la tossicità (ad esempio per la miopatia statina-indotta). Recentemente è stato lanciato un test genetico basato sulle varianti del gene di SLCO1B1, che influenza il trasporto delle statine nelle cellule epatiche e che è stato associato ad un aumentato rischio di miopatia. Diversi studi farmacogenetici sono stati condotti sui potenziali effetti che eventuali polimorfismi possono avere sui livelli plasmatici di LDL-C e sugli effetti antinfiammatori delle statine. Ad esempio, Chu e coll. hanno evidenziato che i geni ABCG2, LPA e APOE, associati alla riduzione di LDL-C, non sono invece associati alla riduzione di PCR da rosuvastatina, dimostrando pertanto che i processi che mediano le proprietà antinfiammatorie differiscono da quelli responsabili degli effetti ipolipemizzanti. Lo studio ha identificato, inoltre, i geni specifici per la riduzione di PCR associati al trattamento con rosuvastatina. Tuttavia, al momento non sono disponibili informazioni genetiche rispetto alla miopatia indotta da statina. Pertanto, sono necessari ulteriori studi farmacogenetici sulle statine in relazione al trattamento della depressione.

Diversi studi hanno mostrato che le statine presentano proprietà antinfiammatorie, indipendenti dal loro effetto ipolipemizzante, grazie alle quali potrebbero avere anche effetti antidepressivi. Dati emersi da RCT e studi osservazionali mostrano che le statine hanno effetti antidepressivi se utilizzati come terapia addizionali al trattamento con gli SSRI. Il loro potenziale nella prevenzione primaria della depressione risulta meno chiaro e, pertanto, richiede ulteriori valutazioni.

Poiché i risultati iniziali sembrano promettenti (e poiché le statine sono generalmente ben tollerate), l'effetto antidepressivo delle statine dovrebbe essere indagato attraverso RCT più ampi e con *follow-up* più lunghi, in modo da poter fornire dati più robusti di quelli attualmente disponibili. Tali studi dovrebbero concentrarsi sull'identificazione dei potenziali sottogruppi di pazienti depressi che potrebbero trarre maggiori benefici dal trattamento con statine e se *markers* infiammatori, profili genetici, specifica sintomatologia o comorbidità CVD possano essere predittivi di una migliore risposta al trattamento.

Parole chiave: statine, effetto antidepressivo, sicurezza, revisione di RCT e studi osservazionali

Conflitto di interesse:

Solo un autore (MB) dichiara di aver ricevuto finanziamenti da numerosi aziende farmaceutiche e fondazioni di ricerca. Gli altri autori non dichiarano alcun conflitto.

Riferimento bibliografico:

Köhler-Forsberg O, Gasse C, Berk M, Østergaard SD. Do Statins Have Antidepressant Effects? *NS Drugs*. 2017 Mar 16. [Epub ahead of print].

Note:

* *Scala di valutazione della depressione di Hamilton (HDRS)*: scala che valuta 21 aree diverse per stabilire lo stato depressivo del soggetto. Per ciascuna area, l'esaminatore attribuisce un punteggio che va da 1 (assente) a 5 (grave) o da 1 (assente) a 3 (chiaramente presente). Successivamente, l'esaminatore attribuisce un valore complessivo ad ogni area indagata, utilizzando un punteggio di 0 (assente), 1 (lieve), 2 (moderata), 3 (grave) o 4 (molto grave). Il punteggio totale, dato dalla somma dei punti (da 0 a 4) di ciascuna delle 21 aree, può indicare una possibile depressione (10-15), depressione lieve (16-25), depressione moderata (26-28), e depressione grave (>28).

Efficacia della Spirulina Platensis in soggetti obesi: i risultati di uno studio randomizzato in doppio-cieco*A cura della Dott.ssa Lara Testai*

Spirulina Platensis è un'alga blu-verde nota da tempo per le sue proprietà nutrizionali, legate all'alto contenuto in proteine, vitamine, minerali ed antiossidanti; l'interesse verso di essa è tale che la WHO ritiene che diventerà nel ventunesimo secolo uno dei più comuni componenti curativi e profilattici dei supplementi nutrizionali. Numerosi studi, infatti, riportano gli effetti positivi del trattamento di patologie metaboliche croniche e non-metaboliche con Spirulina.

Nello specifico, gli autori del presente studio hanno valutato gli effetti benefici di Spirulina Platensis in soggetti obesi e le sue conseguenze metaboliche.

L'obesità e il sovrappeso rappresentano dei fattori di rischio responsabili dell'insorgenza di patologie cardiovascolari e alcune forme di cancro. Inoltre il tessuto adiposo addominale è molto ricco di cellule endoteliali, che producono fattori angiogenici, come il vascular endothelium growth factor (VEGF), responsabile della produzione di vasi normali e patologici e considerato un affidabile marker di tumore associato ad obesità.

Dunque il presente trial clinico analizza gli effetti di Spirulina sui livelli lipidici, sul peso corporeo e sul controllo dell'appetito e sulla riduzione della concentrazione sierica di VEGF in 64 pazienti obesi.

I pazienti arruolati, tutti con BMI ≥ 30 Kg/m² sono stati suddivisi in due gruppi, il primo sottoposto al trattamento con 500 mg due volte al giorno di supplemento di Spirulina per 12 settimane e il secondo trattato con il placebo per lo stesso periodo.

Tutti gli individui inclusi nello studio sono stati sottoposti a valutazione dei parametri antropomorfici, dei livelli lipidici e di VEGF, inoltre a ciascuno di loro è stato assegnato un questionario (visual analogue scale o VAS) per misurare l'appetito.

Il risultato dello studio dimostra che il BMI diminuisce maggiormente nel gruppo trattato con Spirulina rispetto al placebo, a cui corrisponde anche una riduzione dell'appetito ($P < 0.008$). Una riduzione significativa del colesterolo totale era osservata nel gruppo di pazienti trattati con Spirulina ($P = 0.002$), senza tuttavia nessuna variazione significativa nei parametri di LDL, trigliceridi ed HDL. Tali risultati positivi sono imputati alla presenza di ficocianina, una proteina solubile in acqua di cui l'alga è molto ricca e che è considerata il principio attivo. Ficocianina, infatti, attraverso la stimolazione della lipoproteine lipasi e dell'attività della trigliceride lipasi, contribuisce alla riduzione del colesterolo e al miglioramento del panel lipidico generale. Dallo studio clinico presentato non emerge una riduzione significativa nella concentrazione sierica di VEGF; dato che contrasta con quanto riportato in un precedente studio pre-clinico condotto su roditori, ma che potrebbe essere imputato al diverso grado di obesità tra gli individui arruolati.

In conclusione, il presente studio clinico dimostra l'efficacia della Spirulina Platensis nei soggetti obesi, confermando l'interesse verso i supplementi a base di essa.

Parole chiave: Spirulina Platensis, obesità, sovrappeso, VEGF, indici antropometrici, profilo lipidico.

Fonte bibliografica:

Zeinalian R., Abbasalizad Farhangi M., Shariat A., Saghafi-Asl M. The effects of Spirulina Platensis on anthropometric indices, appetite, lipid profile and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in obese individuals: a randomized double blinded placebo controlled trial. BMC Complementary and Alternative Medicine (2017) 17:225.

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/farmaci/info_farmaci.php

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, 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

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
