



Newsletter numero 184 dell' 01.03.2016

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Efficacia comparativa e sicurezza degli analoghi della prostaciclina per l'ipertensione arteriosa polmonare: un network di meta-analisi.
- Uso di benzodiazepine e rischio di demenza o declino cognitivo: risultati di uno studio di popolazione prospettico.
- Suicidalità e aggressività durante il trattamento con antidepressivi: revisione sistematica e metanalisi basate su report di studi clinici
- Lapatinib in combinazione con capecitabina e oxaliplatino nell'adenocarcinoma gastrico, esofageo o gastroesofageo avanzato o metastatico, positivo all'espressione del recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2): TRIO-013/LOGiC–A, uno studio clinico randomizzato di fase III
- Immunogenicità e sicurezza della vaccinazione antinfluenzale in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico rispetto ai controlli sani: una meta-analisi
- Rischio di sviluppare carcinoma cutaneo spinocellulare e basocellulare associato alla terapia con anti-TNF per l'artrite reumatoide: uno studio di coorte basato sui dati nazionali raccolti prospetticamente in Svezia

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Effetto del genere sulla dimensione dell'infarto, risoluzione del segmento-ST, blush miocardico e outcome clinici dopo stenting primario per infarto acuto del miocardio: un sotto-studio dell'EMERALD trial
- Caratteristiche dei pazienti che utilizzano erroneamente il device per inalazione della terapia antiasmatica e associazione ad eventi asma-correlati
- Confronto fra due coorti di donne nell'espulsione di dispositivi contraccettivi intrauterini al rame o a rilascio di levonorgestrel

Efficacia comparativa e sicurezza degli analoghi della prostaciclina per l'ipertensione arteriosa polmonare: un network di meta-analisi*A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra*

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) si sviluppa gradualmente come risultato dell'incremento dell'ostruzione del circolo polmonare ed è accompagnata da un aumento della pressione arteriosa polmonare. I pazienti affetti da PAH, con una prevalenza media dello 0,003%, possono sviluppare un collasso cardiaco destro che può portare alla morte prematura. Secondo il Registro REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term PAH) che valuta la PAH precoce e a lungo termine, la PAH peggiora primariamente in PAH associata (APAH, 51%), PAH idiopatica (IPAH, 46%), PAH familiare (FPAH, 2,7%), patologia veno-occlusiva polmonare (PVOD, 0,4%), emangiomatosi capillare polmonare (PCH, <0,1%), e in ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN, 0,0%). Per contrastare le molteplici forme di PAH in varie popolazioni, sono stati sviluppati una serie di regimi terapeutici. Gli analoghi della prostaciclina sono usati nel trattamento di pazienti con PAH moderata o avanzata. In particolare, epoprostenolo (approvato nel 1995), treprostinil (approvato nel 2002), e ilprost (approvato nel 2003) sono le 3 prostacicline proposte, agendo sia come potenti promotori della vasodilatazione sia nella soppressione dello sviluppo della muscolatura liscia. L'efficacia clinica di beraprost rimane da confermare. Non è ancora chiaro quale analogo della prostaciclina sia superiore poiché nella maggior parte degli studi randomizzati controllati (RCTs) si ha la comparazione di un analogo della prostaciclina con il placebo senza la comparazione tra i vari analoghi.

Obiettivo di questo studio è stato effettuare una meta-analisi su un pool selezionato di RCTs, per una valutazione comparativa tra quattro analoghi della prostaciclina quali epoprostenolo, beraprost, treprostinil, e ilprost in termini di effetti sul test del cammino a 6 min (6-MWD), sul miglioramento della classe funzionale (FC), sull'interruzione del trattamento e sulla riduzione della mortalità per tutte le cause in pazienti con PAH.

RCT relativi a epoprostenolo, beraprost, treprostinil, e ilprost sono stati sistematicamente selezionati da Pubmed, Embase, Cochrane Library, e CNKI (fino al 1° agosto 2015). Ulteriori referenze rilevanti da articoli identificati sono state ricercate manualmente. Gli studi conformi ai seguenti requisiti erano inclusi nel gruppo: 1) RCT che coinvolgevano 4 analoghi della prostaciclina che presentavano almeno uno dei seguenti endpoint di efficacia: 6-MWD classe funzionale NYHA, mortalità per tutte le cause e interruzione del trattamento dei pazienti; 2) i pazienti che avevano ricevuto una diagnosi definitiva di PAH del gruppo I, secondo la classificazione clinica di PAH; 3) documentazione con dati incompleti e ripetuti o al di fuori del range di RCT sono stati chiariti. Due revisori in modo indipendente hanno estratto i dati; disaccordi tra di loro, se presenti, sono stati risolti in accordo o con l'aiuto di un terzo revisore. I dati estratti principalmente hanno incluso informazioni sulle caratteristiche di base dei pazienti del gruppo trattamento e controllo e gli outcome. Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), PAH è classificata come segue: 1) nessuna se la pressione arteriosa sistolica polmonare (SPAP) <30 mmHg (1mmHg è uguale a 0,133 kPa); 2) lieve se SPAP varia da 30 a 40 mmHg; 3) moderata se SPAP >40 ma <69 mmHg; 4) grave se SPAP è ≥ 70 mmHg. Un miglioramento della FC si è verificato quando la SPAP passava da grave a moderata, da grave a lieve, o da moderata a lieve. La mortalità per tutte le cause è stata definita come qualunque causa che abbia contribuito alla morte del soggetto. L'interruzione significava che i partecipanti fossero usciti dallo studio prima della fine dello stesso a causa di eventi avversi. Sono stati selezionati 14 RCT da 765 potenziali, dopo aver escluso gli studi irrilevanti. Tra i 14 studi selezionati non erano presenti studi *head-to-head* e sono stati presentati solo studi in parallelo. Nel totale dei 2511 soggetti con follow-up compreso tra 8 e 48 settimane, 1073 (42,73%) soggetti soffrivano di IPAH e 32 (25,17%) soggetti hanno ricevuto una diagnosi di APAH, mentre per il resto della popolazione non è stato riportato un tipo definitivo di PAH. Inoltre, a 2511 (100%), 961 (38,27%), 131 (5,22%), 125 (4,98%), e 108 (4,30%) pazienti con PAH sono stati prescritti treprostinil, ilprost, beraprost, e epoprostenolo, rispettivamente; ci sono stati, inoltre, 2511 soggetti che hanno assunto il placebo. Il miglioramento di ciascun paziente con PAH è stato valutato attraverso 6-MWD, classe NYHA, mortalità per tutte le cause e interruzione del trattamento con ~2062 (82.12%),

1356 (54,00%), 2485 (98,96%), e 2511 (100,00%) soggetti coinvolti. Epoprostenolo e treprostinil sono risultati essere notevolmente correlati con l'allungamento del 6-MWD in confronto al placebo (standardized mean difference, SMD=52,19 [95% CI:24,28-113,39] e SMD=30,15 [95% CI:19,29-41,01]), rispettivamente. Inoltre, virtualmente non è stato riscontrato alcun vantaggio in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause tra gli analoghi della prostaciclina (beraprost, epoprostenolo, iloprost, e treprostinil) e il placebo (tutti $P > 0,05$). Per quanto riguarda il miglioramento della FC, solo epoprostenolo ha mostrato di aumentare la possibilità di modificare la salute dei partecipanti da alto a basso grado della classe NYHA rispetto al placebo (OR=39,22, 95% CI:9,64-159,45). Infine, i soggetti che hanno assunto treprostinil hanno mostrato una probabilità più elevata di ritirarsi dallo studio rispetto a quelli trattati con placebo (OR=1,53, 95% CI:1,13-2,08); nessuno degli altri analoghi della prostaciclina ha mostrato vantaggi importanti rispetto al placebo in termini di tolleranza. Tra i 4 analoghi della prostaciclina, solo epoprostenolo ha mostrato vantaggi rilevanti rispetto al placebo in termini di allungamento del 6-MWD, di riduzione della mortalità e di miglioramento della FC (SWD=69,28 [95% CI:10,43-128,98], OR=0,21 [95% CI:0,03-0,90], e OR=42,79 [95% CI:10,63-301,98]). Nel frattempo, epoprostenolo è risultato essere più strettamente correlato al miglioramento della FC, rispetto a iloprost, treprostinil, e beraprost (OR=27,71 [95% CI:4,52-339,54], OR=26,25 [95% CI:3,94-256,03], e OR=33,79 [95% CI:5,76-373,41]). Inoltre, beraprost è risultato essere meno tollerato di iloprost (OR=10,07, 95% CI:1,47-160,65). Epoprostenolo si è dimostrato più efficace di treprostinil (SWD=33,38), iloprost (SWD=44,39), e beraprost (SWD=44,24) nel migliorare la capacità di esercizio dei soggetti (6MWD). I soggetti che hanno ricevuto treprostinil hanno raggiunto maggiori miglioramenti di quelli trattati con iloprost (OR=1,04) e beraprost (OR=1,28). Inoltre, i soggetti a cui è stato prescritto beraprost hanno abbandonato con maggiore probabilità lo studio rispetto a quelli a cui erano stati prescritti treprostinil (OR=3,50), epoprostenolo (OR=4,41), e iloprost (OR=5,26). Sottili differenze sono state riscontrate negli outcome di morte, suggerendo che treprostinil potrebbe essere associato ad una maggiore mortalità rispetto a beraprost (OR=1,24), iloprost (OR=1,91), e epoprostenolo (OR=3,38). Inoltre, dati tratti da SUCRA* hanno supportato l'efficacia apparentemente vantaggiosa di epoprostenolo rispetto agli altri analoghi della prostaciclina ed è stato classificato al primo posto per la capacità di incrementare 6-MWD (89%), di migliorare la FC (99,75%), e di ridurre la mortalità (83,75%). Questa è la prima meta-analisi eseguita per comparare più analoghi della prostaciclina per il trattamento della PAH. Diversi limiti sono stati riscontrati. In primo luogo in 3 RCTs correlati a treprostinil, ai pazienti erano stati somministrati in precedenza ERA/PDE-5I rendendo il confronto terapeutico con treprostinil e gli altri analoghi ambiguo. In secondo luogo, la raccolta di dati incompleti riguardo gli outcome potrebbe influenzare l'efficacia e la sicurezza sottostante di beraprost, treprostinil e epoprostenolo. Inoltre, dosaggi differenti dei farmaci, periodi di trattamento brevi e diversi hanno potuto contribuire a rendere i risultati meno robusti. Infine, gli aspetti di costo-efficacia delle prostaciclina potrebbero essere un notevole elemento che dovrebbe essere valutato durante la pratica clinica.

In conclusione, epoprostenolo emerge come il più raccomandato analogo della prostaciclina grazie ai suoi rilevanti effetti sul 6-MWD, sul miglioramento della FC e sulla riduzione della mortalità per tutte le cause. Considerando le differenze riscontrate negli RCTs coinvolti in questa meta-analisi, dovrebbero essere effettuati ulteriori studi clinici che permettano una più accurata comparazione tra i quattro analoghi della prostaciclina.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Parole chiave: analoghi della prostaciclina, ipertensione arteriosa polmonare

Riferimenti bibliografici: Zhang H et al. Comparative Efficacy and Safety of Prostacyclin Analogs for Pulmonary Arterial Hypertension: A Network Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016 Jan;95(4):e2575. doi: 10.1097/MD.0000000000002575.

*SUCRA (la superficie sotto la curva classifica cumulativa): metodologia che fornisce una statistica di sintesi per la classifica cumulativa. Sucra varia da 0 a 1, dove 1 riflette il miglior trattamento senza incertezza e 0 riflette il trattamento peggiore senza incertezza.

Uso di benzodiazepine e rischio di demenza o declino cognitivo: risultati di uno studio di popolazione prospettico*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Le benzodiazepine sono ampiamente prescritte per il trattamento dell'insonnia e dell'ansia, anche se tali farmaci sono associati a molti eventi avversi, come cadute, fratture e deliri. A causa di tali rischi, le benzodiazepine non sono raccomandate nei pazienti anziani o, comunque, l'assunzione deve essere a breve termine. Studi a singola dose hanno dimostrato che le benzodiazepine alterano l'attività cognitiva, come la memoria e l'attenzione. Tuttavia, non è certo se l'uso a lungo termine è associato ad un declino cognitivo globale. Alcuni studi hanno suggerito che l'uso prolungato non incrementa il rischio di declino cognitivo, ma i risultati sono contrastanti. Pertanto, particolare attenzione è stata posta alla potenziale correlazione tra benzodiazepine e aumento del rischio di demenza. Tuttavia, è difficile valutare tale correlazione poiché la demenza può essere preceduta da sintomi, quali insonnia, ansia e depressione, che sono spesso trattati con benzodiazepine.

Alla luce di ciò, è stato condotto uno studio di coorte prospettico (in pazienti con accurate informazioni su diagnosi di demenza e dati di prescrizioni farmaceutiche) al fine di valutare l'associazione tra l'uso cumulativo di benzodiazepine e il rischio di demenza e declino cognitivo, ipotizzando che un uso cumulativo maggiore è associato ad un aumento del rischio (The Adult Changes in Thought study).

Tale studio rientra nell'ambito del *Group Health*, un sistema integrato di assistenza sanitaria nel nord-ovest degli Stati Uniti (area di Seattle). I partecipanti erano di età > 65 anni e privi di demenza. La coorte iniziale di 2581 soggetti è stata arruolata tra il 1994 e il 1996 con l'aggiunta di 811 partecipanti arruolati nel 2000-2003. Nel 2004, è stato ricominciato l'arruolamento dei pazienti per sostituire quelli che avevano sviluppato demenza, erano deceduti o erano usciti dallo studio. Tali soggetti sono stati valutati all'inizio dello studio e ogni due anni al fine di valutare la funzionalità cognitiva e di raccogliere informazioni sulle caratteristiche demografiche (età, sesso, titolo di studio, peso, altezza, ecc.), anamnesi (comorbidità, quali ipertensione, diabete, pregresso infarto, depressione, ecc.) e stato di salute (fumo, attività fisica, ecc.). Per l'analisi sono stati considerati solo quei pazienti che, all'arruolamento, erano membri del *Group Health* da 10 anni per avere dati a sufficienza sull'esposizione a lungo termine ai farmaci. Per la valutazione della demenza, sono stati analizzati solo i pazienti che si erano sottoposti ad almeno una visita di *follow-up*. Per l'analisi dell'andamento delle capacità cognitive (traiettoria cognitiva), sono stati inclusi tutti quei pazienti che avevano al basale uno *score* cognitivo valido. Poiché l'obiettivo dello studio era quello di valutare se l'uso delle benzodiazepine fosse associato ad un più rapido declino cognitivo solo nei partecipanti che non avevano ancora diagnosi di demenza, sono state escluse dall'analisi tutte le visite effettuate dopo la data di insorgenza di demenza.

Per valutare lo stato cognitivo all'arruolamento e ogni due anni, è stato utilizzato il questionario *Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI)* (range degli *score* da 0 a 100, in cui un più alto *score* indica una migliore *performance*). I partecipanti che presentavano uno *score* ≤85 erano sottoposti alla valutazione diagnostica, inclusi gli esami fisici, neurologici e neuropsicologici. I risultati erano analizzati da un *team* di specialisti. La data di insorgenza di demenza era posta tra la visita in cui era emerso il sospetto e la visita precedente con almeno una visita di *follow-up* a conferma di tale diagnosi.

L'uso delle benzodiazepine da parte dei pazienti è stato accertato mediante i dati di prescrizione computerizzati del *Group Health*. Poiché gli autori sono partiti dal presupposto che un'esposizione farmacologica cumulativa potesse correlarsi con un incremento del rischio di demenza, è stata selezionata una finestra temporale di 10 anni. Per creare una misura d'esposizione, è stata innanzitutto calcolata la dose totale di benzodiazepine per ogni prescrizione moltiplicando la quantità di farmaco per il numero di compresse dispensate. E' stata successivamente calcolata una dose giornaliera standard (*Standardized Daily Dose, SDD*) dividendo il prodotto per la dose minima effettiva raccomandata giornalmente negli adulti. Per ciascun partecipante, sono state sommate le SDD per tutte le prescrizioni contenenti benzodiazepine durante la finestra di esposizione di 10 anni al fine di elaborare una dose totale

cumulativa standard giornaliera (*Total Standardized Daily Dose*, TSDD) (escludendo le dispensazioni effettuate nell'anno più recente poiché potevano essere correlate a sintomi prodromici di demenza). L'esposizione cumulativa per tutti i partecipanti a rischio è stata ricalcolata sommando l'uso di benzodiazepine nei precedenti 10 anni (tranne l'anno più recente). L'uso cumulativo è stato, quindi, classificato come non uso, TSDD 1-30, TSDD 31-120 o TSDD ≥ 121 , sulla base della distribuzione dell'esposizione. Per valutare la traiettoria cognitiva, l'uso cumulativo di benzodiazepine è stato calcolato nei 10 anni immediatamente prima di ciascuna visita poiché la valutazione del declino cognitivo è stata rivolta solo a quei pazienti che non avevano ancora diagnosi di demenza. È stata poi creata una misura per l'uso recente, definita da due o più prescrizioni di benzodiazepine nei sei mesi prima di ciascuna visita, con almeno 7 TSDD per ciascuna prescrizione.

Nell'ambito dell'analisi statistica, è stato utilizzato il modello di regressione multivariato di Cox per il calcolo del rischio relativo (*Relative Hazard*, HR) (intervallo di confidenza al 95%) di demenza o possibile/probabile patologia di Alzheimer associato all'uso di benzodiazepine. Il modello di analisi è stato aggiustato in base alle seguenti covariate: età dei pazienti all'ingresso nello studio, titolo di studio, ipertensione, diabete, fumo, infarto, patologia coronarica, BMI, attività fisica, depressione.

I partecipanti sono stati in totale 3434 con un'età media, all'ingresso nello studio, di 74 anni. Di questi, il 91% era di origine caucasica, il 60% di sesso femminile e il 66% possedeva un titolo universitario. Nel complesso, il 30% aveva avuto almeno una prescrizione di benzodiazepine nei 10 anni prima dell'ingresso nello studio, sebbene solo il 3% aveva utilizzato di recente benzodiazepine (entro 6 mesi). I partecipanti con un più ampio uso di benzodiazepine erano probabilmente donne, avevano sintomi depressivi e comorbidità (ipertensione, infarto e patologie coronariche) rispetto ai non utilizzatori. Le benzodiazepine più comuni erano temazepam, diazepam, clonazepam, tiazolam e lorazepam, che nel totale coprivano l'83% dell'esposizione a tali farmaci. Nella categoria a più alta esposizione (≥ 121 TSDD), il livello medio di utilizzo era di 375 TSDD (corrispondente a poco più di un anno di assunzione giornaliera). I 3434 partecipanti inclusi nell'analisi hanno accumulato 25019 anno-persona di *follow-up*, con una media di 7,3 anni (DS 4,8). Durante questo periodo, 797 (23,2%) partecipanti hanno sviluppato demenza, di cui 637 (79,9%) Alzheimer. Nessuna associazione è stata osservata con il livello più alto di assunzione di benzodiazepine (≥ 121 TSDD) e demenza (HR 1,07, IC95%: 0,71-1,27) o Alzheimer (HR 0,95, IC95%: 0,71-1,27) rispetto ai non utilizzatori. Vi è stato, invece, un leggero incremento del rischio di demenza per gli utilizzatori scarsi (1-30 TSDD: 1,25; 1,03-1,51) o moderati (31-120 TSDD: 1,31; 1,00-1,71) rispetto ai non utilizzatori, mentre per l'Alzheimer è stato osservato un incremento del rischio solo nei partecipanti che facevano uno scarso uso di benzodiazepine (1,27; 1,03-1,57). Quando la categoria d'utilizzo maggiore di benzodiazepine è stata divisa in due gruppi, l'HR per demenza è stato di 1,11 (0,78-1,58) nel gruppo 121-364 TSDD e 1,03 (0,73-1,44) nel gruppo ≥ 365 TSDD. Analoghi risultati si sono avuti nel caso dell'Alzheimer. Riportando graficamente gli HR stimati per ciascun livello di esposizione è stata ottenuta una curva che indica un modesto incremento dell'HR per la demenza tra 1,1 e 1,4 nel gruppo ≤ 90 TSDDs, ma il rischio diminuisce verso l'unità con esposizioni maggiori. L'uso delle benzodiazepine non è stato, invece, associato all'Alzheimer per qualsiasi grado di esposizione. Quando è stato esteso lo scarto temporale a due anni, le associazioni con il livello più basso di esposizione con benzodiazepine non erano più significative per la demenza (HR 1,18; IC95%: 0,97-1,44) o per l'Alzheimer (HR 1,18; IC95%: 0,95-1,47). La correzione dei dati per sintomi depressivi non alterava in maniera apprezzabile le stime effettuate. In un'analisi post-hoc su un periodo di tempo di 5 anni, persisteva la mancanza di associazione tra l'uso cumulativo di benzodiazepine e la demenza.

Per quanto riguarda la traiettoria cognitiva, lo score medio del CASI al basale era di 93,4 (DS 4,7), con score simili tra i vari livelli di esposizione (*range* 93,0-93,6). Non è stata trovata alcuna differenza significativa per ogni gruppo di assuntori rispetto ai non assuntori. I soggetti appartenenti al gruppo con il livello più alto di esposizione avevano un declino per anno più basso di 0,002 punti dei non utilizzatori di benzodiazepine (IC95%: 0,05-0,06). Non vi era alcuna differenza in termini di declino cognitivo tra gli assuntori recenti e non recenti (coefficiente corretto -0,0061, IC95% -0,08 a 0,07).

In conclusione, in questo studio longitudinale condotto su soggetti anziani non è stata trovata

alcuna associazione tra una più alta esposizione a benzodiazepine e demenza o declino cognitivo. Contrariamente a quanto atteso, è stato osservato un leggero incremento del rischio nei soggetti che ne hanno fatto un uso scarso (fino ad un mese) o moderato (da 1 a 4 mesi). Pertanto, questi dati non supportano un'associazione causale tra l'uso cumulativo di benzodiazepine e il rischio di demenza.

Come sottolineato dagli autori, tale studio non ha esaminato eventi avversi acuti di natura cognitiva che possono insorgere con l'inizio del trattamento con benzodiazepine in soggetti anziani; in tali situazioni è, pertanto, raccomandabile un accurato monitoraggio. Tuttavia, date le evidenze non chiare relative all'uso di benzodiazepine e insorgenza di demenza o molti altri eventi avversi, i medici dovrebbero ancora essere sollecitati a sconsigliarne l'uso nei soggetti anziani.

Parole chiave: demenza, declino cognitivo, benzodiazepine, studio prospettico di coorte

Riferimento bibliografico:

Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, Crane PK, Larson EB. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2016 Feb 2;352:i90.

Conflitto d'interesse:

Lo studio clinico è stato supportato dal *National Eye Institute* e dal *National Institute of Aging* e dal *Branta Foundation*.

Suicidalità e aggressività durante il trattamento con antidepressivi: revisione sistematica e metanalisi basate su report di studi clinici

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Gli SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) e gli SNRI (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors) sono tra i farmaci maggiormente prescritti. Esistono dati contrastanti su una associazione tra il loro uso ed un aumentato rischio di comportamenti aggressivi e suicidalità nei bambini e negli adolescenti, così come negli adulti. Alcune metanalisi non riportano una correlazione, mentre altre hanno escluso un aumento del rischio di comportamento suicidario durante il trattamento precoce con questi farmaci. I responsabili di sparatorie nelle scuole ed eventi simili sono spesso risultati utilizzatori di antidepressivi ed i tribunali li hanno, in molti casi, assolti a causa di follia indotta dal farmaco. L'acatisia è una forma estrema di irrequietezza, che alcuni pazienti descrivono come sensazione di voler "saltare fuori dalla loro pelle", che può aumentare il rischio di suicidio e violenza. Il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali descrive l'acatisia o sintomi di attivazione simili come "disturbo del movimento farmaco-indotto non diversamente specificato".

Questo studio riporta i risultati per la mortalità, tendenza al suicidio, aggressività, e acatisia basate su report di studi clinici (usati dalle case farmaceutiche per ottenere le autorizzazioni al commercio) per 5 diversi antidepressivi.

Per l'analisi sono stati richiesti i report di studi clinici sugli SSRI e gli SNRI dell'Agenzia europea per i medicinali e del MHRA del Regno Unito. Un ricercatore ha selezionato quei report di studi clinici che descrivevano studi clinici controllati da placebo in doppio cieco e che contenevano la storia dei pazienti (brevi riassunti di morti, gli eventi avversi gravi, o altri eventi di rilevanza clinica) o che elencavano gli eventi avversi nei singoli pazienti (con dettagli quali l'identificativo del paziente, l'evento avverso, la durata, la gravità, e l'outcome). I report selezionati hanno permesso di includere nell'analisi 5 farmaci: duloxetine, fluoxetine, paroxetine, sertralina e venlafaxina (o venlafaxina a rilascio prolungato). È stato selezionato un report modello per ogni farmaco, in maniera casuale, per capire i diversi formati dei degli studi clinici e per rifinire la forma di estrazione dei dati.

Gli outcome primari erano rappresentati dalla mortalità e la suicidalità (suicidio, tentativo di suicidio o comportamento di preparazione, autolesionismo intenzionale, e ideazione suicidaria). Gli outcome secondari comprendevano il comportamento aggressivo e l'acatisia. Per identificare gli outcome primari, sono stati utilizzati gli stessi termini e le frasi della FDA insieme ai termini aggiuntivi ricavati dal report modello. Per le persone con più di un evento suicida, è stato considerato solo il più grave. Tutti gli eventi rilevanti sono stati classificati utilizzando il Dizionario MedDRA. Per la duloxetina e la fluoxetina, i dati sono stati confrontati con i report riassuntivi ricavati dal sito web di Eli Lilly.

Lo studio ha incluso 68 report di studi clinici comprendenti 64381 pagine, corrispondenti a 70 trial. 23 trial riguardavano la duloxetina, 3 la fluoxetina, 8 la paroxetina, 28 la sertralina e 8 la venlafaxina. In totale, 10258 pazienti hanno ricevuto un farmaco e 6832 placebo. 15 trial avevano un comparator addizionale (SSRI o SNRI) somministrato a 669 pazienti (228 trattati con fluoxetina e 441 con paroxetina) o un antidepressivo triciclico o quadriciclico in 767 pazienti. 11 trial erano stati effettuati su bambini e adolescenti.

34 trial includevano 7882 pazienti con depressione maggiore; i pazienti a rischio di suicidio sono stati esclusi in 44 studi (63%); in 16 studi, il rischio di suicidio non era un criterio di esclusione (23%), mentre questo dato era sconosciuto in 10 trial (14%). La fase randomizzata dei trial aveva una durata da 1 a 54 settimane (con una mediana di nove settimane).

60 studi (86%) hanno avuto un periodo di lead-in con placebo (da 4 a 14 giorni, mediana di 7 giorni) e tutti questi hanno escluso dalla randomizzazione chi ha riportato un miglioramento durante la ricezione del placebo.

Non è risultato chiaro in che misura i sedativi siano stati autorizzati o utilizzati. Quattro studi con duloxetina e 4 con sertralina ammetteva l'uso di benzodiazepine o farmaci psicoattivi simili. Inoltre, in almeno 50 studi (71%), sedativi come cloralio idrato o zolpidem sono stati ammessi se i pazienti avevano difficoltà a dormire.

I risultati dei vari outcome sono stati i seguenti:

1. Mortalità

Sono state riportate 16 morti, tutte in soggetti adulti: uno in fase di lead-in placebo e uno nella fase di lead-in di 12 settimane durante il trattamento con duloxetina 60 mg/die. Si sono verificati 9 decessi post-randomizzazione, durante il trattamento con un SSRI o SNRI e 4 con il placebo (OR: 1,28), più uno con imipramina. Quattro morti sono state dichiarate erroneamente dalle case farmaceutiche, in tutti i casi a favore del farmaco attivo. Un decesso di un partecipante trattato con paroxetina è stato considerato un evento successivo allo studio, in quanto avvenuto 21 giorni dopo l'ultima dose di farmaco, ma ciò è avvenuto il giorno 63 dei 84 giorni di trattamento randomizzato. Inoltre, il paziente aveva paroxetina rilevabile nel sangue al momento della morte. Un paziente trattato con venlafaxina ha tentato il suicidio per strangolamento senza preavviso ed è morto 5 giorni dopo in ospedale: anche in questo caso è stato considerato un evento successivo allo studio in quanto avvenuto in ospedale e il trattamento fosse stato interrotto, nonostante il tentativo si fosse verificato il giorno 21 dei 56 giorni di trattamento randomizzato.

Al contrario, un paziente ricevente placebo è morto il giorno 404, 26 giorni dopo la conclusione della fase randomizzata, ma la morte non è stato indicato come un evento post-studio poiché il paziente aveva presumibilmente assunto il farmaco fino al giorno precedente. Infine, una morte in un partecipante ricevente venlafaxina verificatasi 3 mesi dopo il trattamento è stata osservata solo nei report dei pazienti e non altrove nel rapporto dello studio clinico.

Globalmente, si sono verificati 155 eventi di suicidalità, 13 dei quali prima della randomizzazione. L'OR per la suicidalità post-randomizzazione e quello per il numero di eventi di suicidalità sono stati di 1,21 e 1,14, rispettivamente (0,81 e 0,77 per gli adulti e 2,39 e 2,24 per i bambini e gli adolescenti).

Sono stati segnalati sei suicidi, uno in fase di lead-in con duloxetina. Sono stati segnalati 5 suicidi post-randomizzazione: due nel gruppo del farmaco in studio, due nel gruppo placebo (OR 0,58), e uno nel gruppo imipramina.

Sono stati contati tutti i tentativi di suicidio, inclusi il danno intenzionale (per esempio, taglio longitudinale polsi), overdose intenzionali, ed eventi preparatori agli evidenti (per esempio, portare un coltello al polso o al collo, ma essendo fermato prima senza alcun danno). Sei dei 73 eventi (n=70 pazienti) hanno avuto luogo prima della randomizzazione (quattro nei partecipanti con duloxetina e due nei partecipanti trattati con placebo). Uno degli eventi, in un partecipante che assumeva placebo prima della randomizzazione, si è verificato il giorno 29,

anche se la fase di lead-in doveva durare solo 14 giorni. Uno dei 4 tentativi di suicidio osservati nei partecipanti trattati con duloxetina prima della randomizzazione è stato identificato solo analizzando le appendici contenenti gli elenchi dei singoli pazienti, in quanto non era stato documentato altrove nel report.

Cinque dei 67 eventi post-randomizzazione si sono verificati durante la fase di lead-out o post-trattamento degli studi (in tre pazienti trattati con farmaci in studio e in due trattati con placebo). Dei restanti 62 tentativi di suicidio (in 59 pazienti), 40 si sono verificati in 39 pazienti trattati con il farmaco in studio, 20 in 18 pazienti trattati con placebo, e due in due pazienti trattati con imipramina. Quattro di questi eventi sono stati elencati solo negli elenchi dei singoli pazienti e altri tre nelle tabelle degli eventi avversi. Ventisette eventi sono stati codificati come labilità emotiva o peggioramento della depressione, anche se nei racconti dei pazienti o negli elenchi dei singoli pazienti erano chiaramente tentativi di suicidio. Al contrario, diversi casi di ideazione suicidaria sono stati chiamati tentativi di suicidio nelle tabelle degli avversi eventi. Un tentativo di suicidio (sovradosaggio intenzionale con paracetamolo) in un paziente trattato con fluoxetina è stato descritto come "enzimi epatici elevati" nelle tabelle degli eventi avversi, in contrasto con quanto riportato dal paziente. non ci sono state differenze tra suicidi e tentativi di suicidio (OR: 1,05; OR: 0,60 per gli adulti e OR: 1,85 per i bambini e gli adolescenti). Settantacinque partecipanti hanno riportato 76 eventi di ideazione suicidaria, di cui sei eventi erano in fase di lead-in (quattro stavano assumendo duloxetina e due placebo). Due dei quattro eventi nei trattati con duloxetina erano gravi e sono stati riportati dai pazienti. Un terzo evento era lieve ed è stato registrato solo nelle tabelle degli eventi avversi. Il quarto evento, lievi pensieri suicidi, è apparso solo nell'appendice contenente gli elenchi dei singoli pazienti. Tra i 70 eventi post-randomizzazione, 41 si sono verificati nei partecipanti che assumevano i farmaci di studio, 25 in quelli trattati con placebo, e 4 in quelli trattati con imipramina.

Sessantadue pazienti hanno riportato 63 eventi durante la fase randomizzata (34 eventi in soggetto trattati con il farmaco in esame, 25 in 24 partecipanti trattati con placebo, e 4 in partecipanti riceventi imipramina). 32 di questi eventi sono stati codificati come labilità emotiva o peggioramento della depressione nelle tabelle degli eventi avversi al trattamento, ma era chiaro dai report dei pazienti che si trattava di eventi di ideazione. Sette eventi si sono verificati nelle fasi lead-out o post-trattamento del trial, e tutti nei partecipanti tratti col farmaco in studio.

2. Comportamenti aggressivi

Tre eventi di comportamento aggressivo nei partecipanti trattati con duloxetina e due nei partecipanti trattati con placebo hanno avuto luogo prima della randomizzazione. Ci sono stati 62 eventi post-randomizzazione nei partecipanti riceventi farmaci in studio, 28 nei partecipanti trattati con placebo, e 4 nei partecipanti trattati con imipramina, di cui 3 nel gruppo paroxetina e 2 nel gruppo placebo si sono verificati nelle fasi di lead-out o post-trattamento. Un comportamento aggressivo è stato osservato più spesso nel gruppo dei soggetti trattati con i farmaci rispetto al gruppo placebo (OR: 1,93; per gli adulti OR: 1,09 e per i bambini e gli adolescenti OR: 2,79). Rimuovendo i dati dei trial 28 e 34 (studi su pazienti pediatrici in cui ogni centro aveva dati fraudolenti), l'aumento dell'aggressività rimaneva invariato: OR: 1,58 per tutte le età, e OR:2,19 solo per bambini e adolescenti.

Per gli eventi gravi erano disponibili solo i report dei pazienti e questi includevano minaccia omicida, idee omicide, aggressioni, molestie sessuali, e una minaccia di portare una pistola a scuola (tutti e cinque i partecipanti assumevano sertralina), danni materiali, colpire oggetti domestici, attacchi aggressivi, minacce verbali e aggressivi (tutti e cinque i partecipanti assumevano paroxetina), e belligeranza (fluoxetina). Non erano disponibili dati dettagliati per gli eventi non gravi, poiché elencati solo elencati nelle tabelle degli eventi avversi o riportati in appendice negli elenchi dei singoli pazienti. Questi eventi erano rappresentati da aumentata ostilità, aggressività, mania e rabbia.

3. Acatisia

Sono stati riportati 30 eventi di acatisia, tutti post-randomizzazione (22 in partecipanti che ricevevano farmaci di studio, 6 in partecipanti che ricevevano il placebo e 2 in partecipanti trattati con clomipramina); due eventi, entrambi in partecipanti che ricevevano duloxetina, sono avvenuti durante la fase di lead-out.

L'acatisia si è verificata più spesso nei partecipanti riceventi il farmaco in studio rispetto a quelli trattati con placebo (OR: 2,04), ma questa differenza non era statisticamente

significativa: per gli adulti OR: 2,00 e per i bambini e gli adolescenti OR: 2,15. Rimuovendo i dati del trial 70 (adulti), dove alcuni centri avevano dati fraudolenti, l'OR diventa 1,99, e per gli adulti diventa 1.94.

Alcuni eventi non sono stati indicati come acatisia negli tabelle degli eventi avversi a causa dei dizionari di codifica utilizzati. Ad esempio, in 3 trial sulla sertralina, l'acatisia è stata riportata come ipercinesia secondo il dizionario World Health Organisation Adverse Drug Reaction Terminology. Per la maggior parte degli studi con duloxetina e fluoxetina, l'acatisia è stato anche osservato nelle normali tabelle degli eventi avversi, e quindi sembrava che in quei trial si fossero osservati più eventi rispetto a quelli per gli altri farmaci per i quali acatisia non è stata codificata (nessun caso di acatisia è stato riportato, ad esempio, nei trial con paroxetina). Alcuni eventi possono essere stati persi a causa della mancanza di informazioni dettagliate, pertanto è possibile che il numero degli eventi di acatisia sia stato sottostimato anche per essere stato codificato in maniera differente, come irritabilità, agitazione o nervosismo.

Dal confronto con il database Eli Lilly, è emerso che le 8 morti sono state riportate nei report online, mentre è stato ignorato il suicidio prima della randomizzazione del soggetto trattato con duloxetina. Sono stati documentati solo 2 dei 20 tentativi di suicidio e nessuna della 14 ideazioni suicidarie. Solo 10 dei 25 comportamenti aggressivi sono stati trovati online, così come solamente 3 eventi di acatisia. Il caso dei "enzimi epatici elevati" in un ricevente fluoxetina del trial 26 è stata dichiarata come overdose intenzionale.

A causa delle carenze individuate e dell' accesso parziale ai dati, non è stata possibile una stima accurata dei risultati. Negli adulti non vi è stato alcun aumento significativo in tutti e quattro gli outcome, ma nei bambini e negli adolescenti il rischio di suicidio e aggressività è risultato raddoppiato.

Gli autori riportano alcuni punti di forza dello studio: si tratta della prima review completa dei dati degli studi randomizzati controllati con i report degli studi clinici per il comportamento aggressivo e l'acatisia, e l'osservazione del raddoppio di aggressività nei bambini e negli adolescenti è una novità.

Tra le limitazioni: il design dei trial e le segnalazioni nei report può aver portato ad una importante sottovalutazione dei danni. Una limitazione principale del lavoro è stata che la qualità delle relazioni degli studi clinici differivano notevolmente e variavano da rapporti di riepilogo a rapporti completi con appendici, e ciò ha limitato la capacità di rilevare i danni. Lo studio ha anche mostrato che il rischio di usare strumenti di valutazione standard era insufficiente quando i danni da antidepressivi venivano valutati nelle di studi clinici. La maggior parte dei trial ha escluso i pazienti con rischio di suicidio e così il numero di suicidi potrebbe essere stato sottovalutato rispetto a quello che ci si aspetterebbe nella pratica clinica. Inoltre, il mancato accesso ai ai dati dei case report e a causa i problemi di codifica problemi è stato tenuto un approccio conservativo usando un solo termine per identificare l'acatisia.

Parole chiave: SSRI, SNRI, suicidalità, aggressività, revisione sistematica e metanalisi basate su report di studi clinici.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

Sharma T et al. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. BMJ 2016;352:i65.

Lapatinib in combinazione con capacitabina e oxaliplatino nell'adenocarcinoma gastrico, esofageo o gastroesofageo avanzato o metastatico, positivo all'espressione del recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2): TRIO-013/LOGiC-A, uno studio clinico randomizzato di fase III

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il cancro dello stomaco è la terza causa di morte collegata al cancro nel mondo. Attualmente non c'è una chemioterapia standard di prima linea per questo tipo di cancro, ma opzioni di trattamento includono una combinazione di una fluoropirimidina e cisplatino o oxaliplatino. Nonostante i progressi nelle terapie citotossiche, la sopravvivenza per i pazienti con malattia metastatica rimane insoddisfacente, con pochi pazienti che sopravvivono fino a un massimo di due anni dopo l'inizio del trattamento. Il recettore "Human epidermal growth factor receptor 2" (HER2) è associato a circa il 20% degli adenocarcinomi gastroesofagei, e l'inibizione selettiva del recettore HER2 si è dimostrata significativamente efficace nel migliorare l'outcome in pazienti con cancro del seno in cui HER2 era amplificato o sovraespresso. Il lapatinib è una piccola molecola inibitore delle tirosin chinasi dell'epidermal growth factor receptor e di HER2, approvato per il trattamento del cancro del seno HER2-positivo. All'inizio di questo studio non erano presenti evidenze di un miglioramento della sopravvivenza del carcinoma gastroesofageo in seguito a trattamento con lapatinib. Pertanto lo studio TRIO-013 (Translational Research in Oncology)/LOGiC (Lapatinib Optimization Study in the HER2-Positive Gastric Cancer) è stato intrapreso per stabilire i benefici clinici e la sicurezza dell'aggiunta di lapatinib alla capecitabina e all'oxaliplatino (CapeOx) come trattamento di prima linea.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia di combinazione lapatinib-capecitabina-oxaliplatino (CapeOx) in pazienti con adenocarcinoma gastroesofageo, non precedentemente trattati, e con sovraespressione del recettore "human epidermal growth factor receptor 2" (HER2).

Lo studio TRIO-013/LOGiC multicentrico, in doppio cieco, randomizzato di fase III ha coinvolto 186 centri in 22 Paesi tra Asia, Europa, Nord America e Sud America. Sono stati reclutati pazienti con adenocarcinoma avanzato, HER2-positivo. I pazienti erano suddivisi mediante randomizzazione in due gruppi: CapeOx (capecitabina 1,700 mg/m² e oxaliplatino 130 mg/m²) più lapatinib 1,250 mg (braccio lapatinib); CapeOx più placebo (braccio placebo).

Il trattamento prevedeva cicli di 21 giorni, che consistevano nella somministrazione i.v. di oxaliplatino al giorno 1 (fino a 8 cicli) e di capecitabina *per os* in due somministrazioni quotidiane (mattina e sera) dal giorno 1 al giorno 14. Lapatinib *per os* o placebo *per os* erano somministrati continuamente fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile, o ritiro del paziente; le valutazioni della sicurezza e della progressione malattia erano eseguite durante tutta la durata dello studio. I pazienti eleggibili erano di età \geq 18 anni con adenocarcinoma gastrico, esofageo o gastroesofageo, non operabile, confermato istologicamente. I pazienti non dovevano aver precedentemente ricevuto alcun trattamento chemioterapico. I tumori dovevano avere una amplificazione di HER2 valutata mediante ibridazione per fluorescenza in situ (FISH). In alternativa era anche accettata diagnosi mediante immunoistochimica (IHC; 3+) o amplificazione di HER2 mediante ibridazione in situ cromogenica o con argento. L'end point primario era la sopravvivenza globale (OS), definita come il tempo intercorso dall'inizio della terapia fino alla morte per qualsiasi causa. Analisi di studi precedenti con lapatinib in pazienti con cancro del seno hanno dimostrato che solo i pazienti con amplificazione di HER2 traevano beneficio a prescindere dallo stato di IHC. Pertanto l'analisi di efficacia era eseguita solo nella popolazione di efficacia primaria (PEP), che era costituita dai pazienti con HER2 amplificato valutato mediante FISH. End points secondari includevano la sopravvivenza libera da malattia (PFS), definita come l'intervallo di tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e la prima comparsa di progressione della malattia o di morte per qualsiasi causa; miglior rate di risposta globale, definito come la percentuale di pazienti che mostravano una risposta completa o parziale; durata della risposta (DoR); qualità di vita (QoL) e sicurezza.

Tra il giugno 2008 e il gennaio 2012 erano arruolati 545 pazienti e comprendevano la popolazione intent-to-treat (ITT). La PEP includeva 487 pazienti con HER2 positivo assegnati mediante randomizzazione ai due gruppi di trattamento (braccio lapatinib, n = 249; braccio placebo, n = 238). La OS mediana nei gruppi lapatinib e placebo era pari a 12.2 mesi (95% CI, 10.6 a 14.2) e a 10.5 mesi (95% CI, 9.0 to 11.3), rispettivamente. Essa non risultava significativamente differente (hazard ratio, 0.91; 95% CI, 0.73 a 1.12). La PFS mediana nei gruppi lapatinib e placebo era pari a 6.0 mesi (95% CI, 5.6 a 7.0) e a 5.4 mesi (95% CI, 4.4 a 5.7), rispettivamente (hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.68 a 1.00; P = .0381). Il rate di risposta era significativamente maggiore nel gruppo lapatinib: 53% (95% CI, 46.4 a 58.8) paragonato

al 39% (95% CI, 32.9 a 45.3) nel placebo ($P = .0031$). Analisi di sottogruppi dimostrava inoltre che la OS nel braccio lapatinib risultava prolungata nei pazienti Asiatici e più giovani (<60 anni). Non si osservava correlazione tra lo stato IHC di HER2 e la sopravvivenza. Si osservava anche un aumento della tossicità nel braccio lapatinib con un significativo incremento della tossicità a livello gastro intestinale (in particolare diarrea). Quindici pazienti (6%) esibivano effetti avversi fatali nel braccio lapatinib, quattro dei quali erano attribuiti al trattamento, mentre nove (3%) nel gruppo placebo mostravano seri eventi avversi uno dei quali attribuito al trattamento.

