



## Newsletter numero 282 del 01.09.2020

**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

- Efficacia, sicurezza e immunogenicità dei biosimilari di infliximab nel trattamento di pazienti pediatriche affetti da malattie infiammatorie dell'intestino
- Antibioticoterapia a base di ceftazidima-avibactam in monoterapia o in associazione per il trattamento di gravi infezioni da patogeni resistenti ai carbapenemi: una revisione sistematica e network metanalisi
- A Profilo di efficacia reale e sicurezza dell'apