



Newsletter numero 272 del 15.03.2020

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

- Pattern di utilizzo degli antibiotici: il ruolo dell'età, genere e municipalità come fattori in grado di determinare delle variazioni in termini di prescrizione
- Gravidanza e sclerosi multipla: rischio correlato a una gravidanza non programmata e esposizione ai farmaci in utero
- Metotressato VS agenti biologici nel trattamento di pazienti pediatriche affetti da psoriasi severa
- Sicurezza del vaccino MenACWY-CRM durante la gravidanza
- Benefici delle antocianine nell'infiammazione sistemica e vascolare - una review sistematica e meta-analisi
- L'effetto del dulaglutide sull'ictus: analisi esplorativa dello studio REWIND

Pattern di utilizzo degli antibiotici: il ruolo dell'età, genere e municipalità come fattori in grado di determinare delle variazioni in termini di prescrizione*A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

L'over prescription degli antibiotici è un fenomeno che ancora oggi richiama l'attenzione della comunità scientifica in considerazione del fatto che secondo recenti stime nel 30% dei casi, tali farmaci vengono utilizzati in maniera inappropriata. L'Organizzazione mondiale della Sanità ha richiamato, ancora una volta, l'attenzione sull'utilizzo corretto degli antibiotici al fine di evitare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza. Se a al fenomeno dell'antibiotico resistenza si aggiunge poi che l'uso scorretto di tali farmaci comporta inevitabilmente una ricaduta negativa in termini di spesa sanitaria, dovuta alla gestione di reazioni avverse associate al loro utilizzo che a sua volta comporta anche una pressione dei servizi sanitari è chiaro che tale problematica impatta in generale sulla salute pubblica. Nel nostro paese il consumo di antibiotici rappresenta un primato se confrontato con la media Europea e, nel dettaglio, il tasso più elevato si registra soprattutto nelle regioni del Sud Italia, in particolare in regione Campania, area in cui, secondo recenti stime, vi è una forte correlazione tra i tassi di prevalenza d'uso e fattori sociodemografici e socioeconomici a livello municipale.

Su tali basi il presente studio è stato sviluppato al fine di poter analizzare i dati di prescrizione in regione Campania e cercare di definire i pattern d'utilizzo degli antibiotici stratificati per età e sesso e definire la distribuzione in termini di prevalenza nelle seguenti sotto-popolazioni a livello municipale: bambini, adulti e anziani (≥ 65 anni).

Il Sistema Sanitario Italiano è decentralizzato a livello nazionale, regionale e a livello locale dal 2001; la Campania si caratterizza di una popolazione residente pari a 5,850,850 di abitanti (fino al mese di gennaio 2016) e come in tutte le altre regioni i servizi sanitari sono erogati a livello locale tramite le diverse Aziende Sanitarie Locali (ASL). In particolare, ad ogni ASL corrisponde una specifica area geografica regionale e, pertanto, in regione Campania ve ne sono 5 per i rispettivi capoluoghi di provincia: Napoli (nel territorio napoletano vi sono tre ASL, ASL NA1, Asl NA2 e ASL NA3), Avellino (ASL AV), Benevento (ASL BN), Caserta (ASL CE) e Salerno (ASL SA). Ogni ASL, inoltre, è organizzata in distretti sanitari che aggregano diverse municipalità. In generale, in Regione Campania si contano 550 municipalità. Per tale studio sono stati analizzati i flussi farmaceutici della regione Campania. I database utilizzati contengono dati relativi ai farmaci dispensati dalle farmacie e rimborsati dal SSN, il codice univoco identificativo per ogni paziente, il codice identificativo del farmaco, il numero delle dosi definite giornaliere (Defined Daily Dose – DDD), la formulazione, il numero di confezioni erogate, la data di prescrizione e quella di dispensazione e il prezzo del farmaco. Tutti i farmaci sono stati classificati in accordo al sistema di classificazione Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC). Tali dati sono stati poi linkati con quelli demografici (età, sesso, ASL e municipalità di residenza) relativi a tutti i residenti coperti dal Sistema Sanitario Regionale. Tali dati sono stati appaiati mediante un'analisi record linkage attraverso un codice univoco di identificazione appositamente generato. E' stato condotto uno studio di farmaco-utilizzazione mediante un'analisi descrittiva cross-sectional che ha incluso l'intera popolazione Campana. Il campione analizzato rappresenta circa il 10% dell'intera popolazione italiana. La coorte selezionata è stata suddivisa in tre gruppi (bambini di età ≤ 14 anni, adulti di età compresa tra i 15 e i 65 anni e gli anziani over 65) e distribuita nelle 550 municipalità campane. L'intera popolazione campana è stata inoltre stratificata per gruppi di età (0-6, 7-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-84, and ≥ 85 anni) e stratificata per sesso. Il tasso di prevalenza è stato utilizzato per la stima del grado di esposizione alla prescrizione di antibiotici. Sono stati analizzati i dati di prescrizione relativi all'anno 2016 e relativi a farmaci con ATC J01 escludendo le terapie per via parenterale. I tassi di prevalenza per i pazienti trattati sono stati calcolati come la proporzione della popolazione che ha ricevuto almeno una prescrizione di farmaci appartenenti alla classe ATC J01 nel 2016. I tassi di prevalenza della prescrizione di antibiotici sono stati, invece, calcolati considerando la proporzione della popolazione che ha ricevuto almeno una prescrizione di penicilline, cefalosporine, macrolidi, fluorochinoloni ed altre classi di farmaci antibiotici al fine di individuare quei farmaci con un tasso di prevalenza $> 1\%$. La prevalenza è stata calcolata differenziando per genere ed età. A livello di municipalità, i tassi di prevalenza per i soggetti adulti ed anziani sono stati corretti per età utilizzando un

metodo diretto di standardizzazione in cui la popolazione standard (quella di riferimento) è stata quella della regione Campania fino al primo gennaio del 2016. I tassi di prevalenza aggiustati per età sono stati categorizzati in quintili e mappati per municipalità di residenza. I valori sono stati presentati come $media \pm$ deviazione standard (DS). Il coefficiente di variazione (CV) è stato calcolato come una misura di dispersione ($CV = DS/media$). Gli intervalli di confidenza (IC) non sono stati calcolati per l'elevato numero della popolazione in studio. La relazione tra i tassi di prevalenza tra i bambini, adulti e anziani è stata stimata utilizzando il test non parametrico di Spearman. E' stata, poi, effettuata una regressione logistica per ogni classe di antibiotici a maggiore utilizzo al fine di verificare eventuali associazioni con il genere, età o municipalità. Tutte le analisi sono state effettuate mediante il software SPSS e la significatività è stata fissata al valore di $p < 0.05$. La mappatura della prevalenza d'uso degli antibiotici è stata effettuata mediante un'interfaccia offerta dall'applicazione MapBox. Nel 2016, 2,738,118 pazienti campani ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici. La prevalenza generale è risultata pari al 46.8%, in particolare del 50.3% per le donne e 43.2% per i soggetti di sesso maschile. Considerando le tre fasce di età prese in considerazione, la prevalenza è risultata del 43.8% per i bambini, del 42.4% per gli adulti e del 65.8% per gli over 65. Le penicilline sono risultati gli antibiotici più comunemente prescritti tra le diverse classi di antibiotici (il 57.8% della popolazione trattata con antibiotici), ovvero il 27.0% della popolazione generale campana ha ricevuto almeno una prescrizione di questi farmaci. Il tasso di prevalenza prescrittiva per le cefalosporine è risultato del 14.3%, 13.1% per i macrolidi e 12.6% per i fluorochinoloni. Considerando l'età, la prevalenza più elevata si è registrata per i bambini di 4 anni di età (60.7%) e per gli anziani di 71 anni (80.3%) che sono dunque risultati i due estremi dell'intera popolazione campana. Considerando il genere, nei bambini la prevalenza è risultata più elevata nei soggetti di sesso maschile, al contrario della popolazione adulta dove la prevalenza è risultata più elevata per le donne. Negli anziani, si ripete quanto osservato nei bambini, ovvero la prevalenza aumenta nel soggetto di sesso maschile. Il picco in termini di prevalenza, considerando l'età, si è osservato comunque nei soggetti maschili di 71 anni, mentre i valori più bassi i quelli di 33 anni. Le penicilline sono risultati gli antibiotici più prescritti in tutte le fasce di età ad eccezione di quella degli anziani di età ≥ 85 anni. Relativamente alla popolazione trattata i tassi di prevalenza sono risultati compresi tra un massimo di 67.9% nei bambini di età ≤ 6 anni e un minimo di 45.2% nei soggetti di età ≥ 85 anni. Relativamente alla classe dei fluorochinoloni, chiaramente i risultati sono stati differenti. Tali farmaci, infatti, sono meno prescritti nei bambini di età ≤ 6 anni (0.3%), ma raggiungono valori più elevati in termini di prevalenza nella popolazione adulta (50.0%). La percentuale dei pazienti trattati con i macrolidi gradualmente tende a decrescere dal 41.7% nei bambini (età ≤ 6 anni) fino al 22% registrato nei soggetti di età ≥ 85 anni. Infine, per le cefalosporine si è osservato un tasso di prevalenza simile tra adulti e bambini, con un picco nella popolazione anziana (45.3%). A livello municipale, i tassi di prevalenza nella fascia di età pediatrica sono risultati compresi tra il 33.1% registrato presso l'ASL di Benevento fino al 47.9% relativo, invece, all'ASL Napoli 2. Negli adulti, la stessa analisi ha mostrato che la prevalenza è compresa tra il 37.9% registrato presso il comprensorio del beneventano e il 46.1 in quello napoletano (sempre relativo all'area dell'Asl Napoli 2). Infine, relativamente ai soggetti anziani, i tassi di prevalenza sono risultati compresi tra il 46.1% registrato nell'area di Benevento e 46.1% a Napoli (ASL Napoli 2). Relativamente alla popolazione pediatrica il presente studio ha rilevato tassi di prevalenza elevati nelle zone costiere dell'area napoletana, nell'area nord di Caserta e quella est dell'avellinese (50.2–68.0%). Per gli adulti (46.3–59.5%) e anziani (71.0–89.5%), invece, i tassi di prescrizione più elevati si sono osservati nell'ambito delle aree costiere napoletane, nell'area sud di Caserta e ovest di Avellino. A Benevento e Salerno la prevalenza è risultata più bassa rispetto alle altre zone della regione Campania. Inoltre, i risultati hanno evidenziato una correlazione statisticamente significativa della distribuzione a livello delle varie municipalità dei tassi di prevalenza tra bambini e adulti ($r_s = 0.56$; $P < 0.01$). E' stata, inoltre, riscontrata anche una correlazione positiva tra adulti e anziani ($r_s = 0.79$; $P < 0.01$) e bambini e anziani ($r_s = 0.46$; $P < 0.01$). Dall'analisi multivariata è emerso che l'età e la municipalità sono i fattori associati alla probabilità di ricevere una prescrizione di antibiotico. In particolare rispetto al soggetto adulto, il paziente pediatrico di per sé ha una maggiore probabilità di essere trattato con un antibiotico appartenente alla classe delle penicilline o dei macrolidi (odds ratio - OR=1.22, 95% IC 1.21, 1.23; Macrolidi OR=1.66, 95% IC 1.21, 1.23). Al contrario, l'età adulta è risultata associata ad una maggiore probabilità di ricevere una

prescrizione di antibiotici appartenenti alla classe di fluorochinoloni (OR=1.57, 95% IC 1.56, 1.58) e cefalosporine (OR=2.48, 95% IC 2.46, 2.49). Inoltre, anche la residenza presso aree urbane, rispetto a quelle più rurali, è risultato un fattore associato ad una maggiore probabilità di utilizzo di antibiotici, in particolari quelli appartenenti alla classe delle penicilline, cefalosporine e fluorochinoloni.

Il presente studio ha evidenziato delle differenze in termini di prescrizione di farmaci antibiotici nelle diverse municipalità della regione Campania, soprattutto in base all'età della popolazione. Nonostante diversi sforzi sono stati fatti ed altre iniziative o campagne informative richiamano l'attenzione sull'utilizzo ponderato dei farmaci antibiotici, i risultati confermano che in regione Campania la prescrizione di tali farmaci rimane elevata, sia rispetto alle altre regioni del nostro paese, sia rispetto ad altre realtà Europee. Inoltre, lo studio ha anche evidenziato un diffuso uso di antibiotici raccomandati come seconda scelta terapeutica. D'altro canto, i dati hanno permesso anche di evidenziare livelli di spesa diversi anche nell'ambito delle stesse aree geografiche.

Riferimento bibliografico: Orlando V, Monetti VM, Moreno Juste A, Russo V, Mucherino S, Trama U, Guida A, Menditto E. Drug Utilization Pattern of Antibiotics: The Role of Age, Sex and Municipalities in Determining Variation. Risk Manag Healthc Policy. 2020 Jan 29;13:63-71.

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

Parole chiave: Antibiotici, pattern prescrittivo, sesso, età, municipalità.

Gravidanza e sclerosi multipla: rischio correlato a una gravidanza non programmata e esposizione ai farmaci in utero

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale. Negli Stati Uniti, circa 700.000 persone sono affette da SM e la prevalenza è in aumento, effetto da correlare principalmente all'aumento della forma recidivante-remittente (RR) nelle donne. Numerosi farmaci modificanti la malattia (DMT) sono oggi disponibili per il trattamento della SMRR e le attuali evidenze suggeriscono che l'inizio anticipato della terapia con un DMT possa condurre al raggiungimento di migliori outcome. Inoltre, recenti dati suggeriscono che, nell'ambito dei DMT, il glatiramer acetato e l'interferone beta siano sicuri nelle prime fasi della gravidanza. D'altro canto, i dati disponibili circa il tasso di gravidanza non programmata in pazienti affetti da SM sono piuttosto limitati; le stime suggeriscono che circa il 50% delle gravidanze nella popolazione generale negli Stati Uniti non è programmata rispetto al 10-16,6% in Danimarca, Germania e Spagna. Poiché l'esposizione uterina non intenzionale a DMT può potenzialmente condurre a effetti teratogeni, ad un aumento del rischio di disabilità a lungo termine e deficit neurologici del bambino, è fondamentale che le donne affette da SM siano adeguatamente informate a riguardo.

Al fine di identificare i principali fattori di rischio per una gravidanza non programmata, individuare una popolazione target da sottoporre a consulenza familiare, valutare l'uso di DMT durante la gravidanza e gli effetti di una gravidanza non programmata sul decorso della SM, è stato condotto negli USA uno studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico.

La popolazione in studio ha incluso pazienti trattate presso la Cleveland Clinic Mellen Center in Ohio. Dopo revisione delle cartelle cliniche elettroniche sono state identificate, dal 2000 al 2016, 181 gravidanze in 150 pazienti. In seguito all'esclusione delle pazienti non affette da SM, di coloro che avevano iniziato la gravidanza prima della diagnosi di SM, di coloro che non avevano partorito presso la Cleveland Clinic e di coloro che non presentavano un follow-up neurologico, sono state individuate 63 gravidanze sulle quali è stata condotta l'analisi finale. Sono state raccolte informazioni demografiche (età, etnia, stato coniugale), anamnesi ostetrica (esito della gravidanza, peso del neonato alla nascita, indice di APGAR infantile, precedenti

gravidezze e relativi esiti, complicanze del parto, taglio cesareo, allattamento e durata), età al momento del parto, abitudine al fumo, ultima misurazione dell'indice di massa corporea prima della gravidanza, uso di metodi contraccettivi prima della gravidanza e informazioni cliniche correlate alla SM (età alla diagnosi, uso di DMT durante la gravidanza, tempo intercorso dal termine della gravidanza all'inizio della terapia con DMT, numero di recidive prima della gravidanza, durante la gravidanza e nel periodo successivo, numero di nuove lesioni T2 e miglioramento delle stesse come documentato da una risonanza magnetica per immagini (MRI) prima e dopo la gravidanza). Le analisi statistiche sono state effettuate tramite il software R Studio.

I risultati hanno mostrato che una maggiore percentuale di pazienti con gravidanza non programmata, rispetto alle pazienti con gravidanza programmata, aveva un'età <30 anni al momento del parto (55% vs 17%, $p=0,004$), non era sposata (60% vs 98%, $p <0,001$), era in trattamento con un DMT al momento del concepimento (65% vs 9%, $p <0,001$) e aveva utilizzato un metodo contraccettivo (25% vs 0%, $p <0,001$). Le pazienti che non avevano ricevuto consulenza per la pianificazione della gravidanza avevano una probabilità sostanzialmente maggiore di avere una gravidanza non programmata (Odds Ratio (OR)=20, Intervallo di Confidenza 95%: 4,5-148, $p <0,0001$). La probabilità di una gravidanza programmata è risultata maggiore per pazienti sposate ($p=0,06$), per coloro con età >40 anni ($p <0,01$) e per pazienti alla prima gravidanza ($p=0,07$). L'analisi finale ha mostrato che la consulenza era associata a una percentuale inferiore di gravidanze non programmate. È stato, inoltre, riscontrato che le pazienti con gravidanze non programmate avevano una probabilità più alta (IC al 95%, 6,25-131) di assumere un DMT durante la gravidanza ($p <0,0001$). In particolare, nel gruppo di pazienti con gravidanza non programmata, 9 assumevano un DMT iniettabile, una paziente assumeva azatioprina, una paziente dimetil fumarato e due pazienti assumevano natalizumab. Delle 16 pazienti che assumevano un DMT all'inizio della gravidanza, 4 utilizzavano un metodo contraccettivo. Circa il 47% delle donne con gravidanza non programmata e il 49% di coloro con gravidanza programmata si è sottoposta ad una MRI entro un anno dal parto. Entro tale periodo, una più alta percentuale di donne con gravidanze programmate ha sviluppato nuove lesioni T2 ($p=0,04$).

La SM è una malattia che colpisce per lo più donne in età riproduttiva. Il presente studio mirava a fornire nuove informazioni circa l'utilizzo dei DMT in donne affette da SM in stato di gravidanza al fine di dimostrare l'importanza di un'adeguata pianificazione della stessa. I risultati suggeriscono che la consulenza per la pianificazione di una gravidanza dopo diagnosi di SM si correla ad una percentuale inferiore di gravidanze non programmate. La consulenza sulla pianificazione della gravidanza potrebbe, pertanto, condurre a scelte consapevoli da parte dei pazienti e all'attuazione di misure per ridurre il rischio di gravidanze non desiderate. Al contempo, tali risultati potrebbero indicare che i pazienti con SM che stanno già pianificando una gravidanza presentano una maggiore probabilità di ricercare una consulenza sulla pianificazione familiare.

Nella coorte di pazienti inclusa nello studio la percentuale complessiva di gravidanze non pianificate è risultata pari al 32%. Un altro risultato importante è la bassa percentuale dell'uso di contraccettivi tra le donne che assumevano un DMT. Infatti, la gravidanza non è risultata programmata per l'81% delle pazienti in trattamento con un DMT (solo 4 pazienti utilizzavano un metodo contraccettivo efficace - pillola o dispositivo intrauterino). Questo risultato sottolinea l'importanza non solo della consulenza per la pianificazione di una gravidanza in pazienti trattate con DMT ma anche sul corretto utilizzo dei metodi contraccettivi. I neurologi dovrebbero, pertanto, incoraggiare le proprie pazienti a discutere di questi aspetti con i rispettivi ginecologi o medici di medicina generale. Le pazienti dovrebbero, inoltre, essere informate circa la possibile teratogenicità dei DMT che assumono. Per quel che concerne il più alto tasso di lesioni dopo la gravidanza tra le pazienti con gravidanza programmata, è presumibile che la sospensione del DMT prima della gravidanza sia la causa della recidiva nella fase post partum. In ultimo, non sono state riscontrate differenze negli outcome neonatali tra le pazienti con gravidanze programmate e non programmate e tra coloro esposte e non esposte a un DMT durante la gravidanza, dato che potrebbe correlarsi alla ridotta dimensione del campione in studio. Occorre comunque sottolineare che lo studio presenta una serie di limiti. In particolare, si è trattato di uno studio retrospettivo, condotto in un singolo centro e su

un numero estremamente esiguo di pazienti; l'analisi effettuata, inoltre, si basava sui dati disponibili nelle cartelle cliniche, non sempre completi (circa il 26% delle gravidanze identificate sono state escluse a causa alla mancanza di dati di follow-up neurologici).

Sulla base di tali limiti, occorrerebbe validare i risultati del presente studio in un contesto clinico più ampio tramite la conduzione di uno studio multicentrico prospettico, eventualmente istituendo un nuovo registro che raccolga dati di pazienti affetti da SM.

Riferimento bibliografico: Smith AL, Cohen JA, Ontaneda D, Rensel M. Pregnancy and multiple sclerosis: Risk of unplanned pregnancy and drug exposure in utero. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019 Dec 12;5(4):2055217319891744.

Parole chiave: sclerosi multipla, gravidanza, rischio, esposizione ai farmaci in utero, consulenza, studio retrospettivo monocentrico.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano conflitti di interesse.

Metotressato VS agenti biologici nel trattamento di pazienti pediatriche affette da psoriasi severa

A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano

La psoriasi è una patologia cutanea infiammatoria cronica che colpisce circa l'1,37% dei bambini, affetti principalmente da psoriasi a placche. La psoriasi pediatrica, spesso visibile e spiacevole, influisce negativamente sulla qualità della vita e necessita di un trattamento efficace. Sebbene la maggior parte dei pazienti pediatriche presenti una psoriasi di grado lieve, trattabile con farmaci per uso topico, circa il 20% dei bambini presenta una patologia di grado moderato-severo, che richiede fototerapia o trattamento sistemico. A livello internazionale, il metotressato rappresenta il farmaco sistemico di prima scelta e meno costoso. L'efficacia e la tollerabilità del metotressato nel trattamento di pazienti pediatriche affette da psoriasi a placche è stata confermata in due piccoli studi prospettici. Inoltre, diversi studi randomizzati controllati con placebo hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza nel trattamento della psoriasi a placche pediatrica di diverse target therapy, incluse quelle con inibitori del fattore di necrosi tumorale (etanercept e adalimumab) e con inibitori di IL - 12/23 (ustekinumab). Pertanto, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato il trattamento della psoriasi a placche di pazienti pediatriche con età compresa tra i 6 e i 17 anni di etanercept nel 2008, di adalimumab in pazienti con età superiore ai 4 anni nel 2015 ed ustekinumab nel trattamento di adolescenti con età superiore ai 12 anni nel 2015. Negli Stati Uniti, etanercept e adalimumab sono stati utilizzati in off-label per più di dieci anni fino all'approvazione da parte della Food And Drug Administration (FDA) di etanercept nei bambini tra i 4 e i 17 anni nel 2015 e di ustekinumab negli adolescenti con età superiore ai 12 anni nel 2017. Nonostante il comune utilizzo di tali farmaci in pazienti pediatriche, solo metotressato e adalimumab sono stati comparati in studi testa a testa e prospetticamente.

Gli esperti del Psoriasis Investigator Group of the Pediatric Dermatology Research Alliance e dell'European Working Group on Pediatric Psoriasis hanno condotto uno studio retrospettivo su pazienti pediatriche al fine di valutare l'efficacia nella riduzione della severità della psoriasi a placche in età pediatrica e l'utilizzo di metotressato e farmaci biologici nella reale pratica clinica.

Lo studio multicentrico e retrospettivo è stato condotto presso 20 centri pediatriche distribuiti tra Canada, Stati Uniti ed Europa. Nello studio sono stati inclusi tutti i pazienti pediatriche (almeno 3 mesi prima del compimento del 18° anno d'età) tra il primo dicembre 1990 e il 16 settembre 2014 affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in trattamento con metotressato o con un biologico, come trattamento unico o sequenziale (ma non contemporaneo) e che hanno registrato almeno un set di dati "Minimal Core". Lo studio è stato approvato dal Comitato di Revisione Istituzionale dei singoli centri, che ha provveduto al ritiro del consenso informato dei pazienti. Il set di dati "Minimal Core" include informazioni sul

paziente o sulle caratteristiche del trattamento, durata netta del trattamento, punteggio di severità della psoriasi e motivo di sospensione del farmaco. Il primo paziente è stato esaminato il primo settembre 2014 e l'ultimo il 31 luglio 2015, con blocco finale dei dati il 14 dicembre 2015, mentre l'analisi dei dati è stata condotta dal 14 dicembre 2015 al 1 settembre 2016. La severità della psoriasi è stata valutata durante il trattamento della psoriasi attraverso la valutazione dell'indice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), presente nella cartella clinica, compreso in un range tra 0 a 72 (alti punteggi indicano psoriasi severa) e/o la scala PGA (*Physician Global Assessment*), valutati all'inizio del trattamento e ad ogni visita di follow up, effettuate rispettivamente entro 2, 4 o 8 mesi dopo l'inizio del trattamento. Gli sperimentatori locali hanno registrato i valori di PGA secondo sei punteggi: 0 - evidente, 1 - minimo, 2 - lieve, 3 - moderato, 4 - severa e 5 molto severa. Inoltre, è stata definita la persistenza farmacologica come l'intervallo di tempo in cui i pazienti hanno assunto il farmaco prima della comparsa di un evento che ne ha determinato l'interruzione. In particolare, sono stati definiti e analizzati separatamente tre eventi: sospensione in generale, sospensione dovuta a mancata efficacia (per valutazione del medico o del paziente) e sospensione dovuta a eventi avversi (Adverse Event - AE).

