



**Newsletter numero 179 dell' 01.12.2015**

**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

- Isosorbide mononitrato nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata.
- Studio prospettico, non-interventistico sull'utilizzo di panitumumab in monoterapia in pazienti con cancro del colon ricorrente o progressivo: lo studio VECTIS
- Farmaci anti-ipertensivi in gravidanza: studio di popolazione
- Analisi retrospettiva del ruolo della gemcitabina come terapia di seconda linea nel cancro metastatizzato del pancreas in seguito a progressione di malattia durante trattamento con FOLFIRINOX
- Differenze nelle reazioni avverse tra farmaci e mezzi di contrasto: risultati derivanti dal sistema di segnalazione spontanea
- Il consumo di caffè diminuisce il rischio di fibrosi epatica e cirrosi: risultati di una meta-analisi
- Quanto vengono utilizzati i biosimilari nella pratica clinica? Uno studio retrospettivo basato sulla popolazione italiana relativo ai farmaci stimolanti l'eritropoiesi tra il 2009 e il 2013

**- Dispositivi Medici in Evidenza -**

- Outcome clinici a breve termine sui dispositivi TAVR di prima generazione vs dispositivi a flusso diretto (DFM): un'analisi monocentrica.
- Valutazione della relazione tra soddisfazione del dispositivo inalatorio, aderenza alla terapia e outcome: uno studio prospettico, real world, trasversale di pazienti asmatici adulti americani e medici
- Infusione di microsferi di ittrio-90: incidenza ed esito di occlusioni nel sistema di rilascio durante 885 somministrazioni

**Isosorbide mononitrato nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata**

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Circa la metà dei pazienti con scompenso cardiaco manifestano una frazione di eiezione conservata.

In pazienti con insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione, i nitrati a rilascio prolungato portano ad un miglioramento di tolleranza e attività, come valutato dal test da sforzo massimale o submassimale. Anche se i nitrati sono comunemente prescritti per alleviare i sintomi di insufficienza cardiaca, gli effetti dei nitrati in pazienti con insufficienza cardiaca e frazione d'eiezione preservata non sono stati ampiamente studiati.

Il trial clinico *Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (NEAT-HFpEF) si pone lo scopo di verificare l'ipotesi che l'isosorbide mononitrato a rilascio prolungato aumenti il livello di attività fisica giornaliera in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata, mediante valutazione con accelerometri indossati dai pazienti.

Sono stati presi in considerazione pazienti ambulatoriali con diagnosi di scompenso cardiaco con 50 anni di età o più anziani e con terapia medica stabile. I pazienti dovevano avere una frazione di eiezione del 50% o più e evidenze obiettive di insufficienza cardiaca. I criteri di esclusione sono stati una pressione arteriosa sistolica inferiore a 110 mmHg o maggiore di 180 mmHg, una precedente reazione avversa al principio attivo o contemporanea terapia con altri nitrati a rilascio prolungato o con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5.

Questo è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e *crossover*.

Una volta arruolati, i pazienti sono stati sottoposti a studi di riferimento, tra cui ecocardiografia, e valutazione di *endpoint* secondari, tra cui la qualità della vita, il punteggio nel test di 6 minuti di camminata e i livelli di *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (*NT-proBNP*).

I pazienti sono stati forniti di una cintura attrezzata con due monitor di attività cinetiche (*Kersh Healt*) contenenti accelerometri TriAxis (KXUD9-2050, Kionix) ad alta sensibilità. Le misurazioni dell'accelerometro sono espresse come unità arbitrarie.

I pazienti sono stati assegnati casualmente in un rapporto 1:1 ad uno dei due gruppi di trattamento (prime 6 settimane di placebo con *crossover* per 6 settimane di isosorbide mononitrato o 6 settimane di isosorbide mononitrato con *crossover* per 6 settimane di placebo). Secondo il disegno *crossover*, gli stessi pazienti sono stati confrontati nei due periodi di trattamento. I farmaci in studio sono stati preparati come compresse da 30 mg di isosorbide mononitrato e placebo.

Durante ciascun periodo di 6 settimane, i pazienti sono stati istruiti ad assumere il farmaco in studio per le prime 2 settimane (fase basale durante il primo periodo e fase di *washout* durante il secondo periodo), seguita da una compressa (30 mg al giorno) per 1 settimana, due compresse (60 mg una volta al giorno) per 1 settimana, e quattro compresse (120 mg una volta al giorno) fino alla successiva visita di studio, per un trattamento della durata di almeno 2 settimane e fino a 4 settimane.

I pazienti sono stati chiamati settimanalmente per valutare eventuali effetti collaterali e valutare il rispetto delle procedure di studio. I soggetti che hanno avuto effetti collaterali inaccettabili sono stati autorizzati a tornare alla dose precedente. Dopo il primo periodo, i pazienti sono tornati al centro studi per ripetere la valutazione degli *endpoint* ed effettuare il *crossover* del farmaco in studio. Dopo il secondo periodo, i pazienti sono nuovamente tornati a ripetere la valutazione degli *endpoint*.

L'*endpoint* primario è stato un confronto tra la media delle unità dell'accelerometro giornaliera nel periodo in cui i pazienti sono stati trattati con la dose di 120 mg di isosorbide mononitrato rispetto al placebo. Inoltre, altri due *endpoint* di attività accelerometro-derivata sono stati valutati: le ore medie di attività al giorno durante la somministrazione della dose di 120 mg e l'attività durante tutta la durata dello studio.

Nel periodo in studio, 110 pazienti sono stati arruolati nello studio. La durata media di insufficienza cardiaca era di 1.8 anni, mentre la frazione di eiezione media era del 63%.

Per quel che riguarda l'*endpoint* primario, le medie di unità dell'accelerometro giornaliere durante la fase di 120 mg, hanno subito una tendenza non significativa ( $p = 0.06$ ) verso una minore attività durante la somministrazione di isosorbide mononitrato se confrontate con il placebo.

I pazienti sono stati attivi per un minor numero di ore del giorno (-0.30 ore; 95% CI, -0.55 a -0.05;  $p = 0.02$ ) durante la fase di 120 mg di somministrazione di isosorbide mononitrato rispetto al placebo. Durante tutti i regimi di dose farmacologica (30 mg a 120 mg), i pazienti sono stati meno attivi (-439 unità dell'accelerometro al giorno; 95% CI, -792 a -86;  $p = 0.02$ ) durante l'assunzione di isosorbide mononitrato rispetto al placebo. Rispetto al basale, la media giornaliera di unità d'accelerometro è risultata diminuita con dosi crescenti di isosorbide mononitrato, ma non con il placebo.

Per quel che riguarda gli *endpoint* secondari, il trattamento con isosorbide mononitrato non ha portato ad un miglioramento nel test di 6 minuti di camminata, mentre ha portato ad un peggioramento nella valutazione della qualità della vita e nei livelli di *N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)*. Un maggior numero di pazienti, infine, ha interrotto la cura con isosorbide mononitrato rispetto al placebo.

In conclusione, nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata, la somministrazione di isosorbide mononitrato, rispetto al placebo, provoca una diminuzione dei livelli di attività giornaliera. Inoltre, l'isosorbide mononitrato non ha migliorato la capacità d'esercizio, la qualità della vita, o livelli di *N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)* in questi pazienti.

**Parole chiave:** Insufficienza cardiaca, Isosorbide mononitrato, Attività fisica

**Conflitto di interessi:** Nessuno.

**Riferimenti bibliografici:** Margaret M. Redfield, M.D., Kevin J. Anstrom, Ph.D., James A. Levine, M.D., Gabe A. Koepp, M.H.A., Barry A. Borlaug, M.D., Horng H. Chen, M.D., Martin M. LeWinter, M.D., Susan M. Joseph, M.D., Sanjiv J. Shah, M.D., Marc J. Semigran, M.D., G. Michael Felker, M.D., Robert T. Cole, M.D., Gordon R. Reeves, M.D., Ryan J. Tedford, M.D., W.H. Wilson Tang, M.D., Steven E. McNulty, M.S., Eric J. Velazquez, M.D., Monica R. Shah, M.D., and Eugene Braunwald, M.D. *Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. N Engl J Med. (Nov 2015).

### Studio prospettico, non-interventistico sull'utilizzo di panitumumab in monoterapia in pazienti con cancro del colon ricorrente o progressivo: lo studio VECTIS

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Nonostante i miglioramenti nella diagnosi e nel trattamento del cancro del colon retto metastatico (mCRC), esso rimane la seconda causa di morte per cancro nell'Unione Europea con 215,000 morti nel 2012. Il trattamento del mCRC è generalmente basato su chemioterapia di combinazione (5-fluorouracile, oxaliplatino, e irinotecano), e terapia "target" che prevede l'utilizzo di farmaci quali panitumumab, cetuximab, bevacizumab, aflibercept, e regorafenib. In pazienti in progressione di malattia dopo la terapia di seconda-linea, le appropriate opzioni terapeutiche sono meno chiare. Mentre per alcuni pazienti la chemioterapia può rappresentare ancora un'opzione, il panitumumab ed il cetuximab, due anticorpi monoclonali (mAbs) diretti contro l'epidermal growth factor receptor (EGFR), si sono dimostrati efficaci in monoterapia anche oltre la seconda-linea di trattamento. Tossicità cutanee (STs) sono comuni durante il trattamento, ed è stata riportata un'associazione positiva tra severità della ST e outcome.

Scopo di questo studio è stato quello di raccogliere informazioni sulla monoterapia con panitumumab in pazienti con cancro del colon retto metastatico con *KRAS* esone 2 wild-type.

Lo studio VECTIS era uno studio open-label, prospettico, osservazionale, non-interventistico condotto tra dicembre 2008 e luglio 2013 in sei Paesi della CEE: Bulgaria, Repubblica Ceca, Ungheria, Polonia, Slovenia e Slovacchia. I pazienti erano adulti ( $\geq 18$  anni), con mCRC, *KRAS*

WT confermato istologicamente o citologicamente, che avevano fallito una precedente chemioterapia con 5-fluorouracile, oxaliplatino e irinotecano. Al momento dell'inclusione nello studio i pazienti dovevano aver ricevuto panitumumab per almeno 4 settimane (corrispondenti a due cicli), al fine di assicurare che la decisione di prescrivere panitumumab fosse indipendente dallo studio. I pazienti ricevevano panitumumab in monoterapia (6 mg/kg ogni 2 settimane) per 18 cicli totali. L'incidenza e la severità delle STs era valutata in accordo con la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0. L'efficacia era valutata come rate di controllo della malattia (DCR), risposta tumorale e mancanza di progressione. L'incidenza di ST e di altre reazioni avverse (ADRs) era registrata come Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) e qualità della vita.

Tutti i pazienti ricevevano panitumumab 6 mg/kg, una volta ogni due settimane in monoterapia (Vectibix®, Amgen BV, Breda, the Netherlands). Il periodo di osservazione per ciascun paziente iniziava il primo giorno del ciclo di monoterapia e terminava alla fine della terapia con panitumumab o dopo un massimo di 18 cicli. I pazienti erano 632 (64.6% maschi; età media 62.3 anni). Una ST, principalmente di grado 1/2, si manifestava nell'84.3% dei pazienti, e l'82.7% richiedeva trattamento. ADRs non cutanee si manifestavano nel 3.5% dei pazienti. Alla fine del trattamento il DCR era pari al 58.9% overall, ed era pari al 53.8% ed al 62.7%, in pazienti con ST grado 0/1 e grado 2/3 rispettivamente. Un'associazione significativa era osservata tra grado di ST e migliore risposta ( $P=0.0009$ ), DCR ( $P=0.0046$ ), risposta tumorale ( $P=0.0002$ ), e malattia libera da progressione ( $P=0.0084$ ). Al termine dello studio il 67.4% dei pazienti aveva un ECOG PS di 0/1. La qualità della vita era valutata "molto buona" o "buona" nel 70.3% dei pazienti.

In conclusione questo studio ha dimostrato che la monoterapia con Panitumumab mostrava un'adeguata efficacia e sicurezza in pazienti con cancro del colon-retto metastatico con KRAS esone 2 wild-type. L'ADR più comune era ST di grado 1/2.

**Riferimento bibliografico:** Prospective noninterventional study on the use of panitumumab monotherapy in patients with recurrent or progressive colorectal cancer: the VECTIS study. Radek Lakomy<sup>1,2</sup> Wojciech Rogowski<sup>3</sup> Bela Piko<sup>4</sup>, Zh Mihaylova<sup>5</sup>, Eva Pritzova<sup>6</sup>, Lucia Kvocekova<sup>7</sup>, <sup>1</sup>Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; <sup>2</sup>Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; <sup>3</sup>Department of Chemotherapy, Warmia and Masuria Oncology Center, Olsztyn, Poland; <sup>4</sup>Pándy Kálmán County Hospital, Gyula, Hungary; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria; <sup>6</sup>F.D. Roosevelt Teaching Hospital with Polyclinic, Banská Bystrica, Slovak Republic; <sup>7</sup>AMGEN s.r.o., Prague, Czech Republic. Cancer Management and Research 2015;7 311-318.

**Conflitto di interessi:** Nessuno dichiarato.

### Farmaci anti-ipertensivi in gravidanza: studio di popolazione

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'ipertensione in gravidanza viene distinta in preesistente (cronica, con valori pressori di almeno 140/95 mmHg prima della ventesima settimana di gestazione) o gestazionale (insorge dopo la ventesima settimana e che regredisce entro 42 giorni dal parto), sulla base di differenti fattori diagnostici e terapeutici e sulla presenza o meno di pre-eclampsia. Metildopa e labetalolo sono considerati farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione grave, mentre la nifedipina rappresenta un'alternativa di seconda linea; l'uso di ACE-inibitori e sartani è, invece, sconsigliato in gravidanza a causa del rischio di anomalie fetali (ritardo dello sviluppo intrauterino, ipotensione neonatale, oligoidramnios e pervietà del dotto arterioso) associate al loro utilizzo. Anche i diuretici non sono raccomandati in quanto possono determinare ipoperfusione placentare. Tra i  $\beta$ -bloccanti l'atenololo è sconsigliato per il rischio di ritardo della crescita intrauterina, parto pretermine, ipoglicemia e bradicardia neonatale. Nessuno studio, ad oggi, è stato condotto con l'obiettivo di valutare l'aderenza alle linee guida delle *European Society of Hypertension*- ESH e *European Society of Cardiology*- ESC.

In tale contesto, quindi, è stato condotto uno studio osservazionale di coorte al fine di

valutare l'utilizzo di farmaci antipertensivi non raccomandati in gravidanza e verificare se alcune caratteristiche individuali di popolazione (età, livello di istruzione e stato di salute) rappresentassero dei fattori predisponenti per lo stesso.

Lo studio è stato condotto in Lombardia (Italia) su una coorte di donne gravide ivi residenti, incluse in uno studio precedente che valutava gli effetti sulla gravidanza del vaccino pandemico A/H1N1. La coorte ha incluso tutte le gravidanze singole nel periodo compreso tra ottobre 2009 e settembre 2010; sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: residenza diversa dalla regione Lombardia, età inferiore ai 12 o superiore ai 55 anni, gravidanze multiple o avvenute prima della ventiduesima o dopo la quarantaduesima settimana gestazionale, presenza di anomalie cromosomiche o infezioni virali congenite. Non sono stati, infine, inclusi gli aborti volontari o spontanei. L'inizio della gravidanza è stato calcolato sottraendo l'età gestazionale (settimane di amenorrea) dalla data del parto: il periodo di pre-gestazione è stato definito come 180 giorni precedenti l'inizio della gravidanza. Il periodo compreso tra l'inizio della gravidanza e il 90° giorno è stato definito come primo trimestre di gravidanza, quello tra il 91° e il 180° secondo trimestre, e il terzo trimestre dal 181° giorno fino alla data del parto. Per lo studio in oggetto sono stati utilizzati il registro nascite, le dimissioni ospedaliere, le prescrizioni farmacologiche e le cartelle cliniche. Il registro nascite della regione Lombardia è stato usato per identificare la coorte di donne gravide e per ottenere informazioni, quali il livello di istruzione, lo stato occupazionale, l'età gestazionale e i dati relativi al parto. Dal database delle dimissioni ospedaliere sono state raccolte informazioni quali l'età, la data di ricovero e di dimissione, procedure diagnostiche e di intervento secondo l'ICD-9. Il database di prescrizione ha fornito informazioni sulle prescrizioni da parte della medicina territoriale. Per ogni prescrizione sono state raccolte le seguenti informazioni: codice del paziente, data della prescrizione, codice di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei farmaci e numero delle confezioni; dalle cartelle cliniche, infine, sono state raccolte informazioni relative ad eventuali malattie croniche concomitanti (come diabete, ipertensione o epilessia). I farmaci antipertensivi sono stati suddivisi in raccomandati e non raccomandati; nel primo gruppo sono stati inclusi i seguenti principi attivi: metildopa, labetalolo e nifedipina; nel secondo, invece, tutti gli altri anti-ipertensivi, quali ACE-inibitori, sartani, diuretici,  $\beta$ -bloccanti (tranne labetalolo) e associazioni. Sono stati considerati utilizzatori prevalenti le donne con almeno una prescrizione dei farmaci appena descritti avvenuta nei sei mesi precedenti la data d'inizio della gestazione e proseguita durante la stessa. Gli utilizzatori incidenti sono stati definiti come le donne che hanno cominciato la terapia antipertensiva durante la gravidanza. Successivamente, quindi, sono state distinte nell'ambito della coorte le donne esposte e non esposte a farmaci antipertensivi raccomandati e non. E' stata, poi, effettuata un'ulteriore analisi nell'ambito solo degli utilizzatori incidenti distinguendoli in base alla classe terapeutica del farmaco incidente. Gli utilizzatori prevalenti, incidenti e soggetti non esposti sono stati descritti in base a fattori socio-demografici (età, stato civile e socio-economico) e anamnesi gravidica (precedenti parti naturali o cesarei); il confronto è stato effettuato tramite il test del Chi-quadro. Il numero delle ospedalizzazioni avvenute nell'anno precedente, eventuali comorbidità e l'uso di farmaci nei sei mesi precedenti l'inizio della gestazione, sono stati considerati come variabili proxy dello stato generale di salute e dell'utilizzo di interventi sanitari. Le comorbidità sono state identificate con i codici ICD-9 delle dimissioni ospedaliere e i farmaci prescritti in base al codice ATC. Sono stati inoltre presi in considerazione cinque principali categorie di potenziali fattori confondenti: caratteristiche demografiche, stato socio-economico, storia di precedenti gravidanze, storia di comorbidità, farmaci assunti e cure ricevute all'inizio della gestazione. E' stato, quindi, analizzato l'utilizzo dei farmaci antipertensivi nelle utilizzatrici incidenti e prevalenti nei tre trimestri di gravidanza ed effettuata un'analisi di sensibilità escludendo le prescrizioni che ricadevano nelle prime sei settimane di gestazione, essendo probabilmente avvenute prima della diagnosi di gravidanza. Età, nazionalità, fattori socio-economici e stato di salute delle donne incluse nella coorte sono stati valutati come possibili fattori determinanti l'utilizzo di farmaci non raccomandati tramite un modello di regressione logistica. L'Odds Ratio è stato calcolato con un intervallo di confidenza del 95%. La coorte è risultata composta di 86171 donne, 1009 (1,2%) delle quali esposte a farmaci anti-ipertensivi in gravidanza. 334 (33,1%) sono risultate utilizzatrici prevalenti e 675 (66,9%) incidenti. Il resto della coorte (85162) ha incluso 352 donne (0,4%) esposte a farmaci anti-ipertensivi in età pre-gestazionale che avevano sospeso la terapia all'inizio della gravidanza. L'età media delle



utilizzatrici prevalenti (35,4 anni) è risultata maggiore rispetto a quella delle incidenti e alle donne non esposte (età media di 32,8 e 31,8 anni, rispettivamente). Inoltre, le utilizzatrici prevalenti hanno mostrato una maggiore frequenza di patologie concomitanti e farmaci prescritti prima dell'inizio della gravidanza rispetto gli altri due gruppi (59,9% vs 51,7% vs 36,2%). Dai risultati dello studio è emersa una riduzione della prevalenza dell'uso dei farmaci durante l'intero periodo gestazionale (0,8% nel periodo pre-gestazionale, 0,3% nel primo trimestre e 0,2% nel secondo e terzo). Circa il 50% (352/686) delle donne ha interrotto le terapie prima dell'inizio della gravidanza e, nell'ambito di quelle che avevano assunto farmaci raccomandati nel periodo pre-gestazionale, la percentuale si è ridotta a 42% (46/110). L'esposizione a farmaci non raccomandati è risultata più alta nel primo trimestre (N=172, 61,4%), riducendosi al 25,6% (N=45) e 26,3% (N=49) rispettivamente nel secondo e terzo trimestre. In particolare, tale riduzione è ascrivibile soprattutto agli ACE-inibitori e sartani (da soli o in combinazione con altri anti-ipertensivi) il cui utilizzo si riduce da 18% e 11% nel primo trimestre a 5,4% e 1,1% nel terzo. Anche l'esposizione ai  $\beta$ -bloccanti (labetalolo escluso) si è ridotta dal 24,3% nel primo trimestre al 13,1% e 13,4%, rispettivamente nel secondo e terzo trimestre. Dai dati è emerso un incremento nel corso della gravidanza della proporzione di donne esposte a farmaci antipertensivi raccomandati: 38,6% (N=108) nel primo trimestre fino al 73,7% (N=137) nel terzo. Relativamente ai calcio-antagonisti diidropiridinici è stato evidenziato un aumento dal 28,9% al 47,3%; più evidenti i dati riguardanti la metildopa il cui utilizzo è aumentato dal 10,4% al 32,8% nel corso del periodo gestazionale. Anche se in base alle linee guida ESH-ESC il labetalolo è un farmaco raccomandato, nell'ambito delle utilizzatrici prevalenti solo una bassa percentuale (12/686; 1,7%) è risultata esposta a tale antipertensivo durante l'intero periodo gestazionale. Dall'analisi di sensibilità, escludendo le prime sei settimane di gestazione, l'esposizione a farmaci non raccomandati durante il primo trimestre è risultata solo lievemente ridotta (da 61,4% a 53,0%). Tra le donne che non avevano assunto farmaci antipertensivi nei 6 mesi precedenti l'inizio della gravidanza, la percentuale delle utilizzatrici incidenti è aumentata da 0,1% (N=135) a 0,2% (N=160) e a 0,5% (N=380) rispettivamente nel primo, secondo e terzo trimestre. In particolare, nel primo trimestre di gravidanza l'esposizione a farmaci raccomandati (35,6%) è risultata più bassa di quella a farmaci non raccomandati (64,4%); la maggior parte delle donne aveva assunto calcio-antagonisti diidropiridinici o metildopa nel secondo (63,7%) e nel terzo trimestre (82,6%). I farmaci non raccomandati più utilizzati sono stati i  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori e sartani (da soli o in combinazione) e meno i diuretici. Tuttavia, l'esposizione a tali farmaci ha mostrato un trend negativo nelle ultime fasi della gravidanza. L'uso di  $\beta$ -bloccanti e ACE-inibitori è risultato dimezzato nel secondo e terzo trimestre e questa riduzione è stata più evidente per i sartani (dal 5,6% nel secondo trimestre allo 0,5% nel terzo). Lo studio, inoltre, ha evidenziato che le malattie concomitanti e prescrizioni di farmaci precedenti l'inizio della gravidanza aumentavano il rischio di esposizione a farmaci. In particolare il rischio è risultato aumentato in maniera proporzionale con il numero di patologie concomitanti, raggiungendo il massimo in pazienti con almeno 4 patologie concomitanti (OR 2,68%; 95% CI 1,10 - 6,73). L'età, la nazionalità, il livello di istruzione, lo stato occupazionale e la storia clinica (parti precedenti, eventuali cesarei, numero di ospedalizzazioni prima dell'inizio della gravidanza), non sono variabili risultate associate al rischio di ricevere farmaci non raccomandati durante la gravidanza.

