



Newsletter numero 242 del 15.10.2018

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

- E Vaccinazioni contro il Papillomavirus umano: successi e sfide future
- L'iniezione di brexanolone nella depressione post-partum: due studi clinici di fase tre multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, placebo-controllati
- Studio randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza del prednisolone orale a basso dosaggio a breve termine nella Pitiriasi Rosea
- Epinefrina nell'arresto cardiaco in ambito extra-ospedaliero: trial randomizzato
- Impatto dell'insulina degludec nella terapia del diabete di tipo II - efficacia e sicurezza nella pratica clinica
- Talazoparib nelle pazienti con cancro avanzato della mammella e mutazione BRCA germline
- Efficacia e frequenza delle somministrazioni di aflibercept vs bevacizumab per via intravitreale per il trattamento dell'edema maculare secondario ad occlusione venosa centrale retinica
- Associazione tra uso di integratori a base di omega 3 e rischio cardiovascolare: risultati di una meta-analisi di 10 studi clinici condotti su oltre 77000 pazienti

Vaccinazioni contro il Papillomavirus umano: successi e sfide future*A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

È trascorso oltre un decennio dall'introduzione in commercio della prima vaccinazione contro il Papillomavirus umano (HPV) e, nonostante le numerose evidenze accumulate a supporto della sua efficacia a lungo termine, i tassi di copertura continuano ad essere bassi e in alcuni paesi sono diminuiti drasticamente.

Il presente articolo fornisce una panoramica in relazione ai falsi miti ed alla disinformazione che hanno interessato la vaccinazione HPV. Vengono, inoltre, presentate e discusse le novità emerse negli ultimi cinque anni e le sfide che potrebbero insorgere negli anni a venire.

Attualmente sono disponibili tre vaccinazioni HPV: il vaccino bivalente (2vHPV), il quadrivalente (4vHPV) e il 9-valente (9vHPV). Tali vaccini proteggono contro i genotipi 16-18, responsabili del 70% di tutti i casi di carcinoma del collo dell'utero (cervicocarcinoma), oltre che essere associati a neoplasie genitali e del cavo orale. Il vaccino 4vHPV protegge, inoltre, contro i genotipi 6 e 11; infine, il vaccino 9vHPV protegge contro i genotipi 6, 11, 31, 33, 45, 52 e 58, consentendo così l'obiettivo di proteggere dal 90% circa dei tumori HPV-dipendenti. I vaccini 4vHPV e 9vHPV sono stati approvati in 129 paesi e oltre 270 milioni di dosi sono state distribuite in tutto il mondo. A livello mondiale la copertura vaccinale HPV è pari al 6,1% (IC 95% 4,9-7,1) tra le pazienti di età compresa tra 10 e 20 anni [dal 33,6% (IC 95% 25,9-41,7) nelle aree più sviluppate al 2,7% (IC 95% 1,8-3,6) nelle aree in via di sviluppo]. In Australia, primo paese ad aver introdotto gratuitamente tale vaccinazione per ragazze (nel 2007) e ragazzi (nel 2013) nell'ambito di un programma nazionale di prevenzione, si è assistito ad una riduzione del 92% dei tumori HPV-dipendenti tra le donne di età compresa tra 18 e 35 anni, del 54% dell'incidenza di anomalie cervicali tra le ragazze di età < 18 anni e del 90% delle verruche genitali negli uomini di età < 21 anni. Negli Stati Uniti, dove il vaccino HPV è offerto ai cittadini nell'ambito del programma Vaccines for Children, la copertura vaccinale nell'anno 2017 tra gli adolescenti era pari al 48,6% (53,1% nelle donne e 44,3% nei maschi), mostrando un lieve aumento rispetto all'anno precedente (+ 3,8% per le donne e + 6,8% per i maschi). In Canada, invece, la copertura vaccinale è pari al 55,92%, sebbene con differenze tra le singole regioni. Tutti i paesi dell'Unione Europea hanno attuato il programma di vaccinazione HPV, con tassi di copertura variabili (10% in Polonia, 43% in Lussemburgo, 27-83% nelle regioni italiane, 86% nel Regno Unito e 90% in Belgio). I dati relativi alla copertura vaccinale HPV nei paesi asiatici non sono facilmente accessibili; tuttavia, è noto che la copertura vaccinale in Thailandia è dell'87% e in Israele è del 60% circa. Bassi tassi di copertura si riscontrano, infine, in Africa e in Asia, dove nel 2014 solo l'1-2% delle donne di età compresa tra 10 e 20 anni aveva ricevuto una dose del vaccino HPV.

Sin dalla sua commercializzazione, il vaccino HPV è stato associato alla comparsa di numerosi eventi avversi, incluso un aumento del rischio di attività sessuale precoce e/o aumentata e di comportamenti sessuali rischiosi, del tutto smentiti dai risultati di diverse revisioni sistematiche e studi clinici. Infatti, in accordo ai dati presenti nella letteratura scientifica, i tre vaccini HPV sono ben tollerati, risultando solitamente associati alla comparsa di eventi avversi simili a quelli correlati ad altri vaccini (dolore, gonfiore, prurito, arrossamento nel sito di iniezione e sincope). Ciononostante, le segnalazioni di sospetti eventi avversi, non confermati da evidenze scientifiche, hanno continuato ad avere un impatto negativo sulla copertura vaccinale in molti paesi, come accaduto in Austria, Colombia, Danimarca, Irlanda e Giappone. Nella Repubblica d'Irlanda, in seguito al decreto ingiuntivo del gruppo REGRET (Reactions and Effects of Gardasil Resulting in Extreme Trauma) alla Corte Suprema per il ritiro del vaccino in tutto il paese, è stata osservata una riduzione della copertura vaccinale fino al 51%. Sulla base di valide prove scientifiche, questo ed altri movimenti simili sono stati fortemente contrastati da ricercatori e clinici.

Se da un lato negli ultimi anni vi è stato un aumento delle comunicazioni circa i potenziali rischi associati alla vaccinazione HPV, d'altro canto la ricerca ha consentito di approfondire la comprensione dello spettro delle neoplasie correlate all'HPV, come le neoplasie anale e orofaringea e il carcinoma a cellule squamose (Squamous cell carcinoma - SCC), così come la dimostrazione degli effetti preventivi del vaccino HPV delle infezioni del cavo orale.

Un ruolo determinante nella piena accettazione della vaccinazione HPV è rivestito dall'operatore sanitario; è stato, infatti, dimostrato che la copertura vaccinale è più elevata quando l'operatore sanitario emana una raccomandazione forte circa l'importante ruolo preventivo del vaccino. Tuttavia, gli stessi operatori sanitari ammettono spesso di non essere a conoscenza di tutte le caratteristiche del vaccino. In tale contesto sarebbe, dunque, utile garantire una maggiore formazione (anche tramite la diffusione di materiale informativo, video e lezioni in modalità e-learning) che aiuterebbe a mitigare i diversi ostacoli che gli operatori sanitari segnalano ed a migliorare l'adesione dei cittadini alla vaccinazione HPV.

Infine, un'ulteriore criticità riguarda l'età alla quale la vaccinazione HPV è raccomandata, che tende a variare ampiamente da paese a paese (alcuni bambini sono vaccinati fin dai 9 anni di età, altri dai 12 anni in poi ed altri ancora fino ai 28 anni). Pertanto, a prescindere dalle politiche dei singoli paesi in materia medico-legale (possibilità di fornire autonomamente il consenso ad un trattamento, potestà genitoriale e problematiche correlate alla privacy), sarebbe opportuno stabilire l'età ideale della vaccinazione contro l'HPV, tenendo presente che, da un punto di vista biologico e medico, la vaccinazione prima dei 16 anni, o comunque prima che inizi l'attività sessuale, consentirebbe di agire nel momento di migliore finestra vaccinale e di ottenere la migliore risposta anticorpale.

In conclusione, le evidenze cliniche di efficacia e sicurezza raccolte sin dalla commercializzazione del vaccino HPV forniscono dati del tutto rassicuranti; ciononostante, la diffusione di false informazioni circa il profilo di tollerabilità del vaccino, unitamente alla disinformazione e speculazione che ne sono derivate, hanno avuto un impatto negativo sul tasso di copertura vaccinale. In tale contesto, la formazione di pediatri, medici di medicina generale e ginecologi rappresenta un primo passo per migliorare la copertura vaccinale. Occorrerebbe, infine, promuovere corsi di formazione/informazione anche nell'ambito dei programmi scolastici. Ciò garantirebbe un aumento della copertura vaccinale, con conseguente riduzione dei tassi di morbilità e la mortalità associata a infezioni e neoplasie HPV-correlate.