Per ogni paziente è stato analizzato il primo episodio di trattamento con metotressato e/o biologico. I pazienti sono stati inclusi nell'analisi PASI/PGI e di persistenza farmacologica fino a quando 1) sono stati persi al follow - up, 2) hanno raggiunto la maggiore età, 3) hanno sospeso il farmaco per un evento diverso da quello di interesse (mancata aderenza al trattamento e raggiungimento della dose cumulativa massima o della durata del trattamento) o 4) era ancora in trattamento al momento del blocco finale dei dati. Gli obiettivi sono stati valutati come percentuale dei pazienti trattati con metotressato o agente biologico che hanno raggiunto 1) un valore di PGA da evidente a minima (PGA 0/1) al sesto mese dopo l'inizio del trattamento, 2) il 75% o un notevole miglioramento di PASI (PASI 75) al sesto mese, 3) PGA 0/1 e effetti sulla PGA media nel corso dei sei mesi e 4) PASI75 (e effetto sulla PASI media) nel corso dei sei mesi. Gli obiettivi secondari includevano una persistenza farmacologica di uno, tre o cinque anni per metotressato o agenti biologici e confronto tra i due gruppi di persistenza farmacologica in generale e persistenza farmacologica correlata a sospensione da inefficacia. Le variabili continue sono state espresse come valori medi (SD), mentre le variabili categoriche sono state espresse come numeri e percentuali. I dati di severità della psoriasi (PGA e PASI) sono stati presentati come medie (SDs) e come numeri (percentuali) di pazienti che hanno raggiunto PGA 0/1 e PASI75. Dove possibile, i dati sono stati confrontati con il t test, con il test di chi quadro e/o con il test esatto di Fisher. Le risposte PASI e PGA sono state analizzate attraverso modelli di programmazione lineare mista e il raggiungimento di PGA0/1 e PASI75 con modelli di equazioni di stima generalizzata. La persistenza farmacologica è stata valutata tramite il confronto delle curve di persistenza di Kaplan - Meier. I risultati sono stati aggiustati per la presenza di fattori confondenti.

Dei 446 pazienti pediatrici dell'intero registro, 284 hanno ricevuto metotressato e/o agenti biologici. Tra questi, 27 pazienti sono stati esclusi dallo studio a causa dell'uso concomitante di metotressato e agenti biologici, mentre 23 sono stati esclusi a causa dell'assenza dei punteggi di PGA e PASI. In totale, 210 bambini hanno utilizzato un singolo agente per il trattamento della psoriasi a placche (metotressato = 163; farmaci biologici = 47), mentre 24 bambini sono stati trattati sequenzialmente con metotressato e biologici o viceversa. Dei 234 bambini trattati con metotressato e/o biologici, 103 erano maschi (44%) e 131 erano femmine (56%). I farmaci biologici più frequentemente prescritti sono stati etanercept (n=52, 73,2%) e adalimumab (n = 14; 19,7%). Solo ad un paziente (1,4%) è stato somministrato infliximab e 4 (5,6%) hanno ricevuto ustekinumab. Dato l'esiguo numero di pazienti trattati con ustekinumab, i dati dell'intera corte "biologica" non sono stati stratificati in base all'agente biologico in uso. I pazienti trattati con metotressato avevano un'età media inferiore all'inizio del trattamento rispetto ai pazienti in trattamento con farmaci biologici (11,6 [3,7] vs 13,3 [2,9] anni) e presentavano un intervallo di tempo minore tra l'età di diagnosi e l'inizio della terapia sistemica (3,1 vs 4,1 anni). Non sono state evidenziate differenze di genere e indice di massa corporea medio e percentile tra i pazienti in trattamento con metotressato e biologici. Tra i bambini in trattamento con biologici, il 52,1% provenivano dal Nord America (n = 37) e il 47,9% provenivano dall'Europa (n = 34). Il rapporto tra di utilizzo di metotressato e biologici nel Nord America e in Europa era paragonabile (Nord America, 3,1:1 vs Europa, 2,1:1). In base agli episodi di utilizzo del farmaco (contando i pazienti con uso sequenziale di

metotressato e farmaco biologico come due singoli episodi), il metotressato ha rappresentato la terapia sistemica di prima linea per la psoriasi nel 95,7% dei pazienti trattati con metotressato ($n = 179$), mentre il trattamento con biologici ha rappresentato il trattamento di prima linea nel 64,8% ($n = 46$) dei pazienti trattati con biologici. Ventiquattro bambini (10,2%) hanno usato sia metotressato che biologici, 23 dei quali (95,8%) è passato da metotressato a biologici. Tutti i bambini sono stati inclusi nel confronto della psoriasi severa mentre ricevevano un trattamento. Per coloro che hanno usato una terapia a singolo agente con metotressato ($n = 163$), il dosaggio iniziale medio (SD) era 0,28 (0,14) mg/kg a settimana e la dose media massima era di 0,36 (0,15) mg/kg a settimana. Per i pazienti che sono stati trattati sequenzialmente con metotressato o viceversa ($n = 24$), il dosaggio medio iniziale era di 0,24 (0,10) mg/kg a settimana e la dose media massima era 0,29 (0,11) mg/kg a settimana. Nonostante il numero esiguo, c'è stata una rappresentazione disproporzionale di bambini obesi tra coloro che sono passati da metotressato a biologico (5 su 12 pazienti; 41,7%). Più del 90% dell'uso dei biologici si è verificato dopo l'approvazione da parte di EMA di etanercept e la pubblicazione di uno studio pediatrico cruciale a gennaio 2007 (il farmaco era commercializzato negli Stati Uniti dal 2004) e durante l'ultimo quarto del periodo di studio (da dicembre 2008 a settembre 2014).

Senza correzione per fattori confondenti, al sesto mese, PASI75 è stata raggiunta in 12 su 30 pazienti trattati con metotressato (40%) e in 20 su 28 pazienti (71,4%) trattati con farmaci biologici ($P = 0,02$). Inoltre, il raggiungimento di PGA 0/1 è stato tendenzialmente più alto con l'uso di farmaci biologici (18 dei 37 pazienti, 48,6%) rispetto al metotressato (41 su 115 pazienti, 35,6%) ma non è risultato statisticamente significativo ($P = 0,15$). Anche dopo la correzione per eventuali fattori confondenti (severità della psoriasi al basale, follow up, sesso, età all'inizio del trattamento e durata della patologia), il raggiungimento di PGA 0/1 e di PASI75 dal basale fino al sesto mese è avvenuto con maggiore frequenza con i biologici rispetto al metotressato (PGA 0/1: odds ratio [OR], 2,00; Intervallo di Confidenza IC95%, 0,98-4,00; $P = 0,06$; PASI75: OR, 4,56; IC95%, 2,02-10,27; $P < 0,001$). La riduzione media dei punteggi di PGA e PASI con i biologici paragonati al metotressato è stata inoltre maggiore durante i sei mesi di trattamento (effetto PGA, -0,31; IC95%, -0,56 a -0,06; $P = 0,02$; effetto PASI, -3,13; IC95%, -4,33 a -1,94; $P < 0,001$). Questi dati suggeriscono una maggiore riduzione della severità della psoriasi con biologici si è manifestata entro i sei mesi dopo l'inizio del trattamento. Al blocco dei dati, 66 dei 187 pazienti (35,3%) ha sospeso il trattamento con metotressato, principalmente per mancata efficacia farmacologica ($n = 36$; 19,3%), per comparsa di eventi avversi ($n = 22$; 11,8%) e non aderenza al trattamento riportata dal paziente o dalla sua famiglia ($n = 7$; 3,7%). Sedici su 71 pazienti (22,5%) hanno sospeso il trattamento con farmaci biologici prevalentemente a causa dell'inefficacia del trattamento ($n = 11$, 15,5%) o per insorgenza di reazioni avverse ($n = 4$; 5,6%). Inoltre, per la persistenza farmacologica, sono stati inclusi 265 episodi (metotressato $n = 187$; biologici $n = 71$). Il 77,5% dei pazienti ha continuato a ricevere metotressato dopo un anno, il 50,3% dopo 3 anni e il 35,9% dopo 5 anni. La persistenza mediana complessiva correlata alla sospensione per inefficacia era di 73,6 mesi (IC95%, 32,19-115,04). La persistenza farmacologica complessiva per i biologici era di 83,4% dopo un anno, 64,3% dopo 3 anni e del 57,1% dopo 5 anni. Non è stato possibile stimare un periodo mediano di persistenza farmacologica per gli agenti biologici perché più del 50% dei pazienti era ancora in trattamento alla fine dello studio. Dopo correzione per fattori confondenti, gli agenti biologici presentavano una più lunga persistenza farmacologica rispetto al metotressato (HR, 2,23; IC95%, 1,21-4,10; $P = 0,01$). La persistenza farmacologica correlata all'inefficacia corretta per fattori confondenti era paragonabile nei due gruppi (HR, 1,64; IC95%, 0,80-3,36; $P = 0,18$), mentre la sospensione dovuta all'insorgenza di eventi avversi è stata più frequentemente riportata con il metotressato rispetto ai biologici (HR, 4,67; IC95%, 1,08-20,26; $P = 0,04$). Complessivamente, 22 dei 187 pazienti in trattamento con metotressato e 4 su 71 pazienti in trattamento con biologici ha sospeso il trattamento a causa di un evento avverso specifico e non grave, potenzialmente farmacologico-correlato. Tra i bambini trattati con metotressato, gli eventi avversi più frequenti erano alterazione dei livelli degli enzimi epatici ($n = 5$), nausea ($n = 5$), astenia ($n = 4$) e infezioni ($n = 4$). Nei bambini che hanno sospeso un biologico, gli eventi avversi riportati erano fastidio addominale ($n = 1$), vomito ($n = 1$), astenia ($n = 1$) e infezioni del tratto respiratorio superiore ($n = 1$).

I risultati del presente studio supportano la maggiore efficacia dei farmaci biologici nella riduzione della severità della psoriasi e una migliore persistenza farmacologica rispetto al metotressato nella reale pratica clinica. Inoltre, i farmaci biologici sembrano essere associati ad un migliore profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici. Tuttavia, il trattamento con biologici è più costoso rispetto al metotressato, che ha ancora una posizione importante nel trattamento della psoriasi pediatrica. Pertanto, sarà fondamentale condurre ulteriori studi comparativi prospettici nella reale pratica clinica, che andranno a completare i dati provenienti dagli studi clinici randomizzati.

Riferimento bibliografico: Bronckers IMGJ, Paller AS, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson MM, Tom WL, Hogeling M, Belazarian L, Zachariae C, Mahé E, Siegfried E, Blume-Peytavi U, Szalai Z, Vleugels RA, Holland K, Murphy R, Puig L, Cordoro KM, Lambert J, Alexopoulos A, Mrowietz U, Kievit W, Seyger MMB; Psoriasis Investigator Group, the Pediatric Dermatology Research Alliance, and the European Working Group on Pediatric Psoriasis. A Comparison of Psoriasis Severity in Pediatric Patients Treated With Methotrexate vs Biologic Agents. JAMA Dermatol. 2020 Feb 5.

Conflitto di interesse: I seguenti autori hanno dichiarato di avere conflitto di interesse: Paller AS, West DP, Lara-Corrales I, Tom WL, Hogeling M, Zachariae C, Mahé E, Siegfried E, Blume-Peytavi U, Szalai Z, Vleugels RA, Holland K, Murphy R, Puig L, Cordoro KM, Lambert J, Mrowietz U e Seyger MMB.

Parole chiave: Psoriasi, Pazienti pediatrici, metotressato, farmaci biologici, etanercept, adalimumab, ustekinumab, studio retrospettivo.

Sicurezza del vaccino MenACWY-CRM durante la gravidanza

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

La malattia meningococcica invasiva (IMD) è un'infezione batterica acuta e, nella maggior parte dei casi, è causata da 5 sierogruppi di *Neisseria meningitidis* (A, B, C, Y, W-135). Negli Stati Uniti i sierogruppi B, C ed Y hanno una prevalenza maggiore, mentre il sierogruppo A viene isolato più raramente. L'incidenza complessiva della malattia meningococcica durante un periodo di dieci anni compreso tra il 2006 e il 2016 è stato approssimativamente di 0,26 casi per 100.000 abitanti, con una riduzione dell'incidenza nel 2015.

MenACWY-CRM (Menveo), vaccino tetravalente meningococcico coniugato con l'oligosaccaride difterico CRM197, è stato approvato per l'utilizzo negli Stati Uniti nel 2010 per le persone di età compresa tra gli 11 e i 55 anni e, successivamente, esteso ai bambini dai 2 anni di età per prevenire la IMD causata dai sierogruppi A, C, Y e W di *N.meningitidis*. L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) raccomanda la somministrazione del vaccino meningococcico per i sierogruppi A, C e Y per tutte le persone di età compresa tra gli 11 e i 18 anni. Sebbene il vaccino MenACWY-CRM non sia approvato per l'uso nelle donne in gravidanza, potrebbe manifestarsi un'esposizione accidentale, soprattutto all'inizio del periodo gestazionale quando non si è a conoscenza della gravidanza stessa. La sicurezza del vaccino MenACWY-CRM non è stata valutata nelle donne in gravidanza e non è noto se una sua somministrazione potrebbe causare un danno fetale. Per monitorarne la sicurezza, sono stati istituiti dei registri di gravidanza dalle aziende produttrici dei vaccini MenACWY-CRM (Menveo, GSK) e MenACWY-D (Menactra, Sanofi Pasteur, Pennsylvania, USA).

Data la limitata disponibilità di dati su questa popolazione, l'obiettivo di tale studio era descrivere gli outcome di gravidanza e di nascita tra donne in gravidanza accidentalmente esposte al vaccino MenACWY-CRM nell'ambito del regime assistenziale di una grande organizzazione sanitaria integrata, la Kaiser Permanente della California Meridionale (KPSC).

Dal Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) è stata richiesta l'attivazione di un registro di gravidanza al fine di monitorare la sicurezza del vaccino MenACWY-CRM somministrato durante il periodo gestazionale. Il registro permette alle donne in gravidanza eleggibili di auto-arruolarsi e agli operatori sanitari e/o organizzazioni sanitarie di riportare dati

anonimizzati relativi ad esposizioni ed esiti di gravidanza negli Stati Uniti. Sono riportati i dati relativi a donne appartenenti al KPSC (92 su 93 donne vaccinate in gravidanza e presenti nel registro relativo a MenACWY-CRM), poiché fornivano maggiori informazioni per la presenza di cartelle cliniche elettroniche. Le donne sono state selezionate dal database di KPSC e rappresentavano il 99% della popolazione nel registro. Solo 1 donna, arruolata spontaneamente nel registro, non essendo membro del KPSC, non è stata inclusa nello studio. L' Institutional Review Board (IRB) del KPSC ha approvato, insieme al protocollo di studio, l'utilizzo di un'autorizzazione HIPAA scritta prima dell'inizio dello stesso, rinunciando al consenso informato.

Le donne appartenenti al KPSC, potenzialmente eleggibili, sono state identificate mediante screening di esposizione al vaccino MenACWY-CRM, usando le cartelle cliniche elettroniche, tra il 30 settembre 2011 e il 30 giugno 2013. Inoltre, in base alla presenza di un codice indicativo di gravidanza da 10 mesi prima a 10 mesi dopo la vaccinazione con MenACWY-CRM, un informatico e ricercatore medico hanno esaminato e confermato sia le date di esposizione al vaccino e di gravidanza sia che tale esposizione si sia verificata entro 28 giorni prima del concepimento o durante la gravidanza. La finestra temporale di 28 giorni corrisponde al tempo previsto per osservare una risposta immunologica dopo la vaccinazione. Per individuare il periodo di esposizione, era necessario conoscere la data stimata del concepimento. Innanzitutto, la data del concepimento è stata calcolata dalla data stimata del parto (EDD) più attendibile, riportata da un operatore sanitario, meno 38 settimane. È stato, invece, utilizzato un EDD corretto se fornito dall'operatore sanitario. Se l'EDD o l'EDD corretto non erano disponibili, la data del concepimento è stata stimata utilizzando il primo giorno dell'ultimo periodo mestruale più due settimane. Si è considerato, invece, di iniziare il secondo e il terzo trimestre rispettivamente alla settimana gestazionale 14 e 28.