I risultati di questo studio clinico suggeriscono che l'uso di farmaci antipertensivi non raccomandati, secondo quanto suggerito dalle più autorevoli linee guida, durante la gravidanza si è ridotto. Tuttavia, l'utilizzo di quelli non raccomandati rappresenta un fenomeno che persiste e che, pertanto desta preoccupazione.

**Parole chiave:** farmaci antipertensivi, gravidanza, linee guida

**Conflitto di interesse:** Gli autori di chiarano di non avere conflitti di interesse

**Riferimento bibliografico:** D'Amore C, Trotta F, Da Cas R, Zocchetti C, Cocci A, Traversa G. Antihypertensive drug use during pregnancy: a population based study. Ann Ist Super Sanita. 2015 Jul-Sep;51(3):236-43.

**Analisi retrospettiva del ruolo della gemcitabina come terapia di seconda linea nel cancro metastatizzato del pancreas in seguito a progressione di malattia durante trattamento con FOLFIRINOX***A cura di Emanuela Salvatorelli*

L'adenocarcinoma pancreatico rappresenta uno dei tumori con più elevata mortalità, provocando circa 266.000 decessi all'anno in tutto il mondo. La chirurgia è l'unica terapia potenzialmente curativa, ma tuttavia a causa della diagnosi tardiva è fattibile solo nel 15%-20% dei pazienti e anche dopo resezione, la prognosi è comunque limitata. La chemioterapia sistemica offre dei buoni risultati, portando ad un miglioramento dei sintomi associati alla malattia e della sopravvivenza globale (OS; overall survival) rispetto alla terapia di supporto (BSC; best supportive care). Fino a poco tempo fa la terapia di prima linea si basava sulla chemioterapia con gemcitabina con cui si raggiungevano benefici clinici in termini di miglioramento del dolore (misurato come consumo di analgesici e intensità del dolore), del "Karnofsky performance status" e del peso; inoltre la gemcitabina mostrava anche un lieve incremento in termini di sopravvivenza globale (fino a 5-6 mesi). Nello studio clinico di fase III PRODIGE si confrontava la terapia di prima linea con FOLFIRINOX (5-fluorouracile, oxaliplatino e irinotecano) con gemcitabina in 342 pazienti con cancro metastatizzato del pancreas. I risultati ottenuti dimostravano che la terapia con FOLFIRINOX portava un incremento della sopravvivenza libera da progressione (PFS; progression-free survival) e della sopravvivenza globale. Pertanto la terapia con FOLFIRINOX è considerata la terapia standard di prima linea per pazienti con un buon "performance status". Nonostante la terapia di prima linea del cancro metastatizzato del pancreas abbia dato buoni risultati, tutti i pazienti alla fine presentavano progressione della malattia. Nonostante la mancanza di studi clinici a supporto dei vantaggi della terapia di prima linea, la chemioterapia a base di gemcitabina è stata utilizzata abitualmente come terapia di seconda linea in pazienti che non rispondevano a terapia con FOLFIRINOX.

Tenendo presente la necessità di dimostrare il reale beneficio della gemcitabina come terapia di seconda linea nei pazienti precedentemente trattati con FOLFIRINOX, gli autori si sono posti l'obiettivo di valutare la loro esperienza retrospettiva con gemcitabina come terapia di seconda linea in pazienti che presentavano progressione della malattia durante trattamento con FOLFIRINOX.

Per l'analisi sistematica sono stati presi in considerazione 20 pazienti (dal gennaio 2011 a luglio 2014) con diagnosi di adenocarcinoma pancreatico avanzato trattati con gemcitabina come terapia di seconda linea dopo progressione della malattia durante terapia di prima linea con FOLFIRINOX. I criteri di inclusione per questa review sistematica sono stati: i) diagnosi istologica di tumore avanzato al pancreas; ii) progressione di malattia durante terapia di prima linea con FOLFIRINOX; iii) somministrazione di almeno un ciclo di gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa fino a progressione di malattia). L'obiettivo primario è stato la valutazione della sopravvivenza libera da progressione, definita come intervallo di tempo tra la prima somministrazione di gemcitabina e il tempo di insorgenza della progressione della malattia, valutata attraverso studi di imaging o decesso del paziente. La sopravvivenza globale è stata definita come intervallo di tempo tra la prima somministrazione di gemcitabina e il tempo di morte o dell'ultimo follow-up. Il valore medio della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale era di 2.0 mesi e di 5.7 mesi, rispettivamente. Non sono stati riportati decessi in relazione al trattamento chemioterapico. Attualmente i regimi terapeutici da considerare come terapie di prima linea, in alternativa alla gemcitabina, sono FOLFIRINOX e nab-paclitaxel/gemcitabina. Poiché quest'ultimo non è stato ancor approvato in Brasile, FOLFIRINOX rappresenta il trattamento di prima linea per pazienti con cancro metastatizzato del pancreas e con buon "performance status". Tuttavia i pazienti vanno in progressione di malattia in quanto sviluppano resistenza (attraverso una sotto-popolazione di cellule resistenti o attraverso cambiamenti stromali in relazione a stati infiammatori del microambiente cellulare). Pertanto c'è sempre più la necessità di sviluppare ulteriori opzioni di trattamento da utilizzare nelle successive linee di terapia. Per quanto riguarda il trattamento di seconda linea, la terapia con OFT (oxaliplatino, 5-fluorouracile, leucovorin) è l'unico regime terapeutico

valutato in uno studio clinico randomizzato verso placebo, dopo progressione di malattia durante trattamento con gemcitabina. Lo studio clinico tedesco CONKO, in cui 36 pazienti venivano randomizzati a somministrazione di OFF oppure BSC, dimostrava una più lunga sopravvivenza globale nel gruppo sottoposto a chemioterapia. Tuttavia la terapia di prima linea utilizzata nello studio CONKO era a base di gemcitabina, che al momento dello studio rappresentava il regime terapeutico standard. D'altra parte, lo studio canadese multicentrico PANCREOX non forniva risultati migliori quando al 5-fluorouracile veniva associato l'oxaliplatino nella terapia di seconda linea, dopo fallimento con gemcitabina. Recentemente è stata riportata un'analisi sistematica che valutava il ruolo della terapia di seconda linea nel tumore metastatizzato del pancreas dopo progressione della malattia sotto trattamento con gemcitabina. Su un totale di 1503 pazienti arruolati nello studio, 1269 che erano stati trattati con terapia di seconda linea presentavano una sopravvivenza globale di 6 mesi rispetto a 2.8 mesi dei pazienti trattati con BSC. La terapia a base di gemcitabina e platino mostrava una sopravvivenza libera da progressione e una sopravvivenza globale pari a 4 e 6 mesi rispetto a 1.6 e 5.3 mesi con altri regimi terapeutici, rispettivamente. La combinazione di 5-fluorouracile e composti del platino comportava un incremento della sopravvivenza libera da progressione a 2.9 mesi e della sopravvivenza globale a 5.7 mesi. Data la comprovata efficacia della terapia di prima linea con gemcitabina, e l'assenza di un regime standard di seconda linea per pazienti che risultavano refrattari a FOLFIRINOX, la gemcitabina è stata utilizzata come terapia di seconda linea, nonostante la mancanza di studi clinici a supporto dei suoi reali benefici in questo contesto. Gli autori hanno riportato la loro personale esperienza nell'utilizzo di gemcitabina in pazienti che erano stati precedentemente trattati con FOLFIRINOX e che mostravano un valore medio in termini di sopravvivenza libera da progressione di 2 mesi e un valore medio di sopravvivenza globale di 5.7 mesi. Questi risultati erano comparabili con quelli ottenuti in seguito a terapia di prima linea con gemcitabina, suggerendo che i pazienti che progredivano durante la terapia con FOLFIRINOX avrebbero potuto beneficiare anche di un trattamento di seconda linea. Rimane comunque da chiarire se effettivamente la gemcitabina rappresenti la terapia di seconda linea più efficace per il trattamento di pazienti che progrediscono durante FOLFIRINOX. Per le terapie di prima linea, la combinazione di gemcitabina e nab-paclitaxel sembra essere più efficace rispetto a gemcitabina da sola, come dimostrato nello studio clinico MPACT. In particolare, 861 pazienti con carcinoma pancreatico avanzato erano randomizzati a ricevere gemcitabina da sola o gemcitabina più nab-paclitaxel come terapia di prima linea. I risultati dimostravano un significativo incremento in termini di sopravvivenza globale nel gruppo di pazienti trattati con la combinazione dei due farmaci. Questi risultati suggerivano che la terapia con l'associazione di gemcitabina più un composto del platino o un tassano dovrebbe essere valutata come terapia di seconda linea in studi clinici randomizzati. Tuttavia questa analisi retrospettiva presenta alcuni importanti limiti. I principali sono la natura retrospettiva della review e il ridotto numero di pazienti; inoltre, non sono stati valutati i dati circa gli effetti collaterali avversi. Nonostante queste limitazioni, questo studio è stato il primo a riportare l'uso della gemcitabina come terapia di seconda linea per pazienti precedentemente trattati con terapia di prima linea a base di FOLFIRINOX. Il numero ridotto dei pazienti conferma che solo pochi individui affetti da cancro metastatizzato del pancreas presentavano delle condizioni cliniche e un "performance status" tali da poter beneficiare di un trattamento di seconda linea piuttosto che di BSC. Questa analisi rimane comunque la prima a riportare l'uso della gemcitabina come terapia di seconda linea in pazienti precedentemente trattati con FOLFIRINOX, che attualmente rappresenta il trattamento standard di prima linea nei pazienti con cancro metastatizzato del pancreas e con buon "performance status".

Questa review retrospettiva suggerisce che la gemcitabina potrebbe rappresentare ragionevolmente la terapia di seconda linea in pazienti con carcinoma avanzato del pancreas che progrediscono durante trattamento con FOLFIRINOX.

Solo uno studio clinico di fase III che confronti la gemcitabina verso BSC potrebbe valutare i reali vantaggi di questa chemioterapia dopo progressione di malattia durante trattamento con FOLFIRINOX.

**Parole chiave:** adenocarcinoma pancreatico; gemcitabina; seconda-linea; analisi retrospettiva



**Conflitto di interesse:** Gli autori di chiarano di non avere conflitti di interesse

**Riferimento bibliografico:** da Rocha Lino A, Abrahão CM, Brandão RM, Gomes JR, Ferrian AM, Machado MC, Buzaid AC, Maluf FC, Peixoto RD. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis. J Gastrointest Oncol. 2015 Oct;6(5):511-5.

### **Differenze nelle reazioni avverse tra farmaci e mezzi di contrasto: risultati derivanti dal sistema di segnalazione spontanea**

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), una reazione avversa a farmaci (*Adverse Drug Reaction*, ADR) è una risposta nociva e non intenzionale correlata all'uso di un medicinale. E' molto importante poter identificare e stabilire misure preventive per ridurre l'insorgenza di tali ADR e garantire una maggiore sicurezza dei pazienti. La Farmacovigilanza è, infatti, l'attività volta all'identificazione precoce e alla prevenzione delle sospette ADR associate ai farmaci, che si avvale principalmente del sistema di segnalazione spontanea.

Studi epidemiologici precedenti hanno evidenziato un ruolo critico dei mezzi di contrasto (CM) nell'insorgenza delle ADR. Tuttavia, dati relativi alla sicurezza d'uso dei CM sono spesso carenti. Il sistema di segnalazione spontanea attuato negli ospedali può aiutare a definire la sicurezza d'uso degli stessi dopo la loro commercializzazione. Esistono diversi strumenti per la valutazione delle ADR, anche se questi non sono adeguatamente adattati ai CM. Ad ogni modo, tali strumenti dovrebbero essere utili per analizzare le ADR associate ai CM e per confrontarle con quelle indotte da tutti gli altri farmaci (non-CM). La correlazione causale riveste, inoltre, un ruolo chiave nella valutazione delle ADR e, sebbene diverse tecniche siano state sviluppate a tale scopo, non vi è un *gold standard* universalmente riconosciuto per la determinazione del nesso di causalità. Pertanto, possono esistere discrepanze tra gli strumenti ad oggi disponibili.

La finalità del presente studio è stata quella di analizzare le ADR, derivanti dalle segnalazioni spontanee raccolte presso un Centro di Farmacovigilanza ospedaliero, evidenziando le differenze tra quelle correlate ai farmaci (D-ADR) e quelle correlate ai mezzi di contrasto (CM-ADR). Tali ADR sono state valutate nel complesso e in base alla loro frequenza, tipologia, gravità, prevenibilità e causalità.

Questo studio è stato condotto presso la struttura ospedaliera *St. Mary* (avente 660 posti letto) a Daejeon, nella Repubblica di Corea. Tale struttura afferisce al Centro regionale di Farmacovigilanza, che ha sviluppato un sistema computerizzato per la segnalazione di ADR. A seguito dell'implementazione del sistema informatico avvenuta nel giugno 2010, le ADR segnalate spontaneamente sono state retrospettivamente raccolte esaminando le cartelle cliniche elettroniche (*Electronic Medical Record*, EMR). Le ADR sono state classificate come dovute alla somministrazione di mezzi di contrasto (CM-ADR) o di farmaci (D-ADR) (ad esclusione dei CM). Le segnalazioni relative alle D-ADR sono state raccolte dal giugno 2010 (cioè da quando è stato avviato il programma per la segnalazione delle D-ADR), mentre quelle relative alle CM-ADR da gennaio 2011 (data di avvio del programma per la segnalazione delle CM-ADR), in entrambi i casi fino ad agosto del 2012. I casi con dati insufficienti e quindi non valutabili, ad esempio con dati riportati erroneamente o generati da errori di sistema, sono stati esclusi dall'analisi.

I dati raccolti hanno incluso anamnesi, pregressi trattamenti farmacologici, prescrizioni farmaceutiche, dati di consultazione clinica, infermieristici e di laboratorio. Ulteriori dati raccolti per ogni paziente hanno riguardato il sesso, l'età, il tipo di visita ospedaliera (istituzionalizzata o non), reparto del ricovero, stato della malattia, evento avverso principale, patologie concomitanti, principali segni e sintomi, assunzione di farmaci e cambiamenti dei parametri clinici prima e dopo il trattamento farmacologico.

Due farmacisti clinici adeguatamente formati hanno valutato i casi in maniera indipendente secondo criteri obiettivi. In caso di disaccordo sulla classificazione delle ADR, è stato coinvolto

un terzo farmacista e un allergologo. Tuttavia, per garantire la massima obiettività nel processo di valutazione, i due farmacisti clinici hanno operato in cieco nel valutare ciascun caso, ricevendo solo le informazioni iniziali pervenute da parte dell'operatore sanitario (infermiere, medico, farmacista o tecnico radiologico) che aveva sospettato e riportato l'ADR.

E' stato valutato, inoltre, il numero di ospedalizzazioni per ADR (con o dovuti a ADR) ed è stata stimata la prevalenza delle segnalazioni spontanee di sospette ADR associate agli accessi ospedalieri. Sono stati classificati come "accessi ospedalieri con sospetta ADR" tutte quelle visite ospedaliere per altri motivi diagnostici ma che hanno richiesto ospedalizzazione per l'insorgenza di ADR in seguito all'assunzione di un trattamento farmacologico. Sono stati definiti, invece, come "accessi ospedalieri dovuti all'ADR" tutte quelle visite ospedaliere conseguenti ad una sospetta ADR. Le ADR sono state codificate in base alla Terminologia del WHO (WHO-ART) e categorizzate secondo la classe organo-sistemica (SOC). I farmaci sospetti sono stati, invece, classificati secondo il codice Anatomico Terapeutico Chimico (ATC). Per la valutazione del nesso di causalità è stato usato il metodo previsto da WHO-*Uppsala Monitoring Centre* (UMC) e l'algoritmo di Naranjo, quest'ultimo ampiamente riconosciuto in Farmacovigilanza. E' stata, inoltre, impiegata la seconda versione di un algoritmo coreano. La correlazione causale è stata classificata come "possibile", "probabile" e "certa".

La valutazione della gravità delle ADR è stata effettuata mediante quattro criteri comunemente utilizzati, quali quelli dell'agenzia regolatoria dei medicinali coreana (*Korea Food and Drug Administration*, KFDA), quelli dell'agenzia regolatoria dei medicinali statunitense (*United States Food and Drug Administration*, USFDA) e quelli impiegati in due precedenti studi (la scala LDS nello studio di Hartwig SC et al.\* e i criteri del *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention-NCCMERP* nello studio di Classen DC et al.\*\*). I criteri di Schumock e Thornton, basati su sette domande, sono stati, invece, impiegati per definire la prevenibilità o l'evitabilità delle ADR, come gli errori terapeutici. Le ADR sono stati ulteriormente classificate in reazioni di tipo A o B sulla base dei meccanismi sottesi. Le analisi statistiche di tipo descrittivo sono state eseguite utilizzando *Microsoft Office Excel 2010* (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), mentre quelle inferenziali sono state effettuate utilizzando il software *Statistics for the Social Sciences Package* (SPSS) (versione 19, IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Nel periodo in studio, sono stati segnalati in totale 1.335 casi di D-ADR, CM-ADR e pregresse allergie a farmaci. A seguito dell'attuazione del sistema informatizzato nel giugno 2010, sono stati registrati 636 casi, di cui 351 relativi a D-ADR oltre 26 mesi e 285 a CM-ADR oltre 19 mesi. Tra le prime, sono state escluse 23 segnalazioni di D-ADR per una causalità dubbia. Tra le CM-ADR, 19 segnalazioni sono state escluse in quanto due casi erano test di verifica del sistema, mentre i rimanenti 17 casi erano dovuti ad un errore del segnalatore. Sono stati, pertanto, inclusi nell'analisi 328 casi di D-ADR e 266 di CM-ADR. Nel corso dei 3 anni in esame, è stato possibile osservare un andamento crescente nel numero di segnalazioni spontanee (0,8 casi/die nel 2010, 1,6 casi/die nel 2011 e 1,9 casi/die nel 2012).

Le donne sono state maggiormente coinvolte nell'ambito delle D-ADR (68,1%,  $p < 0,001$ ), ma non tra le CM-ADR (56,6%,  $p = 0,066$ ). Il 70,0% delle D-ADR è insorto in pazienti ospedalizzati, mentre solo il 21% delle CM-ADR è stato osservato nei pazienti ricoverati ( $p < 0,001$ ). L'età media non differiva tra i pazienti affetti da CM-ADR e D-ADR ( $p = 0,584$ ).

La prevalenza totale delle segnalazioni spontanee di sospette D-ADR associate a ricovero ospedaliero è stata di 20,3 e 3,9 casi per 100.000 accessi avvenuti durante il periodo di studio rispettivamente per pazienti ricoverati e ambulatoriali. Le segnalazioni di D-ADR hanno riguardato 109 farmaci sospetti, tra cui quelli più coinvolti sono stati i farmaci agenti sul sistema nervoso centrale, come tramadolo, petidina e fentanil (40,9%), seguiti dagli antibiotici, come cefalosporina e vancomicina (27,1%). In base alla codifica WHO-ART, sono state identificate 53 categorie per definire i sintomi descritti. Le reazioni cutanee sono state le più frequenti (35,2%), seguite da reazioni gastrointestinale (33,2%) e neurologiche (14,6%). Il numero di ADR è risultato maggiore rispetto al numero totale di segnalazioni perché in alcuni casi sono state riportate più ADR.

La correlazione causale mediante l'uso dell'algoritmo coreano ha mostrato un andamento differente rispetto al sistema di valutazione del WHO-UMC e all'algoritmo di Naranjo nell'ambito delle segnalazioni di D-ADR ( $p < 0,001$ ). In base alla scala LDS, il 79,3% degli eventi è risultato di lieve entità. Secondo i criteri NCCMERP, l'87,8% dei casi era collocato nella categoria E (evento nocivo temporaneo che ha richiesto un intervento). Le D-ADR erano

prevenibili in 32 casi (9,8%) in accordo ai criteri di Schumock e Thornton; inoltre, la maggioranza delle D-ADR (241, 73,5%) era classificata come reazione di tipo A. Il grado di accordo tra i due valutatori è stato di 0,917.