Riferimento bibliografico: Perez S, Zimet GD, Tatar O, Stupiansky NW, Fisher WA, Rosberger Z. Human Papillomavirus Vaccines: Successes and Future Challenges. *Drugs*. 2018 Sep;78(14):1385-1396.

Parole chiave: vaccinazioni HPV, copertura vaccinale, efficacia, sicurezza, disinformazione, sfide future.

Conflitti di interesse: alcuni degli autori dichiarano conflitti di interesse.

L'iniezione di brexanolone nella depressione post-partum: due studi clinici di fase tre multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, placebo-controllati

A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara

La depressione post-partum è la complicanza più comune in seguito al parto e può causare una notevole sofferenza nelle madri e nel contesto familiare. Circa 40-80% dei casi di depressione post-partum sono considerati severi o gravi. I meccanismi alla base dell'attaccamento alterato tra madre e bambino sono probabilmente dovuti a molteplici aspetti come la mancanza di sensibilità, che si osserva nelle madri con depressione post-partum, scarsa reattività, scarso riconoscimento di segnali infantili, disimpegno e ritiro, e l'intrusività. Recenti studi suggeriscono che i neonati di madri con depressione post-partum non trattata potrebbero dimostrare un aumentato rischio di difficoltà emotiva nella prima età e nel comportamento sociale. Molte donne trattate per la depressione post-partum con le terapie attualmente disponibili, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), non raggiungono una risposta adeguata o la completa remissione dei sintomi e anche la capacità degli SSRI di prevenire la depressione post-parto non è chiara. Ad oggi, nessuna terapia è stata sviluppata specificamente per la depressione post-partum. Pertanto, sono urgentemente necessarie migliori opzioni di trattamento farmacologico. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), le alterazioni ormonali peritoniche e la segnalazione di acido γ -aminobutirrico (GABA) sono stati implicati in tale patologia e studi precedenti hanno identificato associazioni tra questi

potenziali meccanismi. Una formulazione endovenosa, solubile, a base di cicloestrine, di allopregnanolone-brexanolone somministrato per via endovenosa, ha riportato effetti antidepressivi rapidi e duraturi durante il periodo di studio clinico di fase 2 in doppio cieco, randomizzato.

Questo lavoro riporta i risultati di due ampi studi clinici di fase 3 in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo, che riguarda il trattamento con brexanolone di donne con depressione post-partum moderata e grave.

Sono stati condotti due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati in 30 centri di ricerca clinica e unità psichiatriche specializzate negli Stati Uniti sotto un protocollo ombrello che ha facilitato la successiva analisi dei dati integrata con il precedente studio di fase 2, che è stato completato prima dell'inizio degli studi 1 e 2.

Entrambi gli studi hanno arruolato partecipanti ambulatoriali di sesso femminile di età compresa tra 18 e 45 anni, che hanno fornito un modulo di consenso informato firmato prima di eseguire qualsiasi procedura, erano in buona salute fisica e non presentavano evidenze cliniche, hanno accettato di aderire ai requisiti dello studio e hanno smesso di allattare al momento dello screening o hanno temporaneamente sospeso l'allattamento mentre ricevevano il farmaco in studio fino a 4 giorni dopo la fine dell'infusione. I partecipanti eleggibili dovevano anche avere un test di gravidanza negativo prima dell'inizio del farmaco in studio, dovevano riportare un episodio depressivo maggiore con insorgenza non prima del terzo trimestre e non più tardi di 4 settimane dopo il parto, come determinato dall'intervista clinica strutturata per il manuale diagnostico e statistico di Disturbi dell'Asse I (DSM) -IV (SCID-I), erano 6 mesi dopo il parto o meno allo screening, erano disposti a ritardare l'inizio di nuovi regimi terapeutici dall'inizio del trattamento fino al completamento delle valutazioni di 72 ore. Le donne con insorgenza di depressione post-partum nel periodo peri-partum sono state incluse sulla base della letteratura precedente che dimostrava lo sviluppo della depressione post-partum in questo periodo.

Sono state escluse le donne che riportavano precedente insufficienza renale, insufficienza epatica fulminante, anemia, allergia nota ad allopregnanolone o progesterone, psicosi attiva, anamnesi di schizofrenia, disturbo bipolare o disturbo schizo tentato suicidio durante l'attuale episodio di depressione post-partum, o una storia di abuso di alcol o droghe nei precedenti 12 mesi.

I pazienti eleggibili sono stati assegnati in modo casuale a ricevere un'iniezione di brexanolone 90 µg/kg per h (BRX90), brexanolone 60 µg/kg per h (BRX60) o placebo corrispondente. Meno del 25% dei partecipanti assegnati in modo casuale nei due studi sono stati randomizzati manualmente utilizzando la prima lista di randomizzazione. I restanti partecipanti sono stati assegnati in modo casuale utilizzando la tecnologia di risposta interattiva basata sul secondo e terzo elenco.

La misura primaria di efficacia in entrambi gli studi è stata la variazione rispetto al basale nel punteggio medio di 17 punti per valutazione della depressione (HAM-D) di Hamilton dopo 60 ore dall'infusione. Durante lo studio è stata introdotta un'ulteriore misura di controllo della qualità affinché le interviste HAM-D fossero registrate e valutate da un revisore indipendente, in cieco, presso MedAvante.

Le misure secondarie di efficacia erano il punteggio medio HAM-D e il cambiamento medio dei minimi quadrati (LS) rispetto al basale durante la degenza ospedaliera a 0, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60 e 72 ore dopo infusione e 7 e 30 giorni di follow-up; linea di base del punteggio sulla scala di valutazione della depressione di Montgomery-Åsberg; variazione rispetto al basale nella sottoscala HAM-D e i singoli punteggi degli oggetti; e modifica rispetto al basale dei punteggi sulla scala postnatale della Depressione di Edimburgo.

La sicurezza e la tollerabilità sono state studiate registrando gli eventi avversi, i segni vitali, le valutazioni cliniche di laboratorio, i parametri ECG e i punteggi della Scala di valutazione della gravità del suicidio della Columbia.

Lo studio 1 si è svolto tra il 1°luglio 2016 e il 19 ottobre 2017, mentre lo studio 2 tra il 25 luglio 2016 e l'11 ottobre 2017. In entrambi gli studi, sono state analizzate contemporaneamente 375 donne, di cui 138 sono state assegnate in modo casuale a ricevere BRX90, BRX60, o placebo nello studio 1, e 108 sono state assegnate in modo casuale a

ricevere BRX90 o placebo nello studio 2. 25 su 138 pazienti hanno interrotto lo studio 1 e 8 su 108 pazienti hanno interrotto lo studio 2.

Le caratteristiche demografiche e di base erano generalmente ben bilanciate tra i gruppi di trattamento all'interno di ciascuno studio. In tutte le coorti di entrambi gli studi, una percentuale più alta di pazienti ha avuto inizio della depressione post-partum entro 4 settimane dal parto rispetto al terzo trimestre.

Alla fine dell'infusione di 60 ore, nello studio 1, la riduzione media di LS nel punteggio totale HAM-D era 19 · 5 punti nel gruppo BRX60 e 17 · 7 punti nel gruppo BRX90 rispetto a 14 · 0 punti nel gruppo placebo. La differenza media tra il gruppo placebo ed entrambi i gruppi di iniezione di brexanolone era statisticamente significativa (-5 · 5 [95% CI -8 · 8 a -2 · 2], $p = 0 · 0013$ per BRX60; -3 · 7 [Da -6 · 9 a -0 · 5], $p = 0 · 0252$ per BRX90). Alla fine dell'infusione a 60 ore, nello studio 2, la riduzione media del punteggio totale HAM-D rispetto al basale era di 14,6 punti nel gruppo BRX90 rispetto a 12 · 1 punti nel gruppo placebo (-2 · 5 [95% CI -4 · 5 a -0 · 5], $p = 0 · 0160$).

Nello studio 1, i punteggi complessivi di HAM-D sono stati significativamente ridotti nel gruppo BRX60 rispetto al gruppo placebo a 24 ore ed a tutti i timepoint successivi nel gruppo BRX60. Nello studio 2, i punteggi totali HAM-D sono stati significativamente ridotti nel gruppo BRX90 rispetto al gruppo placebo a 48 ore e fino al giorno 7.

Nello studio 1, la riduzione media delle LS del punteggio totale HAM-D in entrambi i gruppi BRX60 e BRX90 al giorno 30 era simile a quella osservata alla fine dell'infusione a 60 ore, e la riduzione in HAM -D i punteggi totali dal basale al 30 ° giorno erano significativamente più alti nel gruppo BRX60 e nel gruppo BRX90, rispetto al gruppo placebo. Nello studio 2, la riduzione media delle LS nel punteggio totale HAM-D osservato nel gruppo BRX90 al giorno 30 era di entità simile a quella osservata alla fine dell'infusione a 60 ore. Nello studio 2, un marcato miglioramento del punteggio totale HAM-D è stato trovato nel gruppo placebo dopo il giorno 7. Nello studio 1, tra 24 ore e 72 ore e al giorno 30, le proporzioni di pazienti con remissione HAM-D erano più elevate per entrambi i gruppi BRX60 e BRX90 rispetto al placebo, con un significato statistico raggiunto per il gruppo BRX60 a più tempi. Nello studio 2, la percentuale di pazienti che ha ottenuto la remissione HAM-D era più alta per il gruppo BRX90 rispetto al placebo a tutti i tempi tra 8 ore e 7 giorni, raggiungendo significatività statistica a diversi tempi.

L'iniezione di brexanolone è stata generalmente ben tollerata in entrambi gli studi. Gli eventi avversi più comuni sono stati cefalea, capogiri e sonnolenza, con capogiri e sonnolenza più frequenti nei pazienti sottoposti a iniezione di brexanolone rispetto al placebo. Questi eventi correlati alla sedazione erano generalmente lievi, di breve durata e autolimitanti. Nello studio 1, il 3% dei pazienti nel gruppo BRX60 ha riportato due eventi avversi gravi. Nello studio 2, il 2% di 51 pazienti nel gruppo BRX90 ha riportato due eventi avversi moderati e considerati correlati al trattamento. Non sono state osservate differenze cliniche significative nei parametri di laboratorio, nei segni vitali o negli ECG tra i gruppi di iniezione di brexanolone e i gruppi placebo.

Nell'analisi integrata, la differenza media di LS nel punteggio totale HAM-D era più alta nei sottogruppi BRX90 rispetto al gruppo placebo a 60 ore.

La proporzione di pazienti che hanno richiesto un trattamento di salvataggio è stata bassa.

Tra i pazienti con dati disponibili, una percentuale maggiore di pazienti nella coorte BRX90 ha raggiunto la remissione rispetto ai pazienti nella coorte placebo tra 24 ore e giorno 7, e una percentuale più alta di pazienti nel gruppo BRX90 presentava una risposta HAM-D rispetto ai pazienti del gruppo placebo tra 24 h e il giorno 30.

Per esaminare la sicurezza e la tollerabilità di brexanolone nella più ampia popolazione di studi disponibile, è stato usato un approccio più conservativo, includendo le valutazioni di sicurezza del gruppo di studio 1 BRX60. In tutti gli studi sulla depressione post-partum controllati con placebo, due di 140 pazienti nel gruppo brexanolone-ALL hanno riportato due eventi avversi gravi ciascuno, rispetto a nessun paziente nel gruppo placebo. Non sono stati segnalati decessi o eventi avversi inattesi.

I risultati hanno mostrato che la somministrazione di brexanolone endovena nel trattamento della depressione post-partum comporta una riduzione significativa nello score HAM-D a 60 ore rispetto al placebo. Dunque, tale farmaco può costituire una nuova terapia per questa malattia.

Parole chiave: depressione post-partum, brexanolone

Conflitto di interessi: SM-B ha riportato finanziamenti personali da MedScape e sovvenzioni da Sage Therapeutics, Inc, assegnati all'università del North Carolina durante lo svolgimento dello studio, e le sovvenzioni da Janssen al di fuori del lavoro presentato. HC, HL, AJS, CC, AS e JJ sono dipendenti Sage Therapeutics, Inc., e possiedono azioni o stock option in azienda.

CNE riporta le spese personali da Asarina Pharma, spese personali per consulenza e sovvenzioni da parte di Sage Therapeutics, Inc. KMD ha ricevuto una sovvenzione da Sage Therapeutics, Inc, assegnata alla sua istituzione. DRR riporta le spese personali e ha stock option in Sage Therapeutics, Inc. SK è un dipendente di Sage Therapeutics, Inc., proprietaria di azioni nella società, ed è in attesa di brevetti. RR non dichiara interessi in competizione.

Riferimenti bibliografici:

Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenbergr R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, Li H, Sankoh AJ, Clemson C, Schacterle A, Jonas J, Kanesh S. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet*, 392(10152):1058-1070; 2018.

Studio randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza del prednisolone orale a basso dosaggio a breve termine nella Pitiriasi Rosea

A cura del Dott. Fausto Chiazza

La Pitiriasi Rosea (PR) è una patologia cutanea papulo-squamosa acuta e auto-limitante caratterizzata da una particolare eruzione cutanea che ha un decorso generalmente prevedibile. Nonostante nella maggior parte dei casi i suoi sintomi si risolvano naturalmente, la condizione diventa fastidiosa in alcuni pazienti a causa di un significativo prurito e di un'improvvisa eruzione cutanea che si espande coinvolgendo il tronco gli arti.

Oltre agli antistaminici orali, i trattamenti sperimentati fino ad oggi includono macrolidi orali come l'eritromicina e l'azitromicina, antibiotici come dapsons, antivirali (aciclovir orale), steroidi topici, glicirrizina e altri. Tuttavia, la risposta alla maggior parte di questi farmaci è stata incompleta.

L'uso di corticosteroidi orali nel fornire un rapido sollievo dal prurito e dall'eruzione tipiche della PR è spesso praticato dai dermatologi di tutto il mondo, anche se la sua efficacia rimane non documentata.

Questo studio randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo ha avuto lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di basse dosi di prednisolone orale in pazienti con Pitiriasi Rosea sintomatica a esordio precoce.

Questo è stato uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ed è stato condotto da marzo 2011 a marzo 2013 presso un centro di ricerca e sviluppo dermatologico avanzato nella città di Gururgram, nel nord dell'India.

Criteri di inclusione: dopo il consenso informato, sono stati reclutati 70 pazienti, di età compresa tra 18 e 60 anni di entrambi i sessi, con diagnosi clinica e dermoscopica confermata di PR (su un totale di 93 pazienti PR sottoposti a screening). Per minimizzare i problemi derivanti dall'abbattimento spontaneo delle lesioni da PR con il tempo, sono stati inclusi solo pazienti che avevano riportato l'insorgenza di lesioni negli ultimi 5 giorni prima dello screening. Criteri di esclusione: pazienti che si sono presentati dopo 5 giorni dall'esordio delle manifestazioni sintomatologiche, donne in gravidanza e in allattamento, pazienti affetti da gravi disturbi medici come diabete, ipertensione, patologie cardiache o renali, pazienti con test VDRL positivo, test positivo anti-streptolizina o KOH positivo 10% in striscio per raschiamento fungino, pazienti che avevano assunto qualsiasi trattamento topico o orale per PR negli ultimi 7 giorni, controindicazione agli steroidi orali e pazienti con assunzione recente di un farmaco noto per scatenare PR.

I pazienti inclusi sono stati randomizzati in 2 gruppi, A o B (n=35 in ciascun gruppo). Un coordinatore clinico ha assegnato prednisolone orale e placebo al gruppo A o al gruppo B e ha dispensato i farmaci ai partecipanti. Quindi sia gli investigatori che i pazienti sono rimasti ciechi alla natura del trattamento assegnato in qualsiasi momento dello studio.

I pazienti in trattamento hanno ricevuto prednisolone 20 mg/die (assunto come dose singola dopo la prima colazione) per 5 giorni, 15 mg/die (assunto come singola dose dopo la prima colazione) per i successivi 5 giorni e 10 mg/die (assunto come dose singola dopo colazione) per gli ultimi 5 giorni; con una durata totale del trattamento di 15 giorni. Ai pazienti del gruppo placebo sono state somministrate pastiglie placebo, simili a compresse di prednisolone per colore, dimensione, forma e gusto.

Nessun antistaminico o steroide topico è stato somministrato/concesso a nessun paziente durante il periodo in studio. Il follow-up è stato condotto alle settimane 1, 2, 4, 8 e 12.

I pazienti sono stati esclusi dallo studio in caso di mancata risposta al 15° giorno o di un peggioramento delle lesioni o grave intolleranza alla terapia ricevuta.

Outcome primario: diminuzione media del prurito valutato dai partecipanti utilizzando la scala analogica visiva (VAS) da 1 a 10. Outcome secondario: riduzione del punteggio di gravità della Pitiriasi Rosea (PRSS) valutato dallo sperimentatore. Altri Outcomes: effetti avversi del trattamento, recidiva alla settimana 12.

Ad ogni visita (eccetto la dodicesima settimana), sono stati valutati e registrati i seguenti parametri: modifica del VAS, modifica del PRSS e effetti collaterali del trattamento somministrato. Inoltre, alla settimana 12, è stato effettuato un esame clinico approfondito e una conferma dermoscopica per valutare la recidiva della malattia.

La VAS media per il prurito nel gruppo di trattamento a 0, 2, 4 e 8 settimane era $1,31 \pm 1,02$, $0,41 \pm 0,69$, $0,21 \pm 0,61$ e $0,23 \pm 0,46$ rispettivamente. La VAS media nel gruppo placebo a 0, 2, 4 e 8 settimane era $1,40 \pm 1,10$, $0,81 \pm 0,71$, $0,56 \pm 0,65$ e $0,67 \pm 0,56$. Questa diminuzione della VAS è risultata statisticamente significativa a 2 settimane in entrambi i gruppi ($P < 0,001$). Il successivo calo della VAS è stato significativo solo nel gruppo di trattamento alla settimana 4. Le successive riduzioni della VAS in entrambi i gruppi non sono risultate statisticamente significative.

Il PRSS medio nel gruppo di trattamento a 0, 2, 4 e 8 settimane è stato $18,51 \pm 5,32$, $9,19 \pm 4,24$, $2,58 \pm 4,51$ e $3,21 \pm 4,04$ rispettivamente. Il PRSS medio nel gruppo placebo a 0, 2, 4 e 8 settimane è stato $19,45 \pm 5,88$, $15,21 \pm 4,29$, $10,33 \pm 4,76$ e $11,02 \pm 5,20$ rispettivamente. La diminuzione della PRSS nei due gruppi di trattamento ($P < 0,001$) e placebo ($P < 0,001$) è risultata significativa. In entrambi i gruppi, il calo del PRSS è stato significativo ($P < 0,05$) a 2 settimane, 4 settimane e 8 settimane. Inoltre, la variazione di PRSS era significativamente più bassa nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo placebo ($P < 0,05$) nelle settimane 2 e 4.

Per quel che riguarda gli effetti avversi, due pazienti nel gruppo di trattamento hanno lamentato una lieve iperacidità gastrica, che si è attenuata con una compressa di antiacidi a base di idrossido di alluminio e magnesio e non ha richiesto la cessazione della terapia. L'analisi del sangue e delle urine, al basale e alla settimana 8, è rimasta normale in tutti i pazienti di entrambi i gruppi.

È interessante notare che, sebbene la riduzione dei punteggi VAS e PRSS fosse significativamente migliore nel gruppo trattato con corticosteroidi orale, almeno alla 2 settimana (VAS e PRSS) e alla settimana 4 (PRSS), il numero di pazienti rilevati con recidiva di lesioni da PR (dopo la clearance completa) alla settimana 12 erano: 6 nel gruppo di trattamento (17%) e solo 1 (3%) nel gruppo placebo. Pertanto, i pazienti trattati con prednisolone per via orale hanno mostrato un tasso di recidiva più alto, nonostante i migliori risultati iniziali.

I risultati di questo studio controllato verso placebo che valuta l'efficacia e le limitazioni dei corticosteroidi orali nella Pitiriasi Rosea non favoriscono il prednisolone orale come modalità terapeutica preferita. Nonostante un miglioramento più rapido e quasi completo del prurito e dell'eruzione nei pazienti trattati con steroidi senza effetti avversi, l'alto tasso di recidiva della malattia non è accettabile.

Parole chiave: Pitiriasi Rosea, Prednisolone, Clinical Trial.

Conflitto di interessi: Nessuno

Riferimenti bibliografici:

Sonthalia S, Kumar A, Zawar V, Priya A, Yadav P, Srivastava S, Gupta A. Double-blind randomized placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of short-course low-dose oral prednisolone in pityriasis rosea. *J Dermatolog Treat.* 2018 Sep;29(6):617-622.

Epinefrina nell'arresto cardiaco in ambito extra-ospedaliero: trial randomizzato

A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori

L'epinefrina (adrenalina) può essere utilizzata durante l'arresto cardiaco, grazie ai suoi potenziali effetti benefici esercitati tramite vasocostrizione mediata da recettori α -adrenergici, a livello delle arteriole. Tale costrizione aumenta la pressione diastolica durante la rianimazione cardiopolmonare, accrescendo il flusso sanguigno coronarico e incrementando la probabilità di un ritorno alla circolazione spontanea. In contrasto, la stimolazione α -adrenergica può causare attivazione piastrinica, trombosi e diminuzione del flusso sanguigno a livello del microcircolo della corteccia cerebrale che, a sua volta, può incrementare il rischio di ischemia cerebrale durante la rianimazione cardiopolmonare. Inoltre, la stimolazione β -adrenergica può generare effetti dannosi sul cuore, quali aritmie o mancanza di sufficiente ossigenazione a livello del miocardio.

Precedenti trials, che hanno comparato la dose standard di epinefrina (1mg) con la dose elevata (5-10 mg), con epinefrina e vasopressina, o con placebo, non hanno mostrato evidenze di risultati migliori. Studi osservazionali condotti su oltre 500.000 pazienti, hanno evidenziato nei soggetti trattati con epinefrina tassi più alti di ritorno alla circolazione spontanea, ma anche esiti neurologici peggiori.

L'interpretazione di questi risultati è stata limitata da risultati contrastanti e dall'influenza di fattori confondenti non valutati. Pertanto, l'International Liaison Committee on Resuscitation ha richiesto l'avviamento di trial placebo-controllati al fine di stabilire se l'epinefrina fosse un trattamento sicuro ed efficace per l'arresto cardiaco.

Il presente trial randomizzato, condotto in doppio cieco, ha coinvolto 8014 pazienti con arresto cardiaco in ambiente extra ospedaliero, nel Regno Unito. Sono stati esclusi dallo studio soggetti in stato di gravidanza (o presunta gravidanza), minori dei 16 anni di età, pazienti coinvolti in un arresto cardiaco dovuto ad anafilassi o asma, o che fossero già stati trattati con epinefrina prima dell'arrivo della squadra di soccorso. I paramedici addestrati hanno somministrato epinefrina parenterale (4015 pazienti) o iniettato una soluzione salina di placebo (3999) in associazione al trattamento standard. Come outcome primario è stato stabilito il tasso di sopravvivenza a 30 giorni. Gli outcome secondari includevano: il tasso di sopravvivenza fino alla dimissione ospedaliera con un esito neurologico favorevole definito da un punteggio ≤ 3 sulla scala di Rankin modificata (con un range che si estende da 0 [nessun sintomo] a 6 [morte]); eventi avversi gravi (morte, ospedalizzazione e disabilità).

I dati dell'outcome primario sono stati registrati per 4012 pazienti del gruppo trattato con epinefrina e per 3995 del gruppo trattato con placebo (99,9% del totale per entrambi i gruppi): 130 soggetti (3,2%) trattati con epinefrina e 94 individui (2,4%) trattati con placebo sono sopravvissuti a 30 giorni, (odds ratio non aggiustato per la sopravvivenza 1,39; 95% intervallo di confidenza [CI] 1,06 - 1,82; $P = 0,02$). Non è stata riscontrata l'evidenza di una significativa differenza nella proporzione di pazienti sopravvissuti fino alla dimissione ospedaliera con un esito neurologico favorevole (87 pazienti su 4007 [2,2%] vs. 74 pazienti su 3994 [1,9%]; odds ratio non aggiustato, 1,18; 95% CI, 0,86 - 1,61). Al tempo della dimissione ospedaliera, si sono verificati esiti di grave danno neurologico (punteggio di 4 o 5 nella scala di Rankin modificata) in un numero maggiore di pazienti appartenenti al gruppo di trattamento con epinefrina rispetto al placebo (39 pazienti su 126 [31,0%] vs. 16 pazienti su 90 [17,8%]).