Gli outcome primari di gravidanza e di nascita includevano aborti spontanei (prima della 20^a settimana di gestazione), aborti indotti, nascite pretermine (prima della 37^a settimana di gestazione), neonati con basso peso alla nascita (meno di 2500 g) o con malformazioni congenite. Non esiste una definizione rigorosa del periodo in cui, durante la gestazione, si possano verificare aborti indotti. La maggior parte, tuttavia, si verifica durante il primo trimestre. Un esperto in malattie congenite, appartenente al Scientific Advisory Committee (SAC) istituito per il registro di gravidanza, ha esaminato tutti i difetti di nascita segnalati e infine li ha classificati come malformazioni congenite utilizzando le definizioni fornite dal Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program di CDC (MACDP). Le malformazioni congenite sono state definite come qualsiasi difetto strutturale o cromosomico importante o come una combinazione di due o più difetti condizionali, in linea con i criteri del MACDP. Inoltre, l'esperto in malattie congenite ha fornito un parere in merito alla possibile associazione temporale tra esposizione al vaccino MenACWY-CRM e sviluppo dei difetti osservati.

Dalle cartelle cliniche elettroniche sono state raccolte anche altre informazioni sulle caratteristiche materne quali l'età al momento del concepimento, l'etnia, il periodo di inizio delle cure ostetriche/prenatali, la presenza di assicurazione medica in gravidanza, l'indice di massa corporea e la storia ostetrica (es. numero di precedenti gravidanze, di aborti spontanei o indotti, di gravidanze ectopiche o molar, di nascite pretermine, di nati morti o con difetti alla nascita). Infine, sono state raccolte informazioni sia sulle condizioni mediche e sulle esposizioni a farmaci/vaccini/altre sostanze sia sui bambini nati vivi (es. sesso, lunghezza alla nascita, circonferenza della testa, nascite pretermine e/o con basso peso alla nascita, presenza di difetti alla nascita).

L'analisi è stata di natura descrittiva, finalizzata a rilevare potenziali segnali di sicurezza. Per le variabili continue sono state utilizzate misure di statistica descrittiva (es. media, deviazione standard), mentre per le variabili categoriche distribuzioni di frequenza (es. n, %). Sono stati descritti e stratificati i periodi di esposizione, l'età gestazionale, i giorni tra esposizione a MenACWY-CRM e inizio di gravidanza, le caratteristiche materne, la storia ostetrica e l'uso di altre sostanze. Relativamente alla storia ostetrica, la prevalenza di aborto spontaneo/indotto è stata calcolata in proporzione, utilizzando al denominatore il numero di donne esposte. È stata calcolata anche una prevalenza alternativa di aborto spontaneo escludendo dal denominatore le donne con aborti elettivi e con esiti di gravidanza sconosciuti. La prevalenza di nascite pretermine e di basso peso, invece, è stata calcolata utilizzando al denominatore il numero di nati vivi. La prevalenza degli outcome di gravidanza e di nascita in questa popolazione esposta

è stata poi confrontata con la prevalenza riportata nel National Vital Statistics System (NVSS) del CDC, mentre la prevalenza di malformazioni congenite con quella fornita dal MACDP.

Sono state identificate 92 donne vaccinate con MenACWY-CRM durante il periodo predefinito di pre-concepimento/gravidanza. Tutte le donne hanno ricevuto una dose di vaccino pari a 0,5 mL senza alcuna dose di richiamo. Di queste, 7 (7,6%) hanno avuto esiti sconosciuti di gravidanza e 54 (58,7%) hanno avuto gravidanze con esiti positivi. Vi sono stati, inoltre, 12 (13,0%) aborti spontanei e 19 (20,7%) indotti. La maggior parte di queste donne è stata selezionata per essere stata esposta al vaccino all'inizio della gravidanza (16,3% entro 28 giorni prima del concepimento e 76,1% durante il primo trimestre). Il periodo di esposizione al vaccino era noto per tutte le gravidanze con esiti positivi, mentre era sconosciuto per 2 (16,7%) aborti spontanei e per 1 (5,3%) aborto indotto. Il tempo intercorso dalla vaccinazione al parto variava da 1 a 289 giorni (41 settimane). Il range di età al momento del concepimento era 14-22 anni e l'età media era di 19 anni. Il gruppo etnico maggiormente rappresentato era quello delle donne ispaniche (68,5%), seguito da quello delle donne caucasiche (14,1%) e afro-americane (12,0%). Delle 92 donne, 29 (31,5%) hanno avuto complessivamente 37 gravidanze precedenti, 21 (22,8%) hanno avuto 1 gravidanza precedente e 8 (8,7%) hanno avuto 2 gravidanze precedenti. Tra le donne che hanno subito un aborto spontaneo (n=12), il 41,7% ha avuto almeno una gravidanza precedente (n=5), di cui il 60,0% (n=3) un precedente aborto spontaneo. Tra le donne che hanno subito un aborto indotto, invece, il 47,4% (n=9) ha avuto almeno una gravidanza precedente, di cui il 44,4% un precedente aborto indotto. Pertanto, fra le donne che portavano a termine la gravidanza con successo, solo il 25,9% (n=14) aveva avuto una gravidanza precedente. Fra queste, vi era anche una minor prevalenza di aborti spontanei (21,4% rispetto alle donne con un aborto spontaneo) e di aborti indotti (28,6% rispetto alle donne con un aborto indotto). Le donne che iniziavano le cure prenatali nel 1° trimestre rappresentavano l'81,5% di coloro con esito di gravidanza positivo, il 33,3% di coloro con aborti spontanei e il 42,1% di coloro con aborti indotti. Fra gli esiti di gravidanza noti (n=66), la prevalenza di aborti spontanei è stata del 18,2% (n=12). Le ragioni dei 19 aborti indotti, invece, non sono state fornite. Alcune donne, tuttavia, hanno riferito ragioni non mediche, quali motivazioni sociali o gravidanza non pianificata. Tra i neonati nati vivi, il 14,5% (8/55) è nato pretermine e il 9,1% (5/55) è nato con un basso peso alla nascita. Complessivamente, sono stati segnalati 3 difetti alla nascita. Si è trattato, nello specifico, di un caso di ankyloglossia, una malformazione congenita minore, in un bambino la cui madre è stata esposta al vaccino MenACWY-CRM nel corso del primo trimestre di gravidanza. Il secondo caso è stato osservato in un bambino con lievi pielectasie rilevate durante un'ecografia addominale di screening a più di 14 settimane di gestazione. La madre era stata esposta al vaccino MenACWY-CRM nel corso del secondo trimestre di gravidanza. Dopo la nascita, gli esami ad ultrasuoni, hanno mostrato la presenza di idronefrosi unilaterale, confermandola come malformazione congenita maggiore. Il terzo caso di difetto alla nascita ha provocato un aborto indotto a 15 settimane di gestazione. La donna si era esposta al vaccino 28 giorni prima del concepimento e, con i test prenatali, era stato diagnosticato onfalocele e igroma cistico, considerati chiaramente come malformazioni congenite maggiori. Tra i bambini nati vivi, la prevalenza di malformazioni congenite era dell'1,8% (1/55).

Le infezioni del tratto urinario rappresentavano la condizione medica più comune, riscontrata nel 23,9% delle donne in questa analisi, mentre gli antibiotici erano i farmaci più comunemente assunti durante la gestazione (31,5%). I vaccini maggiormente somministrati durante lo stesso periodo erano papillomavirus umano e influenza (39,1%) mentre il tabacco era la sostanza più comunemente usata (23,9%), seguita da alcol (19,6%) e droghe illecite (15,2%).

Le segnalazioni relative alla sicurezza dell'esposizione involontaria al vaccino MenACWY-CRM durante la gravidanza sono state rilevanti considerando che il vaccino è indicato anche in giovane età, comprese le donne in età fertile. Sulla base di questa analisi, che includeva i dati riportati nel registro di gravidanza relativo al vaccino in esame, la prevalenza di aborti spontanei, di nascite pretermine, di nascite a basso peso e di malformazioni congenite era paragonabile alla prevalenza negli Stati Uniti. Questo studio suggerisce che la vaccinazione in gravidanza con MenACWY-CRM è sicura in caso di somministrazione involontaria, confermando le evidenze già disponibili.

Riferimento bibliografico: Becerra-Culqui TA, Sy LS, Ackerson BK, Chen LH, Fischetti CA, Solano Z, Schmidt JE, Malvisi L, Curina C, Pellegrini M, Tseng HF. Safety of MenACWY-CRM vaccine exposure during pregnancy. *Vaccine*. 2020 Mar 10; 38(12):2683-2690.

Conflitti di interesse: Alcuni autori (HFT, TAB, LSS, BKA, LHC e ZS) hanno ricevuto un supporto da GSK, per la raccolta di dati necessari allo sviluppo del presente studio. HFT ha ricevuto un supporto nella ricerca da Novavax e Seqirus per lavori non correlati a questo studio. LSS e BKA hanno ricevuto un supporto nella ricerca da Dynavax, Novavax e Seqirus per studi non correlati a questo studio. LHC ha ricevuto un supporto nella ricerca da Merck per lavori non correlati a questo studio. ZS ha ricevuto un supporto nella ricerca da Novavax e Dynavax per lavori estranei a questo studio. Altri autori (JES, LM, CC e MP) sono dipendenti della società GSK. JES e MP detengono azioni nella società GSK.

Parole chiave: sicurezza, vaccino meningococcico, registro di gravidanza, studio osservazionale.

Benefici delle antocianine nell'infiammazione sistemica e vascolare - una review sistematica e meta-analisi

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Le antocianine sono sostanze che fanno parte della famiglia dei flavonoidi, abbondantemente presenti in frutti e fiori a cui conferiscono una pigmentazione rosso-arancio o blu-violetta. Oltre a questa proprietà puramente sensoriale, alle antocianine vengono assegnate, sulla base di evidenze precliniche, proprietà benefiche legate soprattutto alla ben nota azione anti-ossidante.

In aggiunta, i trial clinici in cui vengono considerati gli effetti benefici di alimenti ricchi di antocianine sono concentrati soprattutto sulla riduzione delle patologie cardiovascolari, tra cui pressione sanguigna, sindrome metabolica e sovrappeso/obesità; ovvero condizioni patologiche caratterizzate da un'infiammazione cronica di basso grado.

Pertanto, gli autori di questa review sistematica e meta-analisi si prefiggono l'obiettivo di valutare l'impatto della integrazione con antocianine pure o con alimenti ricchi in antocianine sui più noti marker di infiammazione sistemica e vascolare.

Sulla base dei criteri di inclusione stabiliti dagli autori, ovvero trial clinici randomizzati su popolazione maggiorenne, durata non inferiore a 3 settimane e in cui erano riportate indicazioni quantitative o quantificabili di antocianine, gli studi analizzati sono stati 32, su un totale di 1744 soggetti.

Prendendo in considerazione i singoli marker di infiammazione, è possibile notare che il parametro maggiormente analizzato - in ben 25 studi su 32 - è il livello di proteina C reattiva (CRP), che appare significativamente contenuta nel gruppo trattato con antocianine. Anche i livelli di IL6 e TNF α risultano marcatamente ridotti, mentre la supplementazione con antocianine non influenza significativamente i livelli di IL β . I livelli di adiponectina, ICAM-1, VCAM-1 risultano significativamente ridotti, mentre la P-selectina non varia tra il gruppo trattato con placebo e quello con antocianine.

Emergono tuttavia diverse eterogeneità: la prima riguarda il dosaggio di antocianine, compreso tra 1,6 e 1323 mg/giorno, la durata (3-24 settimane) ed infine la condizione di salute dei soggetti inclusi nel trial clinici. A questo proposito osserviamo che in 6 RCT i soggetti erano in salute, in 7 RCT erano affetti da sindrome metabolica, in 2 RCT erano affetti da diabete Mellito di tipo II, in 4 RCT obesi/sovrappeso, in 3 RCT ipertesi, in 4 RCT dislipidemiche, infine in 2 RCT erano inclusi soggetti con storia di infarto del miocardio. A dispetto di questa eterogeneità, nell'insieme gli studi clinici presi in considerazione appaiono di buona qualità. Comunque gli autori del lavoro, sulla base dei possibili fattori confondenti, eseguono una meta-analisi che evidenzia comunque una riduzione significativa nei livelli di CRP, IL6, TNF α e VCAM-1, soprattutto con una supplementazione di antocianine superiore a 300 mg/giorno.

La CRP è conosciuta come una proteina rilasciata dagli epatociti sotto lo stimolo di IL6 e strettamente associata al rischio cardiovascolare. IL6, insieme a TNF α , orchestra la risposta infiammatoria sistemica; mentre ICAM-1 e VCAM-1 sono molecole di adesione che, a livello vascolare, mediano l'interazione cellula-cellula e cellula-matrice e sono correlate con uno stato

di infiammazione vascolare. Pertanto i risultati di questa meta-analisi supportano l'idea che una supplementazione con antocianine possa migliorare vari parametri di rischio associato al tipico stato infiammatorio cronico di basso grado, che si osserva nei disordini cardiovascolari. Tuttavia gli autori suggeriscono ulteriori studi clinici allo scopo di comprendere l'impatto della durata del trattamento e della dose sul contenimento di questi marker correlati all'infiammazione.

Parole chiave: antocianine, infiammazione sistemica, infiammazione vascolare, rischio cardiovascolare.

Autori: Fallah AA, Sarmast E, Fatehi P, Jafari T. Impact of dietary anthocyanins on systemic and vascular inflammation: Systematic review and meta-analysis on randomised clinical trials. *Food Chem Toxicol.* 2020 Jan;135:110922. doi: 10.1016/j.fct.2019.110922. Epub 2019 Oct 25.

L'effetto del dulaglutide sull'ictus: analisi esplorativa dello studio REWIND

A cura della Dott.ssa Giulia Valdiserra e del Dott. Marco Tuccori

Il dulaglutide è un agonista del recettore GLP-1 che è stato sviluppato e commercializzato come ipoglicemizzante nel diabete di tipo II. Dulaglutide aumenta la secrezione di insulina pancreatica in risposta ai nutrienti e inibisce la secrezione del glucagone. Inoltre agisce a livello centrale e sull'intestino per ridurre lo svuotamento gastrico, indurre sazietà e ridurre (modestamente) il peso corporeo e la pressione sanguigna. Studi precedenti hanno dimostrato come 4 agonisti del recettore GLP-1 (liraglutide, semaglutide, albiglutide e dulaglutide) hanno ridotto in modo significativo e sicuro la prima occorrenza di qualsiasi componente dell'esito composito primario che comprendeva l'infarto del miocardio non fatale, l'ictus non fatale e morte per cause cardiovascolari, in adulti e anziani diabetici di tipo II. In particolare tra questi componenti dell'outcome composito, una meta-analisi di 7 trial, ha suggerito che gli agonisti del GLP-1 potrebbero avere un particolare beneficio sull'ictus.

Lo studio REWIND ha mostrato che il dulaglutide riduce significativamente l'insorgenza di eventi cardiovascolari in pazienti diabetici di tipo II con un'età media, che sono stati seguiti con una media di 5.4 anni. Durante questo periodo l'hazard ratio (HR) per l'insorgenza dell'ictus non fatale era dello 0,76.

La consistenza della stima sopracitata con le osservazioni degli altri agonisti del recettore GLP-1 sull'ictus e con il gran numero di esiti di ictus nello studio REWIND supportano un'analisi esplorativa sull'effetto del dulaglutide su questo outcome.