In conclusione questo studio ha dimostrato che l'aggiunta di lapatinib al CapeOx non ha aumentato l'OS in pazienti con adenocarcinoma gastroesofageo con HER2-amplificato. Si potevano altresì osservare chiare differenze negli effetti del lapatinib a seconda della regione e dell'età. Ulteriori studi sono necessari per esaminare e comprendere queste correlazioni.

Riferimento bibliografico

Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC— A Randomized Phase III Trial.

J. Randolph Hecht, Yung-Jue Bang, Shukui K. Qin, Hyun C. Chung, Jianming M. Xu, Joon O. Park, Krzysztof Jeziorski, Yaroslav Shparyk, Paulo M. Hoff, Alberto Sobrero, Pamela Salman, Jin Li, Svetlana A. Protsenko, Zev A. Wainberg, Marc Buyse, Karen Afenjar, Vincent Hou´e, Agathe Garcia, Tomomi Kaneko, Yingjie Huang, Saba Khan-Wasti, Sergio Santillana, Michael F. Press, and Dennis Slamon. J. Randolph Hecht, Zev A. Wainberg, and Dennis Slamon.

Affiliazioni: David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Santa Monica; Michael F. Press, University of Southern California Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA; Yung-Jue Bang, Seoul National University College of Medicine; Hyun C. Chung, Yonsei Cancer Center, Yonsei Cancer Research Institute, Yonsei University College of Medicine; Joon O. Park, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea; Shukui K. Qin, People's Liberation Army Cancer Center, Nanjing Baiji Hospital, Jiangsu; Jianming M. Xu, Affiliated Hospital of the Military Medical Science Academy, Beijing; Jin Li, Cancer Hospital of Shanghai Fudan University, Shanghai, People's Republic of China; Krzysztof Jeziorski, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland; Yaroslav Shparyk, Lviv State Regional Oncology Medical and Diagnostic Center, Lviv, Ukraine; Paulo M. Hoff, Sociedade Beneficente de Senhoras—Hospital Sirio Libanês, Sao Paulo, Brazil; Alberto Sobrero, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico San Martino Istituto Scientifico Tumori, Genova, Italy; Pamela Salman, Fundaci´on Arturo L´opez P´erez, Santiago, Chile; Svetlana A. Protsenko, Petrov Research Institute of Oncology, St Petersburg, Russia; Marc Buyse, International Drug Development Institute, Leuven, Belgium; Karen Afenjar, Vincent Hou´e, and Agathe Garcia, Translational Research in Oncology, Paris, France; Tomomi Kaneko and Saba Khan-Wasti, GlaxoSmithKline, Brentford, United Kingdom; and Yingjie Huang and Sergio Santillana, GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA.

Conflitto di interessi

I conflitti di interessi provvisti dagli autori sono disponibili con questo articolo sul sito www.jco.org.

Immunogenicità e sicurezza della vaccinazione antinfluenzale in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico rispetto ai controlli sani: una meta-analisi

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia autoimmune caratterizzata dalla secrezione di autoanticorpi, i quali, combinandosi con componenti autologhe, formano complessi che si depositano nei tessuti e danneggiano vari organi. Inoltre, a causa della disregolazione del sistema immunitario, i pazienti sono suscettibili alle infezioni, che possono evocare ed esacerbare i sintomi della malattia, e sono responsabili del 20-50% dei decessi, configurandosi come la causa più importante di morbilità e mortalità.

L'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti con LES è dubbia, a causa della terapia immunosoppressiva e della malattia stessa. Gli studi sull'immunogenicità del vaccino in questi soggetti sono scarsi e i risultati non consistenti. Anche la sicurezza del vaccino è dibattuta:

alcuni studi hanno riportato riacutizzazioni della malattia e il decesso dei pazienti in seguito a vaccinazione. Per questi motivi, il tasso di vaccinazione antinfluenzale è basso tra i pazienti con LES.

L'obiettivo dello studio era valutare l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino antinfluenzale in pazienti affetti da LES, rispetto ai controlli sani.

Per questa meta-analisi, sono stati selezionati da database elettronici (PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure e Science Direct) gli articoli rilevanti pubblicati prima dell'aprile 2015. Sono stati inclusi studi di coorte, su pazienti con LES che avevano ricevuto il vaccino antinfluenzale, il cui *outcome* era il titolo anticorpale contro il virus dell'influenza, misurato mediante il test di inibizione dell'emoagglutinazione*. I criteri di esclusione erano: numerosità del campione <10; gruppo di controllo costituito da soggetti malati; dati nell'abstract non chiari, e dati duplicati. Per misurare l'immunogenicità del vaccino sono stati utilizzati i seguenti indici: tasso di sieroprotezione, tasso di sieroconversione, e incremento della media geometrica del titolo anticorpale (MGT). La sieroprotezione era definita come un titolo anticorpale $\geq 1:40$ dopo vaccinazione, e la sieroconversione come l'aumento del titolo in seguito a vaccinazione da $< 1:10$ a $\geq 1:40$, o un aumento > 4 volte di un titolo $> 1:10$. Sono stati inoltre presi in considerazione i fattori che potevano aver influenzato il titolo anticorpale, quali l'età dei soggetti, l'intervallo tra la vaccinazione e la sierologia, la terapia, e il ceppo virale. Per determinare se il vaccino antinfluenzale aveva indotto un'adeguata immunità tra i pazienti con LES sono state adottate le linee guida del Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), che stabiliscono come *cut-off* per la popolazione generale un tasso di sieroprotezione $> 70\%$, di sieroconversione $> 40\%$, e un incremento > 2.5 volte della MGT. Secondo le raccomandazioni delle linee guida, ognuno degli antigeni del vaccino doveva rispondere ad almeno uno dei sopracitati criteri. La sicurezza del vaccino è stata valutata monitorando gli eventi avversi, che includevano gli effetti collaterali locali (dolore, arrossamento, gonfiore, prurito), sistemici (artralgia, febbre, cefalea, mialgia, mal di gola, tosse, diarrea, rinorrea e congestione nasale), e le esacerbazioni del LES. Sono stati definiti effetti collaterali gravi quelli che avevano richiesto l'ospedalizzazione o causato il decesso del paziente. Per valutare l'attività di malattia è stato utilizzato il Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI or SLEDAI-2K)#.

Nella meta-analisi sono stati inclusi 18 studi di coorte (17 articoli *full-text* e 1 abstract di una conferenza), condotti in Brasile (n=6), U.S.A. (n=4), Olanda (n=3), Messico (n=1), Italia (n=1), Israele (n=1), Taiwan (n=1), e Polonia (n=1), pubblicati tra il 1978 e il 2013, e comprendenti 1966 pazienti affetti da LES e 1112 controlli sani. Nei 17 articoli *full-text*, i soggetti in studio erano pazienti adulti con LES (età media 18 anni), eccetto in 3 studi che avevano arruolato soggetti con LES giovanile, mentre l'abstract non aveva informazioni dettagliate sull'età. In tutti gli studi i soggetti erano in trattamento con farmaci potenzialmente in grado di influenzare la risposta al vaccino. Dieci studi non ne menzionavano gli effetti, ma dalle analisi per sottogruppi originali degli altri studi risultava che: glucocorticoidi, azatioprina, metotrexato e micofenolato attenuavano l'immunogenicità del vaccino (n=7); l'idrossiclorochina la incrementava (n=2); il trattamento non influenzava la risposta (n=3). Informazioni sull'attività di malattia erano presenti in 13 studi: 3 avevano arruolato pazienti senza limitazioni a riguardo, e 10 avevano registrato il punteggio SLEDAI prima della vaccinazione. Complessivamente, 1106 pazienti (56%) avevano un punteggio SLEDAI basso-moderato o una malattia stabile. L'attività di malattia nei restanti pazienti non era chiara. Negli studi era stato utilizzato il vaccino trivalente contenente gli antigeni H1N1, H3N2, e B (n=7), bivalente H1N1/H3N2 (n=1), o univalente H1N1 (n=10). I vaccini erano tutti non adiuvati tranne uno che conteneva l'adiuvante MF 59, split (a virus inattivato e frammentato) o a subunità (contenente solo gli antigeni di superficie H ed N del virus). L'intervallo tra la vaccinazione e la raccolta dei campioni di sangue era 3-6 settimane. I vaccini H1N1, H3N2 e B erano sieroprotettivi complessivamente nel 68%, 76% e 66% dei pazienti con LES, rispettivamente. I tassi grezzi di sieroconversione erano rispettivamente 57%, 53% e 42%. La MGT era incrementata di > 2.5 volte, tranne in uno studio in cui il valore era elevato prima della vaccinazione. Rispetto ai controlli, il tasso di sieroprotezione nei pazienti con LES era significativamente ridotto con il vaccino H1N1 [odds ratio (OR)= 0.36, 95% IC: 0.27-0.50, P<0.001], e H3N2 (OR= 0.48, 95% IC: 0.24-0.93, P=0.03), ma non con il vaccino tipo B

(OR= 0.55, 95% IC: 0.24–1.25, P=0.16). Il tasso di sierconversione era ridotto in modo significativo nei pazienti con le vaccinazioni H1N1 (OR= 0.39, 95% IC: 0.27–0.57, P<0.001), e B (OR= 0.47, 95% IC: 0.29–0.76, P=0.002), ma non con la H3N2 (OR= 0.62, 95% IC: 0.21–1.79, P=0.37). Tuttavia, l'immunogenicità del vaccino antinfluenzale nei pazienti con LES raggiungeva quasi quello raccomandato dalle linee guida CPMP. Gli effetti collaterali erano generalmente lievi e transitori e il loro tasso nei pazienti con LES non era significativamente superiore a quello della popolazione generale. L' OR per gli effetti collaterali (pazienti vs controlli sani) era 3.24 (95% IC: 0.62–16.76, P=0.16). Tra i 1966 pazienti con LES, 32 avevano presentato una lieve esacerbazione della malattia, e 5 effetti collaterali gravi (decesso n=1, ospedalizzazione n=2, e grave esacerbazione di malattia n=2).

Sebbene la risposta umorale alla vaccinazione antinfluenzale nei pazienti con LES sia più debole di quella della popolazione generale, l'immunogenicità raggiunge quasi quella raccomandata dalle linee guida CPMP. Il vaccino non causa esacerbazione di malattia. Gli effetti collaterali sono lievi e gestibili. Considerando il rischio più elevato di esacerbazione di malattia correlato all'influenza, e il decorso più severo dell'infezione tra questi pazienti, la vaccinazione antinfluenzale dovrebbe essere promossa tra i pazienti con LES stabile o un punteggio SLEDAI basso-moderato. Sono necessari ulteriori studi per esplorare come i farmaci immunosoppressivi e la malattia stessa influenzino la risposta al vaccino in questi pazienti.

Parole chiave: lupus eritematoso sistemico, vaccino antinfluenzale, meta-analisi.

Riferimento Bibliografico

Liao Z, Tang H, Xu X, Liang Y, Xiong Y, Ni J. Immunogenicity and Safety of Influenza Vaccination in Systemic Lupus Erythematosus Patients Compared with Healthy Controls: A Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Feb 4;11(2):e0147856. doi: 10.1371/journal.pone.0147856. eCollection 2016.

Note:

**Test di inibizione dell'emoagglutinazione: alcuni virus hanno proteine di superficie che si legano alla membrana dei globuli rossi; la presenza di anticorpi sierici nei confronti di questi virus può essere messa in evidenza mediante inibizione dell'agglutinazione dei globuli rossi da parte del virus. Se il siero non contiene anticorpi contro il virus, questo è libero di agglutinare i globuli rossi. Si ricercano gli anticorpi in 6 diluizioni seriali del siero a partire da 1/8 fino a 1/256.*

#SLEDAI: l'attività della malattia viene valutata in nove organi/apparati in base ai segni obiettivi e agli esami di laboratorio, senza considerare sintomi soggettivi come la fatigue. Vengono attribuiti punteggi pesati relativi al momento della visita e ai dieci giorni precedenti, in modo da ottenere un punteggio globale a seconda di: coinvolgimento del sistema nervoso centrale, vascolare, renale e muscolo-scheletrico (al massimo quattro punti per ciascuno); coinvolgimento delle sierose, cutaneo e immunologico (al massimo due punti per ciascuno); coinvolgimento generale ed ematologico (al massimo 1 punto per ciascuno). Lo SLEDAI 2K è una versione modificata che ha introdotto la valutazione di: rash cutaneo, alopecia, ulcere mucose, e proteinuria.

Rischio di sviluppare carcinoma cutaneo spinocellulare e basocellulare associato alla terapia con anti-TNF per l'artrite reumatoide: uno studio di coorte basato sui dati nazionali raccolti prospetticamente in Svezia

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Gli inibitori del tumour necrosis factor (anti-TNF) sono ormai diventati la terapia standard in pazienti affetti da artrite reumatoide o da altre malattie infiammatorie croniche. Il TNF svolge un ruolo fondamentale nella risposta infiammatoria, ma è coinvolto anche nello sviluppo di neoplasie. Da tempo è ritenuto che l'utilizzo degli inibitori del TNF possa aumentare il rischio di alcune tipologie di cancro, quali per esempio i tumori della pelle non melanocitari. I trapianti di organi solidi sono associati ad un aumento di 10 volte del rischio di carcinoma basocellulare e 50-200 volte del carcinoma spinocellulare. Studi in pazienti con artrite reumatoide non trattati con biologici hanno mostrato un aumento delle neoplasie cutanee non melanocitarie del 20-80% rispetto alla popolazione generale.

L'utilizzo della terapia con anti-TNF per l'artrite reumatoide potrebbe influenzare la comparsa di carcinomi cutanei e questa possibile associazione è stata descritta in report clinici di casi di

sviluppo rapido di carcinomi in pazienti trattati con questi farmaci. Una dettagliata meta-analisi di studi clinici ha mostrato un possibile raddoppio dell'insorgenza di carcinomi cutanei, nonostante il piccolo periodo di osservazione, mentre studi osservazionali hanno riportato risultati contrastanti. Nella maggiore parte di questi studi non si era differenziato tra la comparsa di carcinoma in situ o invasivo, ed allo stesso modo non sono stati separati i gruppi sviluppanti carcinoma basocellulare da quello spinocellulare.

Questo studio ha valutato il rischio relativo di sviluppare un carcinoma cutaneo spinocellulare o basocellulare in pazienti con artrite reumatoide non trattati con biologi o trattati con anti-TNF rispetto alla popolazione generale.

Lo studio ha valutato i pazienti trattati per artrite reumatoide in Svezia nel periodo che è andato dal 1 Gennaio 1998 al 31 Dicembre 2012, considerando le informazioni relative al trattamento ed agli outcome clinici includenti le variabili demografiche, la comorbidità e la mortalità. Per raccogliere le informazioni è stato utilizzato lo Swedish Biologics Register (ARTIS) che rappresenta un sottogruppo dello Swedish Rheumatology Quality Register (SRQ) ed include approssimativamente il 90% dei pazienti trattati per artrite reumatoide. I parametri di attività della patologia ed i trattamenti utilizzati sono stati registrati nella prima visita e nelle visite di follow-up. Lo Swedish National Cancer Register è stato introdotto nel 1958 ed ha una copertura di oltre il 95% dei casi di nuova insorgenza di neoplasie. Sono stati inclusi nello studio i pazienti con almeno due visite per artrite reumatoide, mentre sono stati esclusi quelli che prima di entrare nel follow-up sono stati diagnosticati con artrite giovanile, spondilite anchilosante, artrite psoriasica o lupus eritematoso sistemico. Sono stati esclusi anche i pazienti con storia di trapianto d'organo solido o di altre neoplasie maligne sviluppate prima del follow-up. Confrontando con il registro dell'utilizzo dei biologici sono stati esclusi tutti i pazienti che hanno preso un farmaco biologico prima della data di inclusione nello studio. Sono stati considerati come farmaci anti-TNF nella popolazione valutata l'adalimumab, il certolizumab pegol, l'etanercept, il golimumab e l'infliximab. La coorte di popolazione generale naïve alla terapia con biologici usata come gruppo di confronto è stata selezionata in modo da presentare gli stessi gruppi di età, sesso e paese di residenza (rapporto 10:1). Il follow-up nelle varie coorti è terminato all'occorrenza di una neoplasia dell'epidermide, di un'altra neoplasia, di trapianto d'organo, di utilizzo di un farmaco biologico nella coorte naïve, o in caso di emigrazione, morte o fine del periodo di studio. Sono stati considerati potenziali elementi di confondimento l'età, il sesso, il paese di nascita o residenza, il livello di educazione e la presenza di comorbidità prima dell'inizio del follow-up. L'analisi statistica ha previsto l'utilizzo di una regressione di Cox per stimare l'hazard ratio ed il rispettivo intervallo di confidenza al 95%, usando il tempo di follow-up come tempistica. È stato calcolato il number needed to harm (NNH) definito come numero di persone da esporre al trattamento considerato come fattore di rischio per un periodo di tempo, per causare un evento in eccesso rispetto alla coorte di controllo. Il follow-up medio per pazienti con carcinoma a cello squamose è stato di 5.9 anni nel gruppo trattato con anti-TNF e 5.1 per i pazienti non trattati con biologici. Sono stati censurati 9814 (21%) dei pazienti naïve per l'inizio di terapia con anti-TNF nel follow-up, 6179 (13%) per morte e 3103 (7%) per comparsa di una neoplasia solida non cutanea. Nel gruppo trattato con anti-TNF 819 (7%) soggetti sono morti nel follow-up, mentre 706 (6%) hanno sviluppato una neoplasia solida non cutanea. Il follow-up nel gruppo con carcinoma basocellulare è stato più corto essendo iniziato più tardi il registro epidemiologico specifico (2004). Sono stati osservati 847 casi di carcinoma spinocellulare in situ o invasivo nella coorte non trattata con biologici e 4168 nella popolazione generale di confronto per un totale di hazard ratio di 1.88 (CI 95%: 1.74 - 2.03). L'hazard ratio del gruppo trattato con anti-TNF è stato invece di 1.43 (1.22 - 1.69) rispetto ai non trattati e di 1.30 (1.10 - 1.55) dopo aggiustamento per variabili demografiche e comorbidità. Questo risultato è rimasto consistente anche dopo stratificazione per sesso, età ed anno all'inizio della terapia con anti-TNF, ed anni di terapia totali. Nella popolazione naïve per terapia biologica il numero di anni di trattamento necessario per avere un danno dalla terapia era superiore a 1600. Analizzando separatamente per tipologia di carcinoma spinocellulare, l'hazard ratio è stato simile e rispettivamente di 1.30 (0.98 - 1.73) per l'invasivo e 1.28 (1.04 - 1.56) per la forma in situ. Considerando i pazienti con storia precedente di neoplasia cutanea spinocellulare, sono stati diagnosticati 10 carcinomi spinocellulari in situ o invasivi successivi dall'inizio della terapia con anti-TNF, confrontata con

97 nuove incidenze nella corte di pazienti non trattati con biologici, per un hazard ratio totale di nuova insorgenza di neoplasia secondaria di 0.99 (0.44 – 2.10). Sono stati invece osservati 1587 casi di carcinoma basocellulare nella coorte non trattata con biologici e 11073 nella popolazione generale di confronto per un hazard ratio totale di 1.22 (CI 95% 1.07 – 1.41). L'hazard ratio del gruppo trattato con anti-TNF è stato invece di 1.21 (1.06 - 1.41) rispetto ai non trattati e di 1.14 (0.98 - 1.33) dopo aggiustamento per variabili demografiche di età e sesso e comorbidità. Nel gruppo di pazienti con precedente neoplasia cutanea basocellulare, sono stati osservati 17 carcinomi basocellulari cutanei secondari tra i pazienti trattati con anti-TNF rispetto a 41 nella coorte naïve con hazard ratio risultante di 1.19 (0.67 - 2.15). Considerando le possibili diverse sedi di insorgenza delle nuove neoplasie, non sono state riscontrate variazioni nello sviluppo di carcinomi spinocellulari sulla testa/faccia (1.33, 1.07 - 1.64) rispetto al resto del corpo (1.19, 0.93 - 1.54). Lo stesso risultato è stato osservato per i carcinomi cutanei basocellulari (HR: 1.14, 0.94 - 1.38 per Testa/faccia, rispetto 1.17, 0.95 - 1.47 per il resto del corpo). I risultati sono stati confermati dopo aggiustamenti per terapia includente corticosteroidi, ciclosporina, ciclofosfamide e aziatioprina durante il follow-up.

Questo studio rappresenta finora il più grande lavoro che ha osservato l'insorgenza di tumori cutanei non melanocitari in pazienti con artrite reumatoide, ed il primo che ha differenziato tra l'insorgenza di neoplasie spinocellulari o basocellulari. Una volta assunto che possa esserci associazione tra utilizzo di anti-TNF e sviluppo di tumori, sarebbero necessari più di 1600 anni di terapia per causare un addizionale carcinoma spinocellulare. Non si è notato aumentato rischio associato ad esposizioni più lunghe al trattamento, né un particolare aumento di diagnosi in pazienti con precedente storia di carcinoma spinocellulare. Sebbene una maggiore sorveglianza clinica possa essere consigliabile, il risultato di questo studio mostra che la maggiore parte del rischio di sviluppo di neoplasie cutanee, specie spinocellulari, dipenda da fattori esterni al trattamento con anti-TNF. Il maggiore rischio di comparsa di neoplasie spinocellulari rispetto a quelle basocellulari è in linea con altri studi che hanno dimostrato che pazienti trattati con immunosoppressori, o stati di immunosoppressione quali l'AIDS ed il trapianto d'organo sono associati maggiormente all'insorgenza di neoplasie cutanee spinocellulari.

Altri studi sullo sviluppo di neoplasie cutanee in pazienti trattati per artrite reumatoide senza biologici, hanno mostrato mediamente un aumento di rischio del 20-80% rispetto alla popolazione generale. Una meta-analisi su dati ottenuti da 8800 pazienti trattati in studi clinici randomizzati non ha mostrato associazione tra l'utilizzo di anti-TNF e neoplasie cutanee, mentre un'altra includente 74 studi randomizzati e più di 22000 pazienti trattati con anti-TNF per varie indicazioni cliniche ha mostrato un rischio raddoppiato (HR: 2.02, 1.11 - 3.95) rispetto al braccio trattato con placebo. Il follow-up mediano in questi studi era però di soltanto 4 mesi. I risultati ottenuti in questo lavoro sono anche in linea con quelli osservati in una meta-analisi di studi osservazionali (1.15 - 1.76) ed i dati ottenuti nel US National Data Bank for Rheumatic Diseases (1.2 - 1.5). In contrasto, gli studi europei non hanno mostrato un aumento di incidenza di tumori nel gruppo trattato con anti-TNF probabilmente per la non differenziazione tra il sottotipo spinocellulare e basocellulare. Infatti l'insorgenza di carcinoma basocellulare risultava invariato tra le coorti ed essendo questo il tumore cutaneo più frequente, ha influenzato il risultato finale dell'analisi statistica.

Tra i limiti dello studio va citato il ridotto periodo di osservazione per l'insorgenza di carcinomi basocellulari dell'epidermide, essendo stato attivato il registro nel 2004 e la mancanza di monitoraggio clinico dell'artrite reumatoide con scale internazionali quali l'health assessment questionnaire (HAQ) e la disease activity score 28 (DAS28), presenti maggiormente al momento dell'inizio della terapia con biologici e non nel gruppo naïve. Fumare è associato allo sviluppo di neoplasie cutanee spinocellulari, e nonostante precedenti studi nella popolazione svedese non abbiano mostrato differenza tra fumatori attivi o ex-fumatori nella coorte di pazienti trattati con anti-TNF e naïve, non è escludibile che questo parametro non valutato abbia influenzato leggermente sui risultati. La correzione effettuata per co-patologie, tra le quali alcune associate al fumo come la bronchite cronica ostruttiva, riduce di molto il rischio di un eventuale effetto aggiuntivo del fumo.

È stato riscontrato un aumento moderato di carcinoma epidermico basale in pazienti con artrite reumatoide non trattati con biologici, senza ulteriori aumenti in caso di terapia con anti-TNF. Il rischio di carcinoma epidermico squamoso è invece risultato doppio nei pazienti

non trattati con biologi, con un aumento ulteriore del 30% in caso di utilizzo di anti-TNF. È dunque raccomandabile un controllo accurato dell'eventuale sviluppo di neoplasie della pelle in pazienti con artrite reumatoide, indipendentemente dalla terapia con anti-TNF.

Parole chiave: anti-TNF, artrite reumatoide, carcinoma cutaneo spinocellulare e carcinoma cutaneo basocellulare.

Conflitto di interessi: questo studio è stato finanziato da ALF, BTCure, Swedish Cancer Society (Cancerfonden), Swedish Foundation for Strategic Research (SSF), Swedish Program on Chronic Inflammation (COMBINE) e Swedish Research Council (Vetenskapsrådet). Per le analisi la Swedish Society for Rheumatology ha ricevuto fondi dalla Merck, BMS, Pfizer, Abbott Laboratories, SOBI, UCB e Roche.

Tutti gli autori hanno completato il documento segnalante eventuali conflitti di interesse che è consultabile alla webpage www.icmje.org/coi_disclosure.pdf.

Riferimenti bibliografici

Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J; ARTIS Study Group.

Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden.

BMJ. 2016 Jan 28;352:i262. doi: 10.1136/bmj.i262.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Effetto del genere sulla dimensione dell'infarto, risoluzione del segmento-ST, blush miocardico e outcome clinici dopo stenting primario per infarto acuto del miocardio: un sotto-studio dell'EMERALD trial

A cura delle Dott.sse Eleonora Veglia e Arianna Carolina Rosa

I fattori genere-specifici responsabili della differente mortalità post-infarto del miocardio negli uomini rispetto alle donne rimane ancora oggi controversa. Anche se l'angioplastica coronarica primaria (PCI), in confronto alla terapia trombolitica, si è dimostrata migliorare gli *outcome* nelle donne, la mortalità rimane alta.

Scopo di questo sotto-studio dello studio EMERALD (the Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris) è stato determinare se la PCI ha un impatto differenziale su dimensione dell'infarto, perfusione miocardica e risoluzione del segmento ST che possa spiegare le differenze di genere osservate.

Lo studio EMERALD (Stone GW. *et al.*, 2005 JAMA 293: 1063-72), prospettico, randomizzato, multicentrico (38 centri in 7 paesi in Nord America, Europa, Italia compresa, e Giappone) è stato condotto tra il Maggio 2002 ed il Novembre 2003 ed ha arruolato 501 pazienti (108 donne, 393 uomini) che avevano presentato infarto acuto del miocardio (AMI) tra i 30 min e le 6 h dalla comparsa dei sintomi, con aumento del segmento ST di almeno 2 mm in due o più derivazioni contigue o con nuovo blocco di branca sinistra con indicazione per PCI primaria o secondaria (ad es. dopo fallimento della trombolisi).

Farmaci somministrati sono stati: aspirina 325 mg, clopidogrel 300 mg, eparina in bolo ev 70 U/kg e β -bloccanti ev (in assenza di controindicazioni). La randomizzazione a PCI, con o senza protezione distale, è stata effettuata dopo ventricolografia sinistra e angiografia coronarica. Sono stati esclusi i pazienti che richiedessero intervento multivasale durante la procedura indice, che presentassero malattia dell'arteria principale sinistra o che richiedessero intervento di *bypass* coronarico entro 30 giorni. L'angiografia coronarica è stata effettuata al basale, dopo la procedura e a 6 mesi di *follow-up*.

Guadagno acuto del lume è stato definito come la variazione nel diametro minimo del lume dal basale all'intervento finale; guadagno tardivo del lume è stato definito come la variazione nel diametro minimo del lume dall'intervento finale al *follow-up*. Restenosi binaria è stata definita

come un aumento maggiore del 50% del diametro della stenosi al *follow-up* ed è stata classificata come focale (<10 mm in lunghezza) o diffusa (≥10 mm in lunghezza). Tutte le misurazioni sono state effettuate *in-stent* e *in-segment*.

Il recupero del segmento ST è stato determinato confrontando l'elettrocardiogramma effettuato a 30, 60, 90, 120, 180 e 240 minuti dopo l'ultima iniezione del contrasto. La percentuale di risoluzione è stata categorizzata secondo la classificazione di Schroder (completa = >70%, parziale = 30-70%, o assente = <30%).

La dimensione dell'infarto è stata espressa come percentuale di coinvolgimento del ventricolo sinistro ai giorni 5-14 dalla procedura.

Inoltre, a 1 e 6 mesi sono stati raccolti tutti gli eventi avversi cardiaci maggiori correlati a disfunzione ventricolare sinistra (morte, nuova insorgenza di ipotensione sostenuta o di grave insufficienza cardiaca e ricovero in ospedale per disfunzione ventricolare sinistra) e a ischemia (morte, reinfarto, rivascolarizzazione del vaso *target* dell'ischemia e *stroke* disabilitante).

L'analisi delle caratteristiche demografiche ed anamnestiche della popolazione ha evidenziato un'età maggiore per le donne che presentavano più facilmente ipertensione, minore incidenza AMI precedente, ridotto BSA e minore dimensione dei vasi, ma una simile incidenza di diabete (30% vs 20,2%; $p = 0,87$), infarto LAD e tempo alla riperfusione. Le donne hanno presentato più frequentemente risoluzione completa ST (>70%) a 30 giorni (72,8% vs 59,8%; $p = 0,02$) e una minore dimensione dell'infarto ($12,2 \pm 19,6\%$ vs $18,4 \pm 18,5\%$; $p = 0,006$) in confronto agli uomini.

A 6 mesi, l'incidenza di TLR e di MACE sono risultati simili tra donne e uomini (6,9% vs 5,2% e 11,4% vs 10,3%, rispettivamente). Le donne hanno però mostrato una tendenza verso una maggiore incidenza di ipotensione sostenuta di nuova insorgenza. L'analisi multivariata ha indicato come unico fattore predittivo di mortalità a 30 giorni nelle donne l'età avanzata. Una perfusione miocardica anomala è risultata un fattore predittivo indipendente di MACE a 30 giorni e 6 mesi; mentre il genere femminile non è risultato essere un fattore predittivo indipendente di MACE o di mortalità né a 30 giorni né a 6 mesi.

Un minor numero di donne era sotto terapia con aspirina, ma un numero maggiore era in trattamento con calcio bloccanti prima del ricovero. Dopo la dimissione, le donne hanno ricevuto meno aspirina e β -bloccanti rispetto agli uomini, e dopo 30 giorni sebbene le differenze nell'uso dell'aspirina sono risultate scomparse, le donne hanno continuato a ricevere meno β -bloccanti.

Dal punto di vista angiografico, frazione di eiezione ventricolare sinistra e numero di vasi colpiti risultavano simili tra i due gruppi, tuttavia con un minor diametro del vaso nelle donne.

Non è stata rilevata nessuna differenza di genere nel tempo di insorgenza dei sintomi ed il primo gonfiaggio del palloncino, ma il tempo totale della procedura è risultata significativamente più breve nelle donne (in media 43 min vs 64 min; $p = 0,04$). Un più lungo ritardo tra l'insorgenza dei sintomi ed il primo gonfiaggio del palloncino è risultato associato ad un aumento della dimensione dell'infarto sia negli uomini che nelle donne. Per un tempo di attesa inferiore alle 4 h le donne hanno presentato una dimensione dell'infarto significativamente minore. Per un tempo d'attesa maggiore alle 4 h, la dimensione dell'infarto è risultata maggiore e simile nei due gruppi, con una mortalità a 30 giorni tendenzialmente maggiore nelle donne rispetto agli uomini (7,1% vs 2,8%, $p = 0,19$). Pertanto, la finestra temporale per l'opportunità di trattamento sembra essere estesa a 4 h dall'insorgenza dei sintomi nelle donne, mentre l'uomo presenta un rischio incrementale; tuttavia, dopo le 4 h le donne sono maggiormente associate al rischio di mortalità.

Tra i limiti dell'analisi gli autori riportano innanzitutto la natura di analisi secondaria dello studio EMERALD, che non era stato disegnato a priori per questo tipo di valutazione. Quindi gli autori sottolineano che i dati riportati sono da considerarsi utili a generare ipotesi. Nello specifico, i pazienti sono stati arruolati entro 6 h dall'insorgenza dei sintomi. Non può quindi essere generata nessuna ipotesi sull'influenza nelle donne di una diagnosi tardiva, oltre le 6 h. Inoltre, essendo un sotto-studio, la potenza è insufficiente per determinare se dispositivi di protezione distale influenzino favorevolmente o meno la mortalità nelle donne.

In conclusione, le donne con AMI sottoposte a PCI primaria con stenting presentano outcome a breve e medio termine simili agli uomini, anche se, essendo di età maggiore e presentando più comorbidità, hanno dimostrato minore BSA, minore dimensione del vaso e minore pregresso ricorso all'aspirina. Le donne hanno dimostrato avere una risoluzione del ST completa maggiore ed una minore dimensione dell'infarto rispetto agli uomini, suggerendo che in caso di ricorso precoce alla PCI primaria, l'outcome nelle donne può essere migliorato. Il rischio di morte per ogni dimensione di infarto nelle donne è risultato maggiore rispetto agli uomini.

Infine, le donne si sono dimostrate ricevere al momento della dimissione meno farmaci presenti nelle linee guida, aspirina e β -bloccanti compresi, che potrebbero ulteriormente migliorare gli outcome nelle donne.