Il presente trial clinico ha diverse limitazioni. Ad esempio, in accordo con il protocollo, i paramedici hanno somministrato boli intermittenti di epinefrina alla dose di un 1 mg, ma non si

può escludere che altre strategie di somministrazione possano produrre risultati diversi. Inoltre, non sono state raccolte informazioni relative alle condizioni neurologiche di base dei pazienti, sebbene il numero di pazienti con funzione neurologica compromessa prima dell'arresto cardiaco sia stato probabilmente molto piccolo ed equilibrato tra i due gruppi.

I risultati ottenuti hanno dimostrato che negli adulti colpiti da arresto cardiaco in ambiente extra-ospedaliero l'uso di epinefrina comporta un tasso di sopravvivenza a 30 giorni che si è dimostrato significativamente più alto rispetto al trattamento con placebo. D'altra parte, fra i due gruppi di trattamento non è stata rilevata alcuna significativa differenza relativamente al tasso di outcome neurologico favorevole, poiché i sopravvissuti hanno sviluppato danno cerebrale in misura maggiore nel gruppo di trattamento con epinefrina.

Parole chiave: epinefrina, arresto cardiaco, extra-ospedaliero, rianimazione cardiopolmonare, trial randomizzato.

Conflitto d'interessi: non riportati.

Riferimenti bibliografici: A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP, Scamperin C, Regan S, Long J, Slowther A, Pocock H, Black JJM, Moore F, Fothergill RT, Rees N, O'Shea L, Docherty M, Gunson I, Han K, Charlton K, Finn J, Petrou S, Stallard N, Gates S, Lall R; PARAMEDIC2 Collaborators. N Engl J Med. 2018 Aug 23;379(8):711-721. doi: 10.1056/NEJMoa1806842. Epub 2018 Jul 18.

Impatto dell'insulina degludec nella terapia del diabete di tipo II - efficacia e sicurezza nella pratica clinica

A cura del Prof. Domenico Motola

L'insulina degludec a lunga durata d'azione (IDeg) è una recente opzione terapeutica per i pazienti con diabete che richiedono un trattamento con insulina basale. L'IDeg è stata sperimentata nello studio BEGIN, uno studio clinico che ha coinvolto una vasta gamma di pazienti diabetici. I risultati hanno dimostrato che l'IDeg ha ridotto l'emoglobina glicata (HbA_{1c}, outcome primario) di oltre l'1% in modo simile all'insulina glargine; inoltre è stato documentato un minor rischio di ipoglicemia, in particolare quelli notturni. La più bassa variabilità giornaliera di IDeg è responsabile di un effetto più prevedibile e anche di un miglior profilo di sicurezza rispetto alla glargine. Questi risultati suggeriscono che IDeg rappresenta un progresso nella terapia del diabete proprio per l'impatto positivo sull'ipoglicemia e sulla paura dell'ipoglicemia, riconosciute come principali ostacoli al raggiungimento di obiettivi clinici e sulla qualità della vita del paziente.

Obiettivi

Valutare le modalità di utilizzo e l'efficacia a lungo termine e la sicurezza di IDeg nella pratica clinica quotidiana.

Disegno dello studio

Studio di coorte osservazionale retrospettivo basato su pazienti con diabete di tipo II che frequentavano regolarmente tre ambulatori di pazienti diabetici in Italia. Sono state identificate due diverse coorti: il gruppo di intervento consisteva in pazienti già trattati con un'altra insulina basale prima di iniziare IDeg; il gruppo di controllo consisteva di pazienti naïve al trattamento con insulina. Per ridurre al minimo il bias di selezione, tutti i pazienti consecutivi che avevano iniziato il trattamento con IDeg (soggetti insulino-naïve o passati a IDeg da un'altra insulina basale) in condizioni di routine di pratica clinica sono stati inclusi nello studio. Al basale sono state rilevate le caratteristiche del paziente inclusi età, sesso, massa corporea indice (BMI), durata del diabete, ipoglicemia trattamento e complicazioni legate al diabete. La malattia renale cronica è stata definita come tasso stimato di filtrazione glomerulare al di sotto di 60 ml / min (formula CKD-EPI). Durante la visita al basale e durante le due visite di follow-up, programmate secondo la pratica clinica di routine (T1 e T2) sono stati raccolti dati

sull'emoglobina glicata (HbA1c), glicemia digiuno (FBG), glucosio post-prandiale (PPG), deviazione standard della glicemia media (variabilità glicemica), peso corporeo, dosi di insulina basale e ad azione rapida e, in generale, episodi ipoglicemici notturni e gravi. Lo studio è stato approvato dai comitati etici dei centri partecipanti e i pazienti hanno firmato il consenso informato.

End-point

L'obiettivo principale dello studio era valutare se la riduzione di HbA1c osservata negli studi clinici potesse essere raggiunta in pazienti con T2D abitualmente gestiti in ambulatori. Gli obiettivi secondari includevano la valutazione del raggiungimento degli effetti benefici su livelli di glucosio nel sangue e variabilità, peso corporeo e ipoglicemia alle stesse condizioni.

Risultati

Sono stati analizzati i dati di 247 pazienti con diabete di tipo II che hanno iniziato il trattamento con IDeg tra novembre 2014 e novembre 2015. La prima visita di follow-up (T1) è stata eseguita dopo 4,6 (3,4-6,1) mesi dal basale (T0), mentre la seconda visita di controllo (T2) è stata eseguita dopo 9,7 (8,0-11,9) mesi da T0. Complessivamente, 55 pazienti hanno iniziato IDeg come pazienti naïve e 192 pazienti sono passati a IDeg da un'altra insulina basale. L'età media era di $67,0 \pm 10,9$ anni, gli uomini rappresentavano il 50,6% del campione e la durata media del diabete era di $16,3 \pm 8,9$ anni. Al basale, il BMI medio era $31,1 \pm 6,1$ kg / m², la malattia renale cronica era presente nel 22,7% dei casi, mentre il 25,5% dei i pazienti aveva una storia di eventi cardiovascolari. Nel gruppo naïve, sono stati osservati miglioramenti rilevanti nell'HbA1c (- 1,68%; p \ 0,0001), FBG (- 64,7 mg / dL; p \ 0,0001) e PPG (- 81,1 mg / dl; p \ 0,0001). Nel gruppo di confronto sono stati osservati i seguenti risultati: HbA1c (- 0,57%; p \ 0,0001), FBG (- 28,1 mg / dL; p \ 0,0001), e PPG (- 22,6 mg / dl; p = 0,001). Per quanto riguarda gli episodi ipoglicemici (generale, ipoglicemia notturna e grave) questi sono stati meno frequenti dopo inizio della terapia con IDeg rispetto alla precedente insulina basale e nessun episodio grave si è verificato dopo inizio di IDeg in pazienti mai trattati.

Discussione

Il nostro studio fornisce informazioni sull'avvio della terapia insulinica con IDeg nella pratica clinica quotidiana, al di fuori degli schemi rigidi di studi clinici randomizzati. La decisione di avviare la terapia con IDeg o di sostituirla ad una precedente terapia insulinica è stata presa dai diabetologi per motivi clinici, cioè a causa di scarso controllo della patologia o per l'alto rischio di ipoglicemia. Coerentemente con gli studi BEGIN sul diabete di tipo II, il nostro studio conferma che IDeg fornisce miglioramenti statisticamente significativo e clinicamente significativi in termini di HbA1c. Nello studio BEGIN l'HbA1c è migliorato dell'1,1-1,3% nei pazienti non precedentemente trattati. Nel nostro studio l'HbA1c è stato ridotto dell'1,61% nel gruppo naïve e dello aggiuntivo 0,52% nel gruppo di confronto. Tra questi ultimi, il 60% di insulina basale era usata associata a insulina ad azione rapida, mentre nello studio BEGIN tutti i pazienti in scambio erano in regime bolo/basale. È importante sottolineare che nel gruppo di confronto gli effetti positivi sul metabolismo sono stati ottenuti nonostante la dose totale di insulina fosse rimasta quasi inalterata, ciò quindi suggerendo che i benefici dovrebbero essere attribuiti all'IDeg di per sé, piuttosto che all'ottimizzazione delle dosi di insulina. Nel nostro studio, i vari parametri FBG, PPG, variabilità glicemica e anche frequenza di ipoglicemia sono migliorati dal basale alla fine del follow-up in entrambi i bracci di trattamento.