Per quanto concerne le CM-ADR, sono stati inclusi 240 casi (90,2%) correlati a iopromide, 14 (5,4%) a iodixanolo, 11 (4,1%) a gadobutrolo e 1 (0,4%) a ioexolo. Le reazioni dermatologiche erano le più comuni (66,8%), seguite da quelle gastrointestinali (18,8%) e neurologiche (7,9%). Trentasei pazienti hanno richiesto l'accesso al pronto soccorso e le CM-ADR ad essi correlate hanno coperto il 13,5% di tutte le CM-ADR segnalate. L'analisi delle segnalazioni spontanee di "ricoveri ospedalieri dovuti a sospette CM-ADR" era possibile solo per le visite dei pazienti non istituzionalizzati. Per i pazienti che erano già ricoverati (e il cui ricovero era avvenuto per altra problematica), il CM è stato somministrato a fini diagnostici durante il periodo di degenza. In questi casi, se si è verificata una ADR da CM essa è stata identificata, ma non è stato mai possibile classificarla come un "ricovero dovuto a una CM-ADR". Sono state, inoltre, registrate 79,9 segnalazioni spontanee di sospette CM-ADR che hanno causato ricovero ospedaliero ogni 100.000 accessi. Come nel caso delle D-ADR, l'applicazione del nesso di causalità ha dato risultati simili tra il sistema di classificazione WHO-UMC e l'algoritmo di Naranjo, ma non tra quest'ultimi e quelli ottenuti con l'algoritmo coreano (ver. II,  $p < 0.001$ ). Nel 76,3% dei casi, la gravità delle CM-ADR era da moderata a grave. L'82,3% (219) è stato classificato come reazione di categoria E. Solo tre (1,1%) CM-ADR sono state classificate come prevenibili, mentre 216 come di tipo B. In 243 casi, l'insorgenza della ADR ha richiesto un trattamento farmacologico con feniramina endovenosa, desametasone, idratazione salina, furosemide, o idroxizina orale. Per i pazienti che non hanno richiesto un intervento farmacologico, è stato solo indicato al paziente l'assunzione di liquidi e il riposo assoluto. Il grado di accordo tra i due valutatori è stato di 1,0.

Per quanto riguarda il confronto tra le ADR insorte a seguito della somministrazione di un farmaco o di un mezzo di contrasto, è stato osservato che nei pazienti non istituzionalizzati, il tasso di segnalazione ogni 100.000 accessi è stato di 3,9 per i farmaci (D) e 79,9 per i CM. In base alla classificazione WHO-ART, le 3 SOC più frequenti (cutanea, gastrointestinale e neurologica) erano le stesse sia nel gruppo D-ADR che CM-ADR e in entrambi erano più comuni le reazioni dermatologiche. La valutazione del nesso di causalità ha mostrato analoghi risultati applicando sia il sistema di classificazione WHO-UMC che l'algoritmo di Naranjo, mentre vi era una discordanza con i risultati dell'algoritmo coreano sia per le D-ADR che CM-ADR. Tutte e 3 le metodiche valutative considerate hanno indicato un livello di correlazione maggiore nel caso delle CM-ADR che delle D-ADR. In termini di gravità degli eventi, è stata osservata una differenza significativa tra i due gruppi, ad eccezione di quanto valutato con i criteri NCCMERP. Molte delle ADR sono risultate non prevenibili, ma la percentuale di prevenibilità è stata maggiore nei casi associati a CM rispetto a quella associata ai farmaci (90,2% vs 98,9%,  $p < 0,001$ ). Risultati analoghi sono stati ottenuti in termini di ADR di tipo B (81,2% vs 26,5%,  $p < 0,001$ ).

L'analisi delle ADR, derivanti dalle segnalazioni spontanee raccolte presso un Centro di Farmacovigilanza ospedaliero, in circa 2 anni, ha evidenziato differenze in termini di sesso, prevenibilità, gravità, tipologia di ADR (A/B) e livello di causalità tra quelle correlate ai farmaci (D-ADR) e quelle correlate ai mezzi di contrasto (CM-ADR).

Come discusso dagli autori, 636 ADR sono state segnalate in circa 2 anni di studio a fronte di 28 nei precedenti 3 anni, probabilmente perché il sistema informatizzato sviluppato può aver facilitato e potenziato la segnalazione di ADR. I risultati ottenuti hanno mostrato anche che il tasso di segnalazione delle ADR è stato maggiore nei pazienti non istituzionalizzati rispetto a quelli ricoverati. Nei pazienti ricoverati, le segnalazioni di CM-ADR sono state meno frequenti rispetto alle D-ADR (21,4% vs 70,4%). Ciò probabilmente perché le informazioni erano più dettagliate e attendibili nei pazienti ricoverati, per i quali è stato più facile ipotizzare cause alternative, così come la loro preparazione è stata migliore prima dell'esposizione al CM e può aver ridotto l'insorgenza di potenziali ADR. La percentuale di donne con D-ADR è risultata quasi il doppio di quella degli uomini (68,1% vs 31,9%,  $p < 0,001$ ), mentre nel caso delle CM-ADR non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i due sessi (44,4% vs 56,6%,  $p = 0,066$ ). Precedenti studi suggeriscono che le donne sono a maggior rischio di insorgenza di ADR di tipo A, ma le CM-ADR sono più frequentemente considerate reazioni di tipo B. Vi è,

comunque, ancora una forte controversia sulla maggiore frequenza di CM-ADR nelle donne rispetto agli uomini. Inoltre, le ADR di tipo B imprevedibili sono risultate significativamente maggiori tra le CM-ADR rispetto alle D-ADR. In tutte e tre le metodiche applicate per la valutazione del nesso di causalità, è stata osservata una relazione causale più forte nel caso dei CM rispetto ai farmaci. La valutazione con l'algoritmo coreano (seppur revisionato in una seconda versione) si discosta da quella ottenuta con gli altri due metodi, sovrastimando il grado di certezza.

Gli autori concludono, pertanto, che la raccolta di ulteriori dati mediante sistemi informatizzati ben strutturati può facilitare studi futuri volti a prevenire l'insorgenza di potenziali ADR.

**Parole chiave:** reazioni avverse, farmaci, mezzi di contrasto, segnalazione spontanea

**Note:**

\* Hartwig SC, et al. *Am J Hosp Pharm.* 1991; 48: 2611-2616.

\*\* Classen DC, et al. *JAMA.* 1997; 277: 301-306.

**Conflitto d'interesse:** Lo studio è stato supportato dal *National Research Foundation of Korea* (NRF) finanziato dal governo coreano (MSIP) e dal *Korea Food and Drug Administration*, senza alcun coinvolgimento degli stessi nello studio.

**Riferimento bibliografico:**

Ryu J, Lee H, Suh J, Yang M, Kang W, Kim E. Differences between Drug-Induced and Contrast Media-Induced Adverse Reactions Based on Spontaneously Reported Adverse Drug Reactions. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142418.

**Il consumo di caffè diminuisce il rischio di fibrosi epatica e cirrosi: risultati di una meta-analisi**

A cura della Dott.ssa Lara Testai

La fibrosi epatica e la cirrosi rappresentano le principali cause di morte tra i pazienti affetti da malattie croniche epatiche (MCE). Le aspettative di vita nei pazienti con una diagnosi di fibrosi epatica o cirrosi si riducono significativamente, considerando anche che aumenta la probabilità di carcinoma epatocellulare. Quindi la prevenzione delle MCE rappresenta un outcome fondamentale, che può essere raggiunto anche attraverso la dieta. A tal proposito alcuni recenti studi riportano effetti epatoprotettivi del caffè, sebbene il suo meccanismo d'azione non sia ancora stato delucidato; ed emerge un'associazione inversa tra consumo di caffè e di estratti di caffè e fibrosi epatica in modelli animali. D'altra parte nell'uomo, il consumo di caffè è stato associato ad una riduzione dei livelli dell'attività di ALT e dei livelli di GGT, entrambi indicatori di fibrosi epatica e cirrosi.

A tal proposito questa meta-analisi ha preso in considerazione gli effetti benefici ottenuti con un consumo basso-moderato e alto di caffè analizzando la letteratura disponibile a giugno 2015.

Due reviewers hanno recuperato la letteratura consultando i motori di ricerca MEDLINE, Web of Science ed Embase, combinando le seguenti parole chiave: *coffee, beverage, caffeine, risk, liver, hepatic cirrhosis, liver cirrhosis, hepatic fibrosis, liver fibrosis*. Sono stati analizzati gli studi di coorte e i case-control relativi al consumo di caffè in pazienti in cui veniva valutata la progressione della fibrosi epatica e cirrosi epatica. Studi in lingua diversa dall'inglese o studi che non analizzavano questi outcomes primari sono stati esclusi dalla meta-analisi.

A partire da 1657 articoli trovati in letteratura, un'accurata scrematura ha portato ad includere nella meta-analisi 16 studi, di cui 7 case-control e 9 studi di coorte. Di questi 8 valutavano l'associazione tra consumo di caffè e cirrosi, 7 consumo di caffè e fibrosi epatica, 1 valutava l'associazione con entrambe le patologie. Gli autori osservavano tra i vari studi una significativa eterogeneità ( $I^2=72.1%$   $Q_{test} p<0.01$ ), che diminuiva significativamente ( $I^2=11.50%$ ) escludendo uno studio americano, che non riportava alcuna associazione e uno studio italiano che riportava una fortissima associazione. Come strumento statistico sono stati

usati il calcolo dell'odds ratio (OR o rischio relativo rispetto al non consumo) e l'intervallo di confidenza al 95% (95%CI). Gli autori definiscono come: basso-moderato consumo di caffè, un intake <2 caffè al giorno, un elevato consumo di caffè, un intake ≥2 tazze di caffè al giorno.

I risultati mostrano una significativa azione protettiva legata al consumo di caffè sia nei pazienti con cirrosi che fibrosi epatica.

Gli autori tuttavia ammettono che lo studio presenti delle limitazioni, legate prima di tutto al fatto che sono stati analizzati lavori prodotti nei Paesi occidentali e senza fare ricerca manuale, questo potrebbe aver causato una sovrastima dell'effetto, visto che risultati negativi in studi piccoli tendono a non essere pubblicati. Altra limitazione è rappresentata dalla durata del consumo, che non è stata presa in considerazione e che potrebbe essere una potenziale sorgente di eterogeneità.

**Parole chiave:** caffè, fibrosi epatica, cirrosi epatica, patologie croniche epatiche.

**Conflitto di interesse** - Lo studio è stato finanziato e supportato da: National Natural Science Foundation of China, National Key Technology Support Program, the "Par-Eu Scholars Program" of Chongqing city, the National Science and Technology Major Project of China, the Key Project of Chongqing Science and Technology, the Chongqing Natural Science Commission.

**Riferimento Bibliografico:** Coffee consumption decreases risks for hepatic fibrosis and cirrhosis: a meta-analysis. Liu F, Wang X, Wu G, Chen L, Hu P, Ren H, Hu H. 2015, PlosOne, 10: 1-13.

### Quanto vengono utilizzati i biosimilari nella pratica clinica?

#### Uno studio retrospettivo basato sulla popolazione italiana relativo ai farmaci stimolanti l'eritropoiesi tra il 2009 e il 2013

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

Recentemente, il consumo dei farmaci biosimilari stimolanti l'eritropoiesi (*erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) è aumentato in Italia in relazione alle politiche farmaceutiche adottate dalle varie regioni italiane. Nel 2013 il report nazionale sull'uso dei farmaci in Italia, ha dimostrato che il 41% dei pazienti che richiedevano un nuovo trattamento con epoetina alfa, iniziavano la terapia con un biosimilare, con un notevole aumento del consumo di queste specialità rispetto agli anni precedenti (+71,6%).

Questo studio retrospettivo ha valutato e confrontato gli schemi prescrittivi dei biosimilari e dei relativi prodotti di riferimento, tra il 2009 ed il 2013, in quattro ampie aree geografiche italiane dove sono stati adottati differenti interventi di politica sanitaria.

I dati utili allo studio di farmacoutilizzazione sono stati ottenuti dal database amministrativo della Regione Toscana e dalle Unità Sanitarie Locali (LHUs) di Caserta, Palermo e Treviso, con una copertura di popolazione totale superiore a 6 milioni di persone, tra il 2009 ed il 2013. Per ciascuna prescrizione di ESA, gli specialisti rilasciano il piano terapeutico, dove viene riportato il nome del farmaco, il numero di confezioni da dispensare, il dosaggio e l'indicazione terapeutica. I piani terapeutici sono risultati disponibili per LHU di Caserta e Treviso. I dati sono stati collegati agli altri database delle prescrizioni attraverso identificatori unici e anonimi del paziente, che contengono alcuni tipi di informazioni, incluse le cause di ospedalizzazione e la tipologia di esenzione. Per tutti i centri inclusi nello studio, la dispensazione farmaceutica è stata codificata utilizzando il sistema di classificazione (ATC), mentre le indicazioni d'uso e le cause di ospedalizzazione sono state codificate utilizzando l'*International Classification of Diseases*, nona revisione (ICD9-CM).

Per lo studio sono state considerate tutte le persone residenti nelle LHU di Caserta e Treviso, così come quelle della Regione Toscana, tra il 2009 ed il 2013. Per quanto riguarda LHU di Palermo, i dati erano disponibili per il 2011-2013. Per l'analisi, sono stati identificati tutti i pazienti con almeno un anno di inserimento nel database e con prescrizione di almeno un ESA



durante il periodo in studio. Gli ESA valutati sono stati i seguenti: epoetina alfa (ATC: B03XA01; Eprex<sup>®</sup>, Abseamed<sup>®</sup>, Globuren<sup>®</sup>, Binocrit<sup>®</sup>), epoetina beta (Neorecormon<sup>®</sup>), darbepoetina alfa (B03XA02; Aranesp<sup>®</sup>, Nespo<sup>®</sup>), epoetina zeta (B03XA01; Retacrit<sup>®</sup>), epoetina teta (B03XA01: Eporatio<sup>®</sup>) e metossipolietilenglicole-epoetina beta (B03XA03; Mircera<sup>®</sup>). Le specialità biosimilari di epoetina alfa sono Binocrit<sup>®</sup>, Abseamed<sup>®</sup> e Retacrit<sup>®</sup>. Binocrit<sup>®</sup>, Retacrit<sup>®</sup>, Eprex<sup>®</sup>, Abseamed<sup>®</sup>, Globuren<sup>®</sup>, Eporatio<sup>®</sup> e Neorecormon<sup>®</sup> sono ESA di prima generazione. Nespo<sup>®</sup> e Aranesp<sup>®</sup> sono ESA di seconda generazione. Mircera<sup>®</sup> fa parte degli ESA di terza generazione. Epoetina alfa, epoetina beta, darbepoetina alfa, e epoetina zeta sono state approvate per il trattamento dell'anemia dovuta a malattia renale cronica – *chronic kidney disease* (CKD) nei pazienti adulti/pediatrici e per il trattamento di anemia indotta dalla chemioterapia nei pazienti adulti. Epoetina teta è stata approvata per il trattamento di anemia dovuta a CKD o a chemioterapia nei pazienti adulti, mentre metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata approvata solo per il trattamento di anemia dovuta a CKD negli adulti. I dati riguardanti gli utilizzatori di ESA sono stati aggregati centralmente e sottoposti a controllo di qualità mediante analisi comparativa nei quattro centri partecipanti. La data indice è stata definita come la prima dispensazione di ESA nel periodo di studio. Per ciascuna dispensazione di ESA è stata estrapolata l'età e il sesso del paziente, il nome commerciale del farmaco, la data di dispensazione, il numero di confezioni dispensate ed il costo del farmaco. Tutti i farmaci dispensati per ciascun paziente sono stati ricavati tramite l'identificatore paziente. Gli utilizzatori *naive* di ESA sono stati identificati in base alle caratteristiche demografiche ed all'indicazione d'uso. Gli ESA sono stati classificati come biosimilari o prodotti di riferimento in base alla dispensazione di ESA alla data indice. L'indicazione d'uso è stata valutata in base alle informazioni riportate sul piano terapeutico elettronico come CKD, cancro o sindrome mielodisplastica. In caso di mancanza del piano terapeutico, l'indicazione d'uso è stata ottenuta dalla diagnosi di dimissione ospedaliera (ICD9-CM per cancro: 140-239; per CKD: 583, 585, 586; per sindrome mielodisplastica: 238,72-238, 75) e dai codici di esenzione (cancro: 048; CKD: 023) fino a 60 giorni dopo la data indice. Nel caso in cui la classificazione non era possibile, gli utilizzatori di ESA sono stati suddivisi in base al dosaggio (prescrizioni a basso dosaggio di ESA sono state considerate come pazienti CKD: epoetine < 30000 UI/mL; darbepoetina alfa: <80-100 mcg/mL; prescrizioni ad alto dosaggio di ESA sono state considerate come pazienti affetti da cancro: epoetine ≥ 30000 UI/mL; darbepoetina alfa: ≥80-100 mcg/mL). Complessivamente, 49491 pazienti sono stati trattati con ESA durante il 2009-2013. Di questi, 41286 pazienti (83,4%) erano utilizzatori *naive*. La prevalenza d'uso di ESA è aumentata da 2,9 a 3,4 per 1000 abitanti nel 2009-2011, ma è risultata ridotta nel 2013 (3,0 per 1000 abitanti). Comunque la percentuale di utilizzatori di biosimilari è aumentata complessivamente da 1,8% nel 2010 a 33,6% nel 2013, con un maggiore incremento per Treviso (da 0 a 45%) e per la Toscana (da 0,7 a 37,6%) rispetto a Caserta (da 7,5 a 22,9%) e Palermo (da 0 a 27,7%). Lo *switching* tra i differenti ESA durante il primo anno di terapia era frequente (17%), molto più verso il medicinale di riferimento (84,1%) rispetto al biosimilare (15,9%).

Questo è il primo studio che ha analizzato l'uso degli ESA biosimilari per un lungo periodo di tempo ed in un'ampia coorte di pazienti italiani provenienti da diverse aree geografiche. I risultati dell'analisi hanno dimostrato che gli ESA sono stati principalmente prescritti per il trattamento dell'anemia dovuta a CKD tranne per la Regione Toscana dove sono stati utilizzati prevalentemente per il trattamento dell'anemia da chemioterapia (N=3678; 60,1% di utilizzatori *naive* di biosimilari). La percentuale di utilizzatori di ESA che ha ricevuto biosimilari è aumentata considerevolmente in tutte le aree geografiche prese in considerazione dal 2009 al 2013, nonostante l'uso complessivo degli ESA sia leggermente diminuito nel 2012-2013. L'elevato grado di eterogeneità sull'uso degli ESA biosimilari, potrebbe essere associato ai differenti interventi di politica sanitaria adottati dalle varie regioni ed allo scetticismo da parte dei medici nell'utilizzo dei farmaci biosimilari. Infatti, i risultati dell'analisi confermano che la maggior parte degli utilizzatori di biosimilari erano pazienti *naive* e soltanto una piccola percentuale di pazienti trattati con ESA passava alla terapia con il biosimilare. L'elevata frequenza di *switching* tra i vari ESA potrebbe essere attribuita alla loro inefficacia, alla scarsa tollerabilità o alla preferenza da parte del medico/paziente di un ESA piuttosto che l'altro per la frequenza o il tipo di somministrazione del farmaco che può aver influenzato la *compliance* del paziente. Un problema da considerare durante lo *switching* tra i vari ESA riguarda la difficoltà a condurre un monitoraggio adeguato di farmacovigilanza. La nuova normativa sulla

farmacovigilanza richiede l'identificazione del farmaco cui attribuire la segnalazione dell'evento avverso sulla base del marchio e del numero di lotto. Tuttavia, ricerche e indagini condotte evidenziano una pratica non perfettamente in linea con la normativa, con conseguente rischio di attribuzione impropria degli eventi avversi. Durante la sorveglianza postmarketing dei biologici è molto importante la tracciabilità del farmaco per garantire la sicurezza ottimale al paziente.

Il principale punto di forza dello studio è dato dalla provenienza dei dati (quattro aree geografiche ampie) e dal tempo di osservazione (5 anni). Per quanto riguarda i limiti dell'analisi, in primo luogo non tutte le dispensazioni di ESA potrebbero essere state registrate nel database LHU, come il primo ciclo terapeutico di ESA, poiché i farmaci vengono dispensati direttamente in ospedale. In secondo luogo, l'analisi è stata condotta in quattro aree geografiche ed i risultati non possono essere pienamente generalizzati all'intera popolazione italiana.

La prevalenza d'uso degli ESA è diminuita tra il 2009 e il 2013, mentre l'uso dei biosimilari, specialmente nei pazienti *naive*, è aumentato significativamente (anche se in maniera differente) nelle quattro aree geografiche italiane. La frequenza elevata di *switching* tra i vari ESA potrebbe essere attribuita alla loro inefficacia, alla scarsa tollerabilità o alla bassa *compliance* del paziente.

**Parole chiave:** ESA, biosimilari, studio retrospettivo

**Conflitto di interessi:** nessuno

#### Riferimenti bibliografici

Ingrasciotta Y et al. *How Much Are Biosimilars Used in Clinical Practice? A Retrospective Italian Population-Based Study of Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Years 2009-2013*. *BioDrugs* 2015 Aug;29(4):275-84.

---

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

#### **Outcome clinici a breve termine sui dispositivi TAVR di prima generazione vs dispositivi a flusso diretto (DFM): un'analisi monocentrica**

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

Negli ultimi anni la sostituzione della valvola aortica transcateretere (TAVR) ha rivoluzionato il trattamento della stenosi aortica severa.

Due sono i *device* che vengono utilizzati principalmente: il CoreValve® autoespandibile – MCV (Medtronic) e le valvole aortiche SAPIEN® e SAPIEN XT® – ESV/SXT (Edwards Lifesciences). Recentemente nuovi *device* per TAVR sono stati sviluppati e introdotti nella pratica clinica: uno di questi è il DFM® – *Direct Flow Medical* (DFM Inc). La differenza principale consiste nel fatto che, mentre le valvole aortiche transcateretere sono impiantate tramite uno *stent*, il sistema DFM è costituito da una struttura di supporto non-metallica che si può gonfiare e sgonfiare, permettendo un posizionamento, un recupero e un assestamento più preciso della valvola nella sua posizione finale.

Per estendere la procedura TAVR ai pazienti con stenosi severa, ma a basso rischio, i nuovi dispositivi hanno dovuto migliorare l'accesso vascolare e il posizionamento della valvola, facilitando un impianto anatomico più conformante della protesi e la performance emodinamica dell'apparato, risolvendo così le attuali limitazioni relative ai *device* di prima generazione, quali l'insufficienza valvolare aortica (AR).

Mentre un confronto fra *outcome* a breve e lungo termine nei *device* di prima e seconda generazione è già presente in letteratura, manca un'analisi degli *outcome* a breve termine relativa ai dispositivi di nuova generazione.

In questo studio, italiano, si è andati quindi a verificare gli outcome a breve termine (fino a 30 giorni dall'impianto) dei dispositivi per TAVR di prima e seconda generazione.

Le informazioni di base, la procedura effettuata e i dati di *follow-up* sono stati retrospettivamente analizzati dall'IRCCS San Raffaele di Milano da Novembre 2007 a Marzo 2014: il sistema DFM è stato introdotto nel Marzo 2012.

A causa della differenza nel numero dei pazienti trattati dovuti all'introduzione tardiva del sistema DFM è stato effettuato un confronto nello stesso lasso di tempo per tutti e tre i gruppi (Marzo 2012 – Marzo 2014).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tecniche di *imaging* cardiovascolare, inclusa ecocardiografia transtoracica-transesofagea, angiografia cardiaca computerizzata e, quando richiesto, cateterizzazione cardiaca invasiva; la tomografia cardiaca computerizzata è stata effettuata per stabilire il corretto stato di calcificazione della valvola aortica, la presenza di calcificazioni subanulari, il calibro del vaso aortico, oltre che per stabilire la corretta dimensione della valvola aortica impiantabile.

L'eleggibilità dei pazienti è stata calcolata tramite punteggio *Logistic EuroSCORE* o il *STS Score*, insieme ad altre caratteristiche cliniche (es. fragilità) o anatomiche (es. aorta a porcellana).

Eventuale AR postprocedurale è stata riportata dopo l'impianto valvolare iniziale, alla fine della procedura, alla dimissione e al *follow-up* a 30 giorni; il tipo di valvola impiantata e la scelta della grandezza sono basate sull'anatomia del paziente e sulla scelta dell'operatore.

L'endpoint primario è stato stabilito come *endpoint* composto sulla sicurezza del *device* secondo i criteri della scala VARC-2. Gli *endpoint* secondari sono stati eventuale insufficienza valvolare aortica alla fine della procedura e a 30 giorni, valutando poi la bontà dell'impianto con assenza di mortalità periprocedurale, posizionamento corretto della valvola transcateretere, gradiente valvolare aortico medio minore di 20mm e presenza o meno di insufficienza valvolare aortica moderata o severa.

Sono stati inclusi 496 pazienti, di questi 44 (8,8%) sono stati sottoposti a DFM, 179 (36%) a MCV e 273 (55%) a ESV/SXT: il successivo aggiustamento del campione ha poi individuato 41 pazienti per ciascun gruppo di *device*. Tutti i pazienti dei gruppi DFM e SXT hanno subito predilatazione prima dell'impianto della valvola, effettuata solo nel 43,9% nel gruppo MCV. La postdilatazione è stata effettuata più frequentemente nei gruppi MCV e SXT (DFM vs MCV vs SXT; 0% vs 39% vs 34%;  $P<0,001$ ), dovuta ad un alto tasso di insufficienza valvolare postprocedurale (2,4% vs 27% vs 15,4%;  $P<0,001$ ). Il gruppo MCV è stato associato ad un alto tasso di embolizzazione e necessità di una seconda valvola. I tassi finali di insufficienza cardiaca moderata sono stati 2,4% con DFM, 24,4% con MCV e 7,3% con SXT. Nessun paziente ha registrato un'AR severa, anche se è avvenuto un caso di dissezione aortica nel gruppo SXT.

Il *follow-up* a 30 giorni non ha registrato differenze significative per quanto riguarda mortalità, *stroke*, complicazioni vascolari maggiori e sanguinamenti importanti.

Il gruppo DFM è stato associato ad un *trend* minore di danno renale acuto di tipo II/III (2,4% vs 14,6% vs 4,9%;  $P=0,081$ ), forse correlato al fatto che si è ricorso ad un minor dosaggio del mezzo di contrasto durante la procedura. Per quanto riguarda complicazioni cardiologiche il gruppo MCV è stato associato ad una più alta incidenza di blocco atrio-ventricolare (14,6% vs 34,1% vs 7,3%;  $P=0,006$ ). Nonostante ciò non si sono osservate differenze nell'incidenza di blocco della branca sinistra, fibrillazione atriale e fibrillazione/tachicardia ventricolare.

Il presente studio presenta alcune limitazioni che è opportuno ricordare: la popolazione, a causa della retrospettività dello studio non è randomizzata, anche se è presente un aggiustamento rigoroso con *propensity-score matching*, e i risultati sono soggetti a *bias* di confondimento e a errori di selezione dei pazienti. Inoltre l'esiguità numerica del campione limita la potenza dello studio, come anche il *follow-up* troppo breve che non permette di trarre conclusioni circa l'impatto a medio e a lungo termine del dispositivo.

In conclusione, il *device* DFM è stato quindi associato a tassi più alti di successo del *device* e a una minore incidenza di insufficienza valvolare postprocedurale. Il nuovo dispositivo registra comunque complicanze similari agli altri *device* per TAVR di prima generazione. Questi risultati

suggeriscono un miglioramento nella tecnologia di seconda generazione nella sostituzione valvolare aortica transcateretere, anche se follow-up a lungo termine sono necessari per confermare questi dati.

**Parole chiave:** TAVR, analisi retrospettiva monocentrica, dispositivi a flusso diretto (DFM)

**Conflitto d'interesse:** nessun conflitto d'interesse dichiarato

**Riferimento bibliografico:**

Giustino, et al. Early Outcomes With Direct Flow Medical Versus First-Generation Transcatheter Aortic Valve Devices: A Single-Center Propensity-Matched Analysis. *J Interv Cardiol.* 2015 Oct 21. doi: 10.1111/joic.12248.

**Valutazione della relazione tra soddisfazione del dispositivo inalatorio, aderenza alla terapia e outcome: uno studio prospettico, real world, trasversale di pazienti asmatici adulti americani e medici**

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

La terapia inalatoria è di riferimento nel trattamento dell'asma e i dispositivi maggiormente utilizzati sono gli inalatori pressurizzati pre-dosati e gli inalatori a polvere secca con la possibilità di diverse combinazioni di farmaco-inalatore attualmente disponibili. Nonostante l'efficacia del trattamento con dispositivi inalatori, è stato stimato che il 50% degli adulti e bambini in terapia cronica per l'asma non sia aderente alla terapia. Tra gli adulti di età più avanzata, il 57% ha dimostrato una scarsa aderenza alla terapia. La mancata aderenza è considerata un fattore predittivo per valutare il conseguimento e mantenimento degli obiettivi terapeutici, che comporta una scarsa qualità della vita e dello stato di salute nei pazienti affetti da asma o altre malattie croniche. In particolare, un non corretto controllo dell'asma è associato a rinite allergica (AR) e in pazienti con anche rinite allergica sono stati osservati *outcome* peggiori. L'utilizzo di tabacco comporta un peggioramento degli *outcome* nei pazienti con asma, suggerendo che anche il fumo è associato ad una esacerbazione dei sintomi, un più rapido declino della funzionalità polmonare e una ridotta risposta ai corticosteroidi per via inalatoria. Queste osservazioni hanno portato alla consapevolezza che i pazienti affetti da asma e che sono anche fumatori richiedano un trattamento antinfiammatorio delle piccole vie aeree. Ulteriori studi suggeriscono che l'aderenza alla terapia tra i pazienti con patologie croniche, tra cui l'asma, può essere, almeno in parte, predetta dal grado di soddisfazione del paziente rispetto alla terapia; molti studi riportano una correlazione positiva tra l'aderenza alla terapia per il trattamento dell'asma, e per altre patologie croniche, e la soddisfazione della terapia. Una maggior aderenza è stata osservata associata ad una maggior soddisfazione, riportata dal paziente, del dispositivo utilizzato.

Questo studio è stato diretto a valutare il legame tra la soddisfazione del dispositivo inalatorio, l'aderenza alla terapia e gli outcome clinici in pazienti adulti affetti da asma, prendendo in esame le particolari caratteristiche dei dispositivi inalatori.

È stato, inoltre, valutato l'impatto della comorbidità rinite allergica e dell'utilizzo di tabacco sugli stessi outcome clinici.

Questo studio prospettico e trasversale ha raccolto i dati dal DSP, US 2013 *Adelphi Disease Specific Program*; i medici selezionati hanno completato un *form* per i successivi 5 pazienti consecutivi con diagnosi confermata di asma indipendentemente dalla ragione della visita.

I medici sono stati selezionati da un elenco pubblico e contattati telefonicamente per stabilire l'idoneità a partecipare allo studio; i medici sono stati considerati idonei se avevano completato il loro *training* tra il 1978 e il 2008, se erano personalmente responsabili delle decisioni riguardanti la terapia e gestione dei pazienti con asma e se visitavano almeno tre pazienti asmatici alla settimana. I dati dello studio sono stati raccolti anche da pazienti adulti asmatici che hanno consultato medici di primo soccorso, pneumologi e allergologi tra settembre e dicembre 2013. I criteri di idoneità per i pazienti comprendevano un'età  $\geq 12$  anni e una

diagnosi di asma confermata dal medico senza comorbidità con patologie polmonari croniche ostruttive. I pazienti sono stati inclusi nello studio se sottoposti ad una terapia inalatoria di mantenimento e se avevano completato tutte le domande del *form* riguardante il livello di soddisfazione del dispositivo inalatorio, aderenza alla terapia, controllo della patologia, qualità del sonno e della vita.

Grazie ai *form* completati dai medici sono state ottenute informazioni riguardanti 130 pazienti; per quanto riguarda i *form* completati dai pazienti, questi riportavano informazioni riguardanti all'incirca gli stessi punti, come la soddisfazione per il dispositivo inalatorio prescritto al momento, tra cui dispositivi multipli nel caso di una terapia di mantenimento. Ai pazienti non è stato richiesto di indicare il grado di soddisfazione per uno specifico dispositivo prescritto, ma piuttosto di indicare il grado di soddisfazione generale con 12 caratteristiche per tutti i loro dispositivi inalatori come la percezione di coerenza nella quantità di farmaco rilasciata, la semplicità delle istruzioni d'uso e le informazioni circa le dosi rimanenti. Le 12 caratteristiche sono state suddivise in 3 gruppi diversi riguardanti il rilascio di farmaco, la funzionalità del dispositivo e il *feedback* del dispositivo.

Il grado di soddisfazione è stato valutato con una scala Likert dove un punteggio di 1 indica una totale non soddisfazione del paziente e un punteggio pari a 5 indica una ottima soddisfazione per ciascuna caratteristica del dispositivo. L'aderenza alla terapia di mantenimento è stata valutata attraverso la *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8); i pazienti hanno completato anche Asthma Control Test (ACT), Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire (JSEQ) e una valutazione sulla qualità della vita attraverso EuroQol-5D-3L.

Sono stati reclutati in totale 1075 pazienti e ottenuti i *form* compilati per 660 dei 1075 pazienti, di cui 493 con una terapia inalatoria di mantenimento prescritta. Di questi, 243 pazienti sono risultati idonei per questo studio. Circa la metà (47,33%; n=115) presentava anche rinite allergica.

Nel complesso, il 41% dei pazienti mostrava una patologia non ben controllata come suggerito dal test ACT con il 45% che ha affermato di aver avuto uno o più episodi di esacerbazione nei 12 mesi precedenti. I pazienti hanno riportato i livelli più alti di soddisfazione per le caratteristiche associate alla funzionalità del dispositivo inalatorio, con un punteggio tra 3,87 e 4,05. Punteggi alti erano associati a caratteristiche come la semplicità del dispositivo, istruzioni di utilizzo semplici, non necessità di inserire il farmaco nel dispositivo prima dell'utilizzo, resistenza del dispositivo e facilità di trasporto dello stesso.

I punteggi ottenuti con la *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) hanno mostrato che il 24% (n=57) dei pazienti ha mantenuto una alta aderenza alla terapia, il 37% (n=89) una discreta aderenza e, infine, il 40% (n=97) una bassa aderenza.

Gli *outcome* clinici più favorevoli sono risultati associati, in maniera significativa, ad una maggior soddisfazione del paziente con il rilascio di farmaco (p=0,002), più alta aderenza alla terapia (p=0,049), assenza di utilizzo di tabacco (p<0,001) e assenza di comorbidità con rinite allergica (p=0,005).

Gli autori evidenziano anche alcune limitazioni dello studio; sono stati valutati un buon numero di pazienti e variabili cliniche, ma comunque non rappresentano in maniera esaustiva tutti i fattori che potrebbero influenzare gli *outcome* clinici in pazienti asmatici. Altri fattori legati ad un controllo non ottimale dell'asma includono un'età più avanzata dei pazienti, un più basso *status* socioeconomico, il mancato riconoscimento dei sintomi associati con esacerbazione, mancanza di educazione per l'autogestione della patologia, scarso riconoscimento dei fattori scatenanti l'asma e una generale limitata conoscenza della patologia. La tipologia dello studio trasversale non permette di trarre conclusioni circa una relazione causale tra le diverse variabili valutate e gli *outcome* clinici, che potrebbero invece essere valutati in uno studio longitudinale. Inoltre, l'*Adelphi Disease Specific Program* (DSP) non era basato su una vera randomizzazione dei medici o pazienti. I criteri di inclusioni per la selezione dei medici partecipanti erano molto lassi e la partecipazione potrebbe essere stata influenzata dal desiderio di portare a termine l'indagine e da considerazioni pratiche di tipo logistico. Gli autori sottolineano come non abbiano potuto valutare differenze nei risultati attribuibili alla diverse specializzazioni dei medici; riconoscono come ci possano essere differenze nella conoscenza e gestione dell'asma tra medici del servizio di primo soccorso e pneumologi e queste differenze potrebbero aver influenzato il grado di soddisfazione per il trattamento e gli *outcome* clinici.

Il disegno dello studio prevedeva metodi per assicurare che i medici e lo *staff* fossero all'oscuro



delle risposte riportate dai pazienti nei loro *form*, ma non è stato possibile confermare che non ci fosse un qualche scambio di informazioni tra i medici e i loro pazienti. Questo potrebbe indebolire l'accuratezza dell'aderenza alla terapia stimata così come le risposte dei pazienti al questionario standardizzato compilato dai pazienti stessi e la stima del livello di soddisfazione per dispositivo inalatorio. Tra i *bias* possibili, il *recall bias* potrebbe avere influenzato le risposte sia dei pazienti che dei medici al questionario e, per questo motivo, i dati per questa analisi sono stati raccolti nel momento stesso della visita del paziente, riducendo in questo modo il rischio di *recall bias*.

Nonostante queste limitazioni, lo studio fornisce validi risultati suggerendo che una corretta selezione del dispositivo inalatorio e una corretta educazione del paziente combinata ad una migliorata aderenza alla terapia, un corretto trattamento della rinite allergica e l'interruzione del fumo e/o una terapia adeguata per i fumatori, potrebbe portare ad *outcome* clinici migliori. Andando a colpire uno o più di questi fattori si potrebbe quindi ridurre il rischio di esacerbazione e migliorare il controllo dell'asma e la qualità della vita.

Fattori predittivi significativi per un miglior controllo dell'asma, una migliore qualità del sonno, un migliore stato di salute generale e una minore frequenza di esacerbazioni sono risultati associati con una maggiore aderenza alla terapia e alla soddisfazione del paziente. Inoltre, la comorbidità di rinite allergica e utilizzo di tabacco sono risultati significativamente e negativamente associati con il controllo della patologia.

Queste osservazioni forniscono ai medici nuove strategie e approcci che possono essere personalizzati sul singolo paziente per migliorare gli outcome clinici. In particolare, la scelta del dispositivo inalatorio e il fornire al paziente una corretta istruzione per l'utilizzo corretto dello stesso, così come il trattamento di una concomitante rinite allergica nonché la valutazione di una eventuale storia pregressa di utilizzo di tabacco, sono tutti fattori modificabili che possono migliorare il controllo della patologia e la qualità della vita dei pazienti affetti da asma.

**Parole chiave:** rinite allergica, asma, dispositivo inalatorio

**Conflitto d'interesse:** nessun conflitto d'interesse dichiarato

**Riferimento bibliografico:**

Price D et al., Establishing the relationship of inhaler satisfaction, treatment adherence, and patient outcomes: a prospective, real-world, cross-sectional survey of US adult asthma patients and physicians, *World Allergy Organization Journal* 2015 8:26 DOI 10.1186/s40413-015-0075-y.

**Infusione di microsferi di ittrio-90: incidenza ed esito di occlusioni nel sistema di rilascio durante 885 somministrazioni**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La radioembolizzazione (RE) con microsferi di vetro o di resina contenenti ittrio-90 per il trattamento del carcinoma epatocellulare primario o metastatico è considerata una terapia sicura ed efficace che determina un aumento significativo della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale. Dal luglio 2014, circa 45.000 dosi di radiofarmaco, costituito di microsferi di resina contenenti ittrio-90, sono state dispensate (Thad Tokash, Sales Manager, Sirtex Medical Inc, Woburn, Massachusetts, comunicazione scritta, dicembre 2014). Tale incremento d'uso può indurre un aumento del numero d'incidenti di malfunzionamento dei componenti del dispositivo impiegato per la preparazione e calibrazione della dose ed il successivo rilascio di microsferi. L'operatore induce il rilascio di microsferi con l'applicazione di pressione idraulica al fine di far uscire la soluzione, contenente la dose di radiofarmaco, dal flaconcino attraverso l'ago e spingerla lungo il catetere fino al rilascio nell'arteria epatica. È stata stimata un'incidenza di eventi avversi nell'uso delle microsferi contenenti ittrio-90 pari al 5-10%, dovuta principalmente alla complessità dei dispositivi medici per il rilascio della dose, a difetti di produzione o a possibili errori dell'operatore. Informazioni precise su eventuali ostruzioni che bloccano il passaggio del fluido contenente le microsferi

possono facilitarne la prevenzione, il riconoscimento precoce e la soluzione delle criticità.

Scopo del presente studio è stato valutare l'incidenza, le cause e la gestione delle occlusioni nel sistema di rilascio durante l'infusione di microsferi di ittrio-90 così da limitarne la comparsa ed identificare azioni correttive.

Questo studio retrospettivo è stato condotto presso l'*Oakland University William Beaumont School of Medicine*, Royal Oak, Michigan, USA ed ha incluso tutte le procedure di RE eseguite da giugno 2001 a luglio 2013. Le microsferi di vetro sono state impiegate per il tutto periodo di studio mentre quelle di resina sono state utilizzate da giugno 2002 fino alla fine dello studio. Tutti i dati riguardanti le caratteristiche del paziente e le procedure di RE sono stati raccolti dalla cartella clinica elettronica mentre il grafico di dosimetria dal Dipartimento di Medicina Nucleare. L'occlusione è stata definita come il blocco del flusso di particelle in un qualsiasi punto nel sistema di rilascio prima di uscire dalla punta del catetere. Secondo il regolamento del *Radiation Safety Department* lo specialista deve assistere alla somministrazione del radiofarmaco e segnalare tutte le deviazioni dal protocollo d'infusione, incluse le occlusioni transienti. Ogni evento di occlusione è stato recuperato dalla cartella clinica del paziente, dal rapporto procedurale, dal verbale di Medicina Nucleare e da quello di Fisica Sanitaria, dal rapporto di analisi delle cause primarie e, se presente, dalla comunicazione formale o informale con la ditta produttrice delle microsferi di resina, e dal rapporto di analisi di cause di produzione nel caso in cui sia stato fornito. Sono stati raccolti inoltre i dati riguardanti gli eventi di ostruzione, incluso il punto preciso all'interno del sistema di rilascio, classificandolo come occlusione prossimale (se localizzata nel percorso del tubicino che va dal flacone alla valvola) o distale (se localizzata nel percorso del catetere che va dalla valvola fino al paziente). Le complicazioni sono state definite come maggiori o minori secondo la classificazione della *Society of Interventional Radiology (SIR)*.

Durante le 820 procedure eseguite da sei radiologi interventistici, sono stati trattati 503 pazienti (293 uomini e 210 donne), con un'età media di 65 anni, con 885 somministrazioni di microsferi contenenti ittrio-90. Le microsferi di resine sono state infuse in 274 pazienti, quelle in vetro a 238 soggetti. A 9 pazienti sono state somministrate microparticelle di vetro e microparticelle di resina in interventi diversi poiché la *US Food and Drug Administration* ha autorizzato l'uso delle microparticelle di vetro per il trattamento del carcinoma epatocellulare primario e quello delle microparticelle di resina per il trattamento delle metastasi. In un singolo trattamento, 61 pazienti hanno ricevuto doppia infusione e 2 pazienti tripla infusione. Tutti i soggetti sono stati trattati per patologie tumorali epatiche, in particolare 155 individui per carcinoma epatocellulare, 189 soggetti per metastasi epatiche coloretali, e 159 pazienti per altre metastasi. Di 885 infusioni di radiofarmaco, 11 (1,2%) sono andate incontro ad occlusione. In particolare, 5 ostruzioni sono state associate a perdita circoscritta di materiale radioattivo mentre 1 occlusione ha determinato fuoriuscita del liquido radioattivo e contaminazione esterna del paziente. Il trattamento è stato completato nello stesso giorno per 10 pazienti, ma in 5 soggetti si è eseguita la ricateterizzazione. Le occlusioni sono state più frequenti con le microsferi di resina (11/492, 2,2%) rispetto a quelle di vetro (0/393; 0%,  $p < 0,002$ ) e di solito nella porzione prossimale del dispositivo di rilascio ( $p < 0,002$ ), probabilmente perché nell'infusione di microparticelle di resina c'è una concentrazione di microparticelle di circa 20 volte superiore a quella di microparticelle di vetro. Non è stata evidenziata nessuna associazione fra insorgenza dell'occlusione e caratteristiche del paziente o grado di esperienza dell'operatore. Nella maggior parte dei casi la principale causa di ostruzione è stata il malfunzionamento del dispositivo d'infusione che in due casi ha determinato modifiche strutturali e di design del dispositivo da parte della ditta produttrice.

In conclusione, l'occlusione del dispositivo medico impiegato per l'infusione di microparticelle di ittrio-90 nella RE è un evento poco comune e per lo più associato all'impiego di microparticelle di resina e non di vetro. Questo studio evidenzia per la prima volta il tasso d'incidenza, le possibili cause, le potenziali tecniche di prevenzione, le conseguenze, la gestione e gli esiti in caso d'insorgenza di ostruzioni durante l'infusione di microparticelle contenenti ittrio-90 e potrebbe essere di aiuto ai radiologi che eseguono la RE per ridurre l'incidenza di un'occlusione del sistema d'infusione e le relative conseguenze sul paziente.

**Parole chiave:** carcinoma epatocellulare, radioembolizzazione, microsferi contenenti ittrio-90

**Conflitto d'interesse:** nessuno

**Riferimento bibliografico:**

Savin MA, et al. Yttrium-90 Infusion: Incidence and Outcome of Delivery System Occlusions during 885 Deliveries. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(12):1769-76.

---

## 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](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. Dario Botti (Università di Milano) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università 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) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

---

**[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)**

**[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)**

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto: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@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.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](http://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](mailto: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](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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---