Parole chiave: dispositivi medici, differenze di genere, infarto del miocardio

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Ng VG. et al., Impact of gender on infarct size, ST-segment resolution, myocardial blush and clinical outcomes after primary stenting for acute myocardial infarction: Substudy from the EMERALD trial. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 6;207:269-276. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.013.

Caratteristiche dei pazienti che utilizzano erroneamente il device per inalazione della terapia antiasmatica e associazione ad eventi asma-correlati

A cura del Dott. Dario Botti

Una tecnica corretta nell'utilizzo dell'inalatore è fondamentale per effettuare una corretta terapia antiasmatica. Secondo una recente indagine condotta in Europa la prevalenza di asma incontrollato si attesta approssimativamente al 50%, nonostante la disponibilità di terapie efficaci, dovuta a errori dei pazienti nell'utilizzo dei *device* per inalazione; infatti broncodilatatori e corticosteroidi per inalazione sono veicolati tramite una serie di *device*, ognuno con una tecnica differente di utilizzo, vantaggi e svantaggi.

Lo scopo dello studio è stato identificare i fattori associati a errori gravi di utilizzo dell'inalatore e l'incidenza degli stessi fra i pazienti con asma che utilizzano un inalatore di polvere secca di tipo Diskus (DPI).

Questo studio di tipo retrospettivo (Giugno 2011 – Novembre 2013) è stato effettuato utilizzando il database iHARP, un database internazionale che include questionari effettuati a pazienti e sanitari provenienti da 8 stati, redatto dal *Respiratory Effectiveness Group*. I dati raccolti includono caratteristiche demografiche, sintesi provenienti da sanitari esperti in Malattie Respiratorie e risultati da questionari completati dai pazienti stessi.

La coorte individuata per lo studio è stata ristretta a pazienti adulti che assumevano una combinazione fissa di ICS/LABA mediante un *device* di tipo Diskus, mentre erano esclusi dallo studio pazienti con BPCO o altre malattie respiratorie diverse da asma o che assumevano farmaci orali per la terapia di mantenimento (corticosteroidi orali, teofillina, antagonisti sui recettori per i leucotrieni o terapie anti-IgE) o che avevano assunto corticosteroidi orali e/o antibiotici per patologie respiratorie nelle 2 settimane precedenti il questionario. A tutti i pazienti è stato chiesto se la tecnica d'inalazione era stata rivista o controllata durante l'ultimo anno e di valutare la propria manualità utilizzando una scala da 1 ("Penso che la mia tecnica sia poco efficace") a 6 ("Penso che la mia tecnica sia adeguata"), oltre che a rispondere a domande circa eventuali dimenticanze relative alla somministrazione. Ai sanitari è stato chiesto se i pazienti avevano riportato riaccerbazioni della patologia asmatica o ospedalizzazione asma-correlata.

I pazienti arruolati sono stati 3681; di questi 327 (17%) utilizzavano un inalatore Diskus. Il 55% della popolazione dei pazienti arruolati hanno commesso da 1 a 10 errori, più

frequentemente uno (157[25%]), due (92[15%]) o tre errori (55[9%]); 37 pazienti (6%) hanno commesso quattro o più errori. Gli errori più frequenti sono stati mancata espirazione prima dell'inalazione (33,3%), insufficiente (o assente) trattenuta del farmaco inalato (24,6%) e inalazione insufficiente durante la procedura (21,2%). I pazienti che hanno riportato aderenza completa alla terapia hanno poi effettivamente effettuato una prova senza errori o con un errore di somministrazione.

Riesacerbazioni severe della patologia sono state significativamente più frequenti fra i pazienti che hanno effettuato più di un errore durante l'inalazione rispetto ai pazienti che non hanno riportato alcun errore.

C'è stata un'interazione significativa tra il BMI e la tecnica d'inalazione: fra i pazienti sovrappeso, infatti, quelli che non avevano effettuato una revisione della tecnica d'inalazione l'anno precedente sono stati molto più predisposti a incappare in errori nell'uso dell'inalatore rispetto ai pazienti che avevano rivisto la tecnica con il personale sanitario addestrato.

I fattori associati con più di un errore grave nell'inalazione sono stati ospedalizzazione asma-correlata nell'anno precedente (OR 2,07; 95% CI 1,26-3,40); obesità (OR 1,75; 95% CI 1,17-2,63); controllo scarso della patologia asmatica nelle precedenti 4 settimane (OR 1,57; 95% CI 1,04-2,36); nessuna revisione dell'inalazione sui pazienti durante l'anno precedente (OR 1,45; 95% CI 1,04-2,02).

Lo studio ha evidenziato che gli errori durante l'inalazione sono molto comuni fra la popolazione di pazienti asmatici che utilizzano un device di tipo Diskus. È stato sottolineato come gli errori siano commessi più comunemente da pazienti di sesso femminile e con un alto BMI. In aggiunta a queste due categorie di pazienti, fattori associati a soggetti che hanno commesso più di un errore sono stati ospedalizzazione asma-correlata e accesso in PS nell'anno precedente, oltre a mancanza di una revisione/controllo della tecnica d'inalazione nell'anno precedente e scarso controllo della patologia nelle 4 settimane precedenti.

I pazienti con evidenza di uno scarso controllo della patologia asmatica dovrebbero essere individuati per una revisione/controllo nella tecnica d'inalazione anche se utilizzano un device studiato per una minore incidenza di errore nella pratica clinica.

Parole chiave: asma, inalatore Diskus, inalatori

Conflitto d'interesse: alcuni autori dell'articolo hanno condotto studi e ricerche finanziate da case farmaceutiche

Riferimento bibliografico:

Westerik Janine A.M., et al, Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association with asthma-related events in a primary care setting. J Asthma. 2016 Jan 26:1-9. [Epub ahead of print].

Confronto fra due coorti di donne nell'espulsione di dispositivi contraccettivi intrauterini al rame o a rilascio di levonorgestrel

A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

Con il termine contraccettivo intrauterino (IUC) si fa riferimento a una famiglia di contraccettivi reversibili a lunga durata d'azione (LARC, *long-acting reversible contraceptives*) di cui fanno parte il dispositivo al rame (Cu-IUD) e quello a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS). Entrambi i dispositivi sono considerati il metodo a più alta efficacia contraccettiva e tra essi il Cu-IUD è al momento quello più utilizzato.

Le complicanze relative all'uso di questi presidi medico-chirurgici, quali sanguinamento, dolore, espulsione spontanea e perforazione uterina, sembrano verificarsi con una frequenza simile in entrambi i dispositivi. In particolare, l'esecuzione dell'inserimento in modo appropriato sembra rappresentare l'elemento chiave per prevenire tali complicazioni. Nell'uso di IUC, una donna circa su 20 è soggetta ad espulsione del dispositivo principalmente nei primi tre mesi dall'inserimento e spesso durante il ciclo mestruale. I più alti tassi di espulsione spontanea sembrano essere correlati a diversi fattori, quali una precedente espulsione di IUC, la giovane età e l'assenza di precedenti parti per via vaginale (donna nullipara).

Scopo del presente studio è stata la valutazione di eventuali differenze nelle caratteristiche delle donne con espulsione completa o parziale di IUC, in particolare di Cu-IUD o LNG-IUS, la relativa frequenza ed eventuali fattori predisponenti.

In questo studio retrospettivo, condotto presso lo *Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP)*, Campinas, São Paulo, Brazil, sono state individuate donne nulligravide (con assenza di gravidanze precedenti) e donne multipare (con presenza di una o più gravidanze) per le quali era stata riportata espulsione dello IUC (TCu380 Cu-IUD o LNG-IUS) per la prima volta nel periodo tra gennaio 1980 e dicembre 2013 tramite un *database* contenente la registrazione di tutte le cartelle cliniche. In tutti i casi l'inserimento del IUC è avvenuto entro i primi 5 giorni dall'inizio del ciclo mestruale. I fattori di esclusione sono stati la presenza di sanguinamenti uterini atipici di diagnosi non nota, cerviciti purulente o cavità endometriale anomala dovuta a fibromi o malformazioni, un nuovo inserimento di IUC a seguito di precedente espulsione, l'impiego di LNG-IUS a scopo terapeutico. Le donne nulligravide sono state escluse dallo studio dal momento che risultavano essere solo 65, ovvero il 3,5 % del campione totale. La completa o la parziale espulsione è stata definita come la situazione in cui lo IUC non è stato ritrovato nella cavità uterina o è stato rinvenuto nel canale della cervice uterina.

Sono state estratte dal database le cartelle cliniche di 17.644 con Cu-IUD e di 2.053 con LNG-IUS che si sono ripresentate in clinica per la visita di follow-up. Nel campione analizzato, hanno subito per la prima volta l'espulsione di Cu-IUD o di LNG-IUS, rispettivamente, 1.532 e 254 donne multipare. L'età media al momento dell'inserimento è risultata essere significativamente inferiore per le utilizzatrici di Cu-IUD ($26,3 \pm 6,6$ anni, *range* 16-49) rispetto alle utilizzatrici di LNG-IUS ($31,7 \pm 7,6$ anni, *range* 18 - 48; $P < 0,001$). Le utilizzatrici di Cu-IUD hanno evidenziato un grado inferiore di istruzione ed un minor numero di parti cesarei rispetto al gruppo LNG-IUS ($P < 0,001$). In particolare, 263 donne con Cu-IUD (13,4 %) e 12 donne con LNG-IUS (4,3 %) avevano un'età ≤ 19 anni. Il 49,1 % con Cu-IUD e il 54,1% con LNG-IUS sono andate incontro ad espulsione nei primi 6 mesi dall'inserimento; inoltre, nel 60,9 % delle donne con Cu-IUD e nel 68,9 % di quelle con LNG-IUS si è verificata l'espulsione nei primi 12 mesi dall'inserimento. Tuttavia, è stata registrata l'espulsione spontanea anche nell'arco di 60 mesi e oltre dall'inserimento di Cu-IUD. In termini assoluti, il tasso di espulsione è risultato significativamente maggiore per le utilizzatrici di LNG-IUS ($P < 0,001$) durante i primi due anni di utilizzo.

Il limite principale del presente studio è rappresentato dal disegno retrospettivo, che non ha permesso di stimare la frequenza degli eventi di espulsione dello IUC al momento dell'analisi. Inoltre, il tasso di espulsione spontanea del dispositivo potrebbe essere stato sottostimato, dal momento che non è noto il numero di donne nelle quali si è verificata espulsione dello IUC e che hanno fatto riferimento a una clinica diversa per il *follow-up*.

In conclusione, lo studio mette in evidenza come i fattori direttamente correlati all'espulsione di IUC sembrano essere l'età ≤ 25 anni, un numero di parti per via vaginali inferiore a due, l'impiego di Cu-IUD. La frequenza d'espulsione è risultata maggiore durante il primo anno dopo l'inserimento. Tuttavia, questi risultati sottolineano la necessità di ulteriori studi su popolazioni più ampie, con un maggior numero di adolescenti e donne nulligravide, per stabilire il tasso di espulsione di entrambi i dispositivi e per ottenere risultati trasferibili alla reale pratica clinica.

Parole chiave: contraccezione, dispositivo intrauterino in rame, dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

Simonatto P, et al. Comparison of two cohorts of women who expelled either a copper-intrauterine device or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016, doi: 10.1111/jog.12939.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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