Conclusioni

In conclusione, i risultati di questo studio con dati dalla pratica clinica quotidiana dimostrano che l'avvio della terapia insulinica con IDeg o il passaggio di pazienti con diabete di tipo II a IDeg da altre insuline basali migliora in modo significativo il controllo glicemico, riduce la variabilità glicemica e diminuisce il rischio di ipoglicemia, senza un significativo aumento di peso.

Parole chiave

Add-on; efficacia nella pratica clinica, variabilità glicemica, ipoglicemia, insulina degludec, Real-world data, diabete di tipo II.

Conflitti d'interesse

Alessandra Di Lelio, Paola Del Sindaco, Francesco Reggiani, Giuseppe Lucisano dichiarano nessun conflitto di interesse. Paola Ponzani, Cesare Berra, Chiara Di Loreto e Maria Chiara Rossi dichiarano numerosi conflitti di interesse.

Riferimento bibliografico

Paola Ponzani, Cesare Berra, Alessandra Di Lelio, Paola Del Sindaco, Chiara Di Loreto, Francesco Reggiani, Giuseppe Lucisano, Maria Chiara Rossi. Impact of Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: Real-World Data on Effectiveness and Safety. *Diabetes Ther* <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0511-4>.

Talazoparib nelle pazienti con cancro avanzato della mammella e mutazione BRCA germline

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

I tumori con mutazioni nei geni BRCA1/2 sono privi dei meccanismi capaci di riparare le rotture della doppia elica del DNA e dunque sono dipendenti dall'attività di PARP [poly(adenosine difosfato-ribosio) polimerasi] l'enzima che partecipa alla riparazione della singola elica del DNA. Dunque, l'inibizione di PARP determina la morte delle cellule tumorali con BRCA mutato. Talazoparib è un potente inibitore di PARP che, tra l'altro, determina l'intrappolamento di PARP nel sito nel quale il DNA è stato danneggiato.

Obiettivo di questo studio di fase 3 è stato quello di comparare l'efficacia e la sicurezza di talazoparib con la chemioterapia standard nelle pazienti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico con una mutazione germline di BRCA1/2.

Sono state arruolate pazienti di età superiore a 18 anni con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico con una mutazione germline di BRCA1/2. Le pazienti erano arruolate se non avevano ricevuto più di 3 regimi di trattamento ed erano state trattate con almeno un tassano o una antraciclina. Sono state arruolate anche donne che erano state trattate con cisplatino o suoi analoghi solo se, in seguito al trattamento, le pazienti aveva goduto di almeno 6 mesi di intervallo libero da malattia. Sono state arruolate anche le donne sottoposte a terapia ormonale e quelle con metastasi al sistema nervoso centrale che avevano completato la terapia locale e mostravano lesioni stabilizzate, trattate con un dosaggio basso di glucocorticoidi o non erano trattate affatto.

Lo studio clinico EMBRACA è consistito in uno studio open label, randomizzato, internazionale di fase 3. Lo studio ha paragonato gli effetti di talazoparib con quelli di un mono-trattamento a scelta del medico curante (capecitabina, eribulin, gemcitabina, o vinorelbina, somministrati a cicli di 21 giorni). La randomizzazione è stata effettuata con un rapporto di 2 a 1 e stratificata secondo il numero di regimi chemioterapici effettuati, la positività recettoriale e la presenza di metastasi. Le pazienti randomizzate nel gruppo talazoparib hanno ricevuto 1 mg al giorno del farmaco e sono state monitorate ogni 3 settimane per decidere se modificare il dosaggio o sospendere il farmaco. Le pazienti sono state trattate fino alla progressione della malattia.

Endpoint primario è stato il tempo trascorso fino alla progressione della malattia documentata radiologicamente (progression-free survival, PFS). Per le pazienti decedute per qualsiasi causa prima della documentata progressione della malattia, la PFS è stata considerata uguale al tempo trascorso tra la randomizzazione e il decesso. Le pazienti sono state sottoposte a tomografia computerizzata, risonanza magnetica e scintigrafia alla visita di baseline, ogni 6 settimane fino alla settimana 30 e ogni 9 settimane successivamente a questa settimana (le settimane erano 12 per la scintigrafia).

Endpoint secondari sono stati la sopravvivenza complessiva (overall survival), la risposta obiettiva, il beneficio clinico a 24 settimane e la durata della risposta. Dopo il termine della terapia, le pazienti sono state seguite per altre 12 settimane per valutare la sopravvivenza e l'uso di altre terapie antitumorali. La sicurezza del trattamento è stata valutata annotando gli eventi avversi, l'uso di farmaci concomitanti, e modifiche clinicamente significative dei dati di laboratorio.

Le pazienti sono state arruolate in 145 siti di 16 Paesi dall'ottobre 2013 all'aprile 2017. Sono state arruolate nella popolazione "intention-to-treat" 431 pazienti. Di queste, 287 sono state

attribuite al gruppo talazoparib e 144 al gruppo della terapia standard (capecitabina, 44%; eribulin, 40%; gemcitabina, 10%; vinorelbina, 7%). D'altra parte, 18 pazienti assegnate alla terapia standard e 1 assegnata alla terapia con talazoparib hanno ritirato il consenso prima di iniziare la terapia. Il follow-up mediano è stato di 11,2 mesi.

La PFS mediana nel gruppo trattato con talazoparib è stata superiore rispetto all'altro gruppo [8,6 (95%CI 7,2-9,3) mesi vs. 5,6 (95%CI 4,2-6,7) mesi] con un HR per le progressione della malattia o la morte uguale a 0,54 (95%CI 0,41-0,71; $p < 0,001$). Il 37% delle pazienti nel gruppo talazoparib e il 20% nell'altro gruppo non hanno mostrato progressione di malattia e non sono morte dopo 1 anno dalla randomizzazione, con HR di 0,54 (95%CI 0,42-0,69) per le donne trattate con talazoparib.

Centosessantatré pazienti erano morte al tempo dell'analisi. La sopravvivenza mediana è risultata uguale a 22,3 mesi nel gruppo talazoparib e 19,5 mesi nell'altro gruppo, con un HR di 0,76 (95%CI 0,55-1,06, $p = 0,11$). La risposta obiettiva è stata del 62,6% nelle pazienti trattate con talazoparib e 27,2% nelle pazienti dell'altro gruppo. La durata media della risposta è stata 5,4 mesi nelle pazienti trattate con talazoparib e 3,1 mesi nelle pazienti dell'altro gruppo. Il 5,5% delle pazienti nel gruppo talazoparib ha mostrato una risposta completa mentre non sono state osservate risposte complete nell'altro gruppo. Il beneficio clinico a 24 mesi è stato del 68,6% nel gruppo talazoparib e 36% nell'altro gruppo.

Nelle pazienti trattate con talazoparib gli eventi avversi più comuni sono stati anemia, fatica e nausea e nelle pazienti dell'altro gruppo gli eventi avversi più comuni sono stati neutropenia, fatica e nausea. Eventi ematologici di grado 3 e 4 sono stati osservati nel 55% delle pazienti trattate con talazoparib e nel 38% delle pazienti dell'altro gruppo. Eventi non-ematologici di grado 3 sono stati osservati nel 32% delle pazienti trattate con talazoparib e nel 38% delle pazienti dell'altro gruppo. La maggioranza degli eventi avversi non ematologici nel gruppo trattato con talazoparib è stata di grado 1.

Gli eventi avversi che hanno portato all'abbandono del farmaco sono accaduti nel 5,9% delle pazienti trattate con talazoparib e nel 8,7% delle pazienti dell'altro gruppo. Gli eventi avversi che hanno portato alla modifica del dosaggio sono stati osservati nel 66% delle pazienti trattate con talazoparib e nel 60% delle pazienti dell'altro gruppo. Gli effetti avversi che hanno portato alla modifica del dosaggio sono stati principalmente anemia, neutropenia e trombocitopenia nelle pazienti trattate con talazoparib e neutropenia, eritrodissiestesia palmo-plantare, nausea e diarrea nelle pazienti dell'altro gruppo.