REWIND era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, placebo controllato in cui sono stati coinvolti 372 siti in 24 paesi. Sono stati arruolati pazienti (uomini e donne) con un'età ≥ 50 anni con una diagnosi o recente scoperta di diabete II, con livelli di HbA1c del 9,5% o minori trattati con dosi stabili e con un massimo di 2 ipoglicemizzanti, con o senza insulina basale che avevano un BMI (body mass index) almeno di 23kg/m². Inoltre in base all'età del paziente questi dovevano avere altre comorbidità, sia cardiovascolari che non. Lo studio è stato monitorato da membri di un comitato indipendente che ha esaminato i dati acquisiti e non censurati ogni 6 mesi. Lo studio era composto da due fasi: la fase run-in di 3 settimane, in cui tutti i pazienti ricevevano il placebo allo scopo di imparare come somministrare, nella seconda fase (fase di trattamento), il farmaco. A tutti i pazienti è stato consigliato di non interrompere la loro terapia anti-iperglicemica ad eccezione di chi era in trattamento con agonisti GLP-1 o inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) allo screening; questi pazienti hanno interrotto la terapia all'inizio del run-in. I pazienti che sono stati aderenti al 100% al placebo sono stati randomizzati (1:1) alla somministrazione settimanale di 1.5mg di dulaglutide o placebo; per la somministrazione sono state utilizzate siringhe pre-riempite. La randomizzazione è stata fatta mediante codici casuali generati da un computer, che ha stratificato i pazienti per sito.

Ai pazienti, nella fase di trattamento, è stato indicato di somministrare il farmaco negli stessi giorni, all'incirca alla stessa ora, ogni settimana. Sono stati visti dopo 2 settimane, 3 mesi, 6

mesi e poi ogni 3 mesi per la consegna del medicinale e poi ogni 6 mesi per valutazione dettagliate (eventi cardiovascolari, ECG, test di laboratorio, etc.) fino a quando non si sono raggiunti 1200 risultati primari confermati. Coloro che hanno interrotto il trattamento sono stati incoraggiati a riprenderlo, a meno di chiare controindicazioni.

I 7 endpoint secondari costituivano un esito clinico composito microvascolare che comprendeva: retinopatia diabetica, malattie renali, accesso in ospedale per angina instabile, uno dei componenti dell'esito primario, morte, arresto cardiaco che ha richiesto un'ospedalizzazione o una visita urgente con prescrizione di terapia. Tutti gli esiti sono stati classificati secondo specifici criteri, in particolare l'ictus è stato classificato come ischemico, emorragico e indeterminato. La disabilità da ictus è stata valutata a 30 giorni utilizzando la Modified Rankin Scale. E' stato definito ictus disabilitante ogni ictus con un punteggio della scala Rankin uguale o maggiore a 3.

Sono stati screenati tra agosto 2011 e agosto 2013 12133 pazienti; 10917 sono stati arruolati nella run-in e 9901 di questi sono stati randomizzati, assegnando 4949 pazienti al trattamento con dulaglutide e 4952 al placebo. Il follow up è terminato nell'agosto 2018. Alla visita finale un numero simile di partecipanti in terapia con dulaglutide e placebo erano in terapia concomitante con farmaci che conosciamo ridurre l'incidenza di ictus (ACE inibitori, ARBs, statine e tiazolidindioni). 363 partecipanti in terapia con dulaglutide e 4952 con il placebo hanno avuto almeno un nuovo ictus durante il follow-up. Dulaglutide ha dimostrato di ridurre in modo simile ictus non fatale e fatale. L'effetto benefico di dulaglutide è stato individuato sull'ictus ischemico ma non su quello emorragico, indeterminato o nei TIA (attacco ischemico transitorio). Dulaglutide ha inoltre ridotto l'incidenza di ictus disabilitanti. Dulaglutide ha mostrato di avere effetti benefici anche su pazienti con patologie cardiovascolari e non, concomitanti.

I risultati di questa analisi esplorativa sui dati dello studio REWIND suggeriscono che il dulaglutide riduce l'incidenza di ictus nei diabetici di tipo II con un'età media o anziani, riducendo significativamente molti di fattori di rischio per l'ictus (come per esempio HbA1c, pressione sistolica e peso). In particolare dulaglutide riduce ictus disabilitanti e medi quando sono somministrate contemporaneamente terapie preventive per l'ictus. Allo stesso tempo dulaglutide non è in grado di mitigare la severità dell'ictus. Inoltre dulaglutide:

- ha un effetto diretto sui grandi e piccoli vasi sanguigni (riduzione stress ossidativo, aumento ossido nitrico, riduzione della proliferazione della muscolatura liscia vascolare..);
- mediante meccanismi addizionali di riduzione della risposta infiammatoria e della permeabilità della barriera ematoencefalica e con l'aumento della rigenerazione neuronale diminuisce l'insorgenza e le sequele da ictus.

In conclusione dulaglutide, come gli altri agonisti del GLP-1, potrebbero essere considerati in futuro come terapie di prevenzione dell'ictus nei diabetici. Ovviamente c'è la necessità di ulteriori studi per approfondire gli effetti di questo farmaco.

Conflitto di interesse: HCG è il McMaster-Sanofi Population Health Institute Chair in Diabetes Research and Care. HCG ha segnalato borse di ricerca da Eli Lilly, AstraZeneca, Merck, Novo Nordisk, and Sanofi; onorario per lo speaking da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, and Sanofi; e spese di consulenza da Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk, Janssen, Sanofi, Kowa, and Cirius. HMC ha ricevuto borse di studio, tasse personali, e supporto non finanziato da Eli Lilly and Sanofi; borse di studio da Pfizer, Boehringer Ingelheim, e AstraZeneca; supporto non finanziato da Novartis e Sanofi Aventis; tasse personali e supporto non finanziato da Regeneron; ha ricevuto borse di studio e detiene azioni alla Roche; è un azionista in Bayer. RD ha ricevuto borse di ricerca da Population Health Research Institute, Duke Clinical Research Institute, Montreal Health Innovations Coordinating Center, CPC Clinical Research, DalCor, Amgen, Lepetit, e Cirius; onorario per lo speaking from Sanofi; e spese di consulenza da Sanofi and Cirius. ML and FTB sono impiegati in Eli Lilly, durante lo sviluppo dello studio, e in attesa di brevetto in relazione a dulaglutide e protezione renale. MCR ha ricevuto delle borse di ricerca da Eli Lilly, AstraZeneca, and Novo Nordisk; honoraria for consulting from Adocia, DalCor, GlaxoSmithKline, e Theracos; onorario per lo speaking Sanofi. LR ha ricevuto borse di studio dalla Swedish Heart Lung Foundation and Stockholm County Council tasse di consulenza e speaking da Bayer, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Eli Lilly, and Merck. CMA è impiegato in Eli Lilly. AA segnala spese di consulenza da Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Bayer, e Novartis. JB segnala spese di consulenza Medtronic. IC ha ricevuto un

onorario per lezioni e segnala spese di consulenza da Medtronic, Bayer, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Novartis, and Merck Sharp & Dohme. WCC segnala borse di studio da Eli Lilly durante lo studio. NH ha ricevuto onorario per la consulenza e lo speaking da Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, e Merck. MH ha ricevuto un onorario per lo speaking da Sanofi, Novo Nordisk, Amgen, Merck Sharp & Dohme, e AstraZeneca. FL segnala borse di studio dalla Population Health Research Institute. LAL segnala borse di studio Eli Lilly, durante lo studio; borse di studio da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Janssen, Novo Nordisk, and Sanofi; onorario per lo speaking da Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi, e Servier; spese di consulenza da Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi, and Servier. PL-J segnala onorario per lo speaking da Sanofi, Amgen, Merck, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, and Abbott. JES segnala borse di studio da Eli Lilly, durante lo studio, e onorario per la consulenza e speaking da AstraZeneca, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Mylan, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dohme, and Abbott. WHHS segnala tasse per un consulto e speaking da AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mitsubishi Tanabe, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, and Takeda. TTK segnala spese di consulenza dalla Bayer. Tutti gli altri autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Riferimento bibliografico: Hertz C Gerstein, Robert Hart, Helen M Colhoun, Rafael Diaz, Mark Lakshmanan, Fady T Botros, Jeffrey Probstfield, Matthew C Riddle, Lars Rydén, Charles Messan Atisso, Leanne Dyal, Stephanie Hall, Alvaro Avezum, Jan Basile, Ignacio Conget, William C Cushman, Nicolae Hancu, Markolf Hanefeld, Petr Jansky, Matyas Keltai, Fernando Lanas, Lawrence A Leiter, Patricio Lopez-Jaramillo, Ernesto Germán Cardona Muñoz, Nana Pogossova, Peter J Raubenheimer, Jonathan E Shaw, Wayne H-H Sheu, Theodora Temelkova-Kurktschiev. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30423-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30423-1).

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)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Giulia Valdiserra (Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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