Eventi avversi gravi sono stati osservati nel 9% delle pazienti in entrambi i gruppi. In particolare, la causa principale dell'evento avverso nel gruppo delle pazienti trattate con talazoparib è stata l'anemia e nell'altro gruppo è stata la neutropenia. In entrambi i gruppi è stato osservato un decesso causato dal trattamento. La paziente trattata con talazoparib ha avuto una sindrome veno-occlusiva, la paziente trattata con chemioterapia classica è deceduta per sepsi. Tossicità epatica è stata osservata più frequentemente nel gruppo non trattato con talazoparib (20% vs 9%).

Per quanto riguarda la qualità di vita riferita dalle pazienti tramite questionario (EORTC QLQ-C30, con valori che vanno da 0 a 100), nel gruppo delle pazienti trattate con talazoparib si è osservato un miglioramento, mentre nelle altre pazienti si è osservato un peggioramento (3,0 vs -5,4). Inoltre, nelle donne trattate con talazoparib si è osservato un ritardo significativo nella comparsa del deterioramento clinico grave.

Gli autori concludono che tutti gli outcome sono a favore del talazoparib rispetto agli altri tipi di chemioterapia. I risultati dello studio clinico OlympiAD hanno dimostrato che anche olaparib è associato ad una PFS migliore di quella osservata con gli altri chemioterapici.

Un limite di questo studio è il disegno open label reso necessario dal fatto che alcuni trattamenti nel gruppo di controllo prevedono una somministrazione del farmaco per via endovenosa. D'altra parte, l'analisi primaria dei dati è stata fatta centralmente da operatori ignari del tipo di trattamento ricevuto dalle pazienti. Un altro limite dello studio è non aver permesso l'uso di cisplatino e derivati nel gruppo di controllo. Infatti, la risposta a questi farmaci è del 68%, di molto superiore a quella osservata in questo studio nel gruppo trattato con chemioterapici diversi dal talazoparib. Dunque, questa risposta sarebbe stata superiore se fosse stato permesso l'utilizzo di cisplatino e congeneri.

Questo studio dimostra che il trattamento con talazoparib determina una PFS più lunga rispetto agli altri chemioterapici nelle pazienti con cancro della mammella localmente avanzato

o metastatico con una mutazione germline di BRCA1/2. Inoltre, questo trattamento sembra avere un profilo di sicurezza buono come suggerito dal miglioramento della qualità di vita delle pazienti trattate con questo farmaco.

Conflitti di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Medivation, una industria della Pfizer. Lo sponsor ha analizzato i dati. Il primo autore e autore corrispondente del manoscritto ha ricevuto finanziamenti dalla Pfizer e dalla Medivation. Alcuni autori sono impiegati dello sponsor e diversi autori hanno altri conflitti d'interesse.

Parole chiave: studio clinico randomizzato open label EMBRACA, tumore avanzato della mammella, talazoparib

Riferimenti bibliografici

Litton et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. New England Journal of Medicine. Pubblicato on line il 15 agosto 2018. Doi: 10.1056/NEJMoa1802905

Efficacia e frequenza delle somministrazioni di aflibercept vs bevacizumab per via intravitreale per il trattamento dell'edema maculare secondario ad occlusione venosa centrale retinica

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'occlusione venosa centrale retinica (OVCR) è una condizione patologica in grado di determinare un severo deterioramento della funzione visiva. Il blocco della vena centrale della retina determina la formazione di emorragie retiniche e possono essere conseguenze comuni lo sviluppo di aree ischemiche (aree scarsamente irrorate) e/o di edema maculare con aumentata secrezione del fattore di crescita vascolare (VEGF) e di quello placentare (PGF). L'iniezione intravitreale di anti-VEGF rappresenta oggi una strategia promettente per il trattamento della OVCR. Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti VEGF che neutralizza tutte le isoforme del fattore di crescita. Bevacizumab, utilizzato per via intravitreale è off-label ed ha dimostrato una discreta efficacia nel trattamento dell'edema maculare secondario all'OVCR. Aflibercept, è una proteina di fusione completamente umana che neutralizza tutte le isoforme di VEGF-A, VEGF-B e il fattore di crescita placentare. Di recente, due trials, il GALILEO e il COPERNICUS, hanno dimostrato che aflibercept iniettato per via intravitreale rappresenta un'alternativa efficace al trattamento dell'edema maculare secondario all'occlusione venosa centrale retinica.

Date tale premesse, obiettivo del presente studio randomizzato, prospettico e di confronto è stato quello di confrontare l'efficacia, la sicurezza e la frequenza delle iniezioni intravitreali sia di bevacizumab che di aflibercept nel trattamento dell'edema maculare secondario all'OVCR.

A tale scopo sono stati selezionati 79 pazienti con diagnosi di OVCR per i quali era stata pianificata un'iniezione intravitreale di aflibercept o bevacizumab nel periodo compreso tra gennaio 2014 e novembre 2015. I pazienti sono stati selezionati in base ai seguenti criteri di inclusione: età maggiore di 18 anni, diagnosi di OVCR ed edema maculare effettuata mediante angiografia retinica con fluoresceina ed un follow-up di almeno 12 mesi dalla precedente iniezione. L'edema maculare è stato definito come essudato nell'area maculare ed ispessimento retinico confermato all'OTC (tomografia ottica a radiazione coerente). Sono stati esclusi, invece, pazienti con ischemia maculare, membrana epiretinica, trazione vitreomaculare, degenerazione maculare correlata all'età, glaucoma, retinopatia diabetica o quelli che avevano già effettuato un'iniezione intravitreale nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio. I pazienti sono stati assegnati ai due gruppi di trattamento in maniera random. Nello specifico, il gruppo A ha incluso soggetti trattati con aflibercept intravitreale alla dose di 2mg/0,05 mL, quello B con bevacizumab 1,25 mg/0,05 mL. Al basale è stata valutata la massima acuità visiva corretta (BCVA) utilizzando le tabelle ottotipiche di Snellen, la pressione intraoculare, l'esame del segmento anteriore dell'occhio, esame indiretto oftalmoscopico, la biomicroscopia del fondo, OCT maculare e angiografia con fluoresceina. La prima iniezione intravitreale, o di aflibercept o

bevacizumab, è stata effettuata subito dopo la diagnosi di edema maculare secondario a OVCR. Dopo l'iniezione, i pazienti sono stati esaminati al giorno n.1, dopo 1 mese e poi ogni 2 settimane fino all'iniezione successiva per un totale di 12 mesi. Ad ogni visita di follow-up i pazienti sono stati sottoposti ad un esame completo e l'OTC è stata effettuata in occasione di eventuali modifiche della BCVA. Inoltre, l'OTC è stata effettuata in occasione dell'ultima visita di follow-up prevista dal protocollo di studio. L'iniezione intravitreale è stata ripetuta in caso di riduzione della BCVA accompagnata da aumentato ispessimento maculare. L'outcome primario è stata la frequenza delle iniezioni intravitreali durante il periodo di studio e l'intervallo di tempo intercorso tra le stesse. Il miglioramento medio dell'acuità visiva, variazione media in termini di ispessimento della fovea centrale (CFT) e il miglioramento della non-perfusione retinica alla fine dello studio sono stati considerati come outcomes secondari. L'analisi statistica è stata condotta con l'ausilio del software SPSS versione 16. Dati quantitativi sono stati riportati come media \pm deviazione standard (DS). Il T-test appaiato è stato utilizzato per confrontare il CFT e la BCVA medi tra gruppi, al basale e alla fine dell'osservazione. Per la significatività statistica è stato applicato il T-Student test con $p = 0,05$. In totale sono stati inclusi nello studio 79 occhi (79 pazienti), in particolare 39 assegnati al gruppo A e 40 al gruppo B. In termini di caratteristiche demografiche non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento. Il gruppo A ha incluso 39 soggetti, di cui 22 di genere maschile e 17 femminile, con un'età media di 57,4 anni (± 8.2 anni; range 42-67 anni) ed un intervallo temporale medio intercorso tra la diagnosi di OVCR e la prima iniezione intravitreale pari a $3,94 \pm 1,67$ settimane; la non-perfusione retinica è stata riscontrata in 12 occhi (30,8%). Relativamente al gruppo B, questo ha incluso 40 soggetti, di cui 19 maschi e 21 femmine, con un'età media di $56,5 \pm 9.1$ anni (range compreso tra 44-71 anni) ed una durata media di tempo tra la diagnosi della patologia e la prima somministrazione intravitreale pari a $4,12 \pm 1.23$ settimane. Nel gruppo B, la non-perfusione retinica è stata riscontrata nel 20% dei soggetti. Dopo il primo mese dall'iniezione, il CFT medio ha mostrato un miglioramento significativo, in particolare da $475,45 \pm 71,05$ m (valore al basale) a $320,62 \pm 34,56$ m ($P = 0,05$) nel gruppo A e da $460,22 \pm 89,38$ m a $328,31 \pm 25,76$ m ($P = 0,05$) nel gruppo B. Anche i valori di BCVA hanno suggerito un miglioramento significativo rispetto al basale; nel gruppo A da $0,81 \pm 0,16$ logMAR (20/125) a $0,43 \pm 0,15$ logMAR (20/50) ($P = 0,05$), nel gruppo B da $0,73 \pm 0,15$ logMAR (20/100) a $0,50 \pm 0,27$ logMAR (20/63) ($P = 0,05$). In effetti, i valori sia di BCVA che di CFT hanno suggerito un miglioramento significativo ad ogni visita di follow-up in entrambi i gruppi di trattamento e per tutta la durata dell'osservazione. Infatti, non sono emerse differenze statisticamente significative in termini sia di BCVA che di CFT tra i due gruppi ad ogni visita di follow-up dopo la prima iniezione intravitreale. Il numero medio di iniezioni durante il periodo di studio è stato di $3,72 \pm 2,93$ nel gruppo A e $5,44 \pm 2,85$ nel gruppo B con una differenza statisticamente significativa. L'intervallo temporale tra le iniezioni è stato di $54,26 \pm 8,47$ giorni nel gruppo A e $35,12 \pm 7,76$ in quello B, anche in questo caso con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento. 12 mesi dopo la prima iniezione, la non-perfusione retinica è stata riscontrata in 3 pazienti (7,7%) del gruppo A e in 5 di quello B ($P = 0,05$) suggerendo un miglioramento di tale parametro in 9/12 (75%) soggetti nel gruppo assegnato ad aflibercept ed in 3/8 (37,5%) trattati con bevacizumab. In termini di tollerabilità sono stati riportati casi di emorragia subcongiuntivale e sensazione di dolore nel sito di iniezione.

I risultati di questo studio clinico suggeriscono che sia aflibercept sia bevacizumab sono efficaci, in maniera sovrapponibile, nel trattamento dell'edema maculare secondario a occlusione venosa centrale retinica senza significative complicazioni. Tuttavia, sembrerebbe che aflibercept per via intravitreale garantirebbe un intervallo temporale maggiore tra una somministrazione e la successiva se confrontato con bevacizumab.

Parole chiave: occlusione venosa centrale retinica, edema maculare, aflibercept, bevacizumab.

Conflitto di interesse: no

Riferimento bibliografico: Lotfy A, Solaiman KAM, Abdelrahman A, Samir A. EFFICACY AND FREQUENCY OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT VERSUS BEVACIZUMAB FOR MACULAR EDEMA SECONDARY TO CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION. Retina. 2018 Sep;38(9):1795-1800.

Associazione tra uso di integratori a base di omega 3 e rischio cardiovascolare: risultati di una meta-analisi di 10 studi clinici condotti su oltre 77000 pazienti*A cura della Prof.ssa Lara Testai*

Studi osservazionali condotti nella popolazione occidentale e asiatica mettono in evidenza una correlazione tra uso regolare (1 o 2 volte alla settimana) di pesce, naturalmente ricco di acidi grassi omega 3, ed un ridotto rischio di morbidità e mortalità correlate a patologie coronariche. Queste evidenze hanno sollevato l'interesse della comunità scientifica circa gli effetti del consumo di integratori a base di omega 3 e un possibile impatto positivo sulle patologie coronariche, tuttavia al momento gli studi suggeriscono una visione non chiara e spesso conflittuale.

Al fine di valutare l'associazione tra integratori a base di acidi grassi omega-3 e il rischio di patologia coronarica fatale e non fatale ed eventi avversi vascolari maggiori, gli autori hanno condotto una meta-analisi di 10 studi clinici randomizzati, che hanno arruolato complessivamente 77.917 pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare.

Sebbene tutti gli studi clinici inclusi nella meta-analisi erano accomunati dall'uso di acidi grassi omega 3, la dose giornaliera variava ampiamente (da 226 a 1800 mg/die) e vi erano differenze sulla tipologia di acido grasso omega 3 assunto, che in genere era rappresentato dalla combinazione EPA-DHA, ma in uno studio è stato utilizzato soltanto EPA (Jelis study), e sulla durata dello studio (che variava da 1 a 6,2 anni, per una durata media di 4,4 anni). Inoltre, sebbene tutti gli studi siano stati considerati di grandi dimensioni, tuttavia il range di pazienti arruolati nei 10 studi appare estremamente variabile, il più piccolo includeva 563 pazienti ed il più grande oltre 18.000. Il 64% dei pazienti inclusi nei 10 studi clinici presi in considerazione era di sesso maschile e l'età media era di 64 anni. Infine, i 2/3 dei pazienti arruolati avevano già avuto una storia di patologia coronarica, il 28% di ictus ed il 37% soffriva di diabete. Inoltre, il 15,4% aveva al momento dello studio una patologia vascolare maggiore. I risultati della presente meta-analisi hanno dimostrato che la somministrazione di integratori a base di acidi grassi omega 3 non ha alcun effetto significativo sul rischio cardiovascolare né sulla riduzione del rischio di malattie coronariche fatali (RR=0,93, Intervallo di Confidenza - IC99%=0,83-1,03 P=0,05), infarto del miocardio non fatale (RR=0,97, IC99%=0,87-1,03 P=0,43), eventi coronarici (RR=0,96 IC95%=0,90-1,01 P=0,12), ictus (RR= 1,03, IC95%=0,93-1,13 P=0,56), eventi di rivascolarizzazione (RR=0,99, IC95%=0,94-1,04 P=0,61) o eventi vascolari maggiori (RR=0,97, IC95%= 0,93-1,01 P=0,10). Tali risultati non sono variati nemmeno dopo l'esclusione dello studio clinico Jelis, che poteva rappresentare un bias nell'ambito della meta-analisi, in quanto l'unico che non prevedeva la combinazione EPA-DHA. Il risultato non è cambiato nemmeno quando gli autori hanno analizzato i 10 studi considerando specifici sotto-gruppi, ossia dividendo i pazienti per sesso, storia di patologia cardiovascolare, storia di diabete o eventuale trattamento farmacologico della dislipidemia. Nell'insieme l'intervento con omega 3 non dimostra di influenzare significativamente il rischio di mortalità (RR=0,96, IC95%=0,92-1,01 P=0,16).

Una spiegazione delle discrepanze che emergono rispetto ad altre meta-analisi, precedentemente pubblicate, potrebbe risiedere nel fatto che questa esclude di proposito tutti i piccoli studi clinici che includevano numeri di pazienti troppo piccoli o periodi di trattamento troppo brevi. Inoltre i pazienti arruolati, avendo storie di altre patologie cardiovascolari, in molti casi erano già in trattamento farmacologico; a questo proposito un recente trial clinico dimostra effetti positivi derivanti dell'integrazione con acidi grassi omega 3 in pazienti che non assumevano statine, dunque terapie farmacologiche concomitanti potrebbero mascherare eventuali effetti benefici.

Comunque le conclusioni degli autori sono in linea con la US Agency for Healthcare Research, che nel 2016 riportava l'assenza di una correlazione tra integratori a base di omega 3 ed eventi vascolari maggiori o malattie cardiache fatali.

In conclusione, gli autori affermano che non esiste al momento alcun dato a supporto della

raccomandazione di somministrare integratori a base di omega 3 a dosaggi di 1g/die in pazienti con anamnesi di patologia coronarica; è, pertanto, raccomandata la conduzione di studi che prevedano l'uso di dosi superiori di omega 3 (3-4g/die).

Parole chiave: acidi grassi omega 3, rischio cardiovascolare, acido eicosapentaenoico (EPA), acido docosaesanoico (DHA).

Riferimento bibliografico: Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R, Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiol.* 2018 Mar 1;3(3):225-234. doi: 10.1001/jamacardio.2017.5205.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano conflitti di interesse.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof 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. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Benedetta Ferrara (Università di Torino) Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

[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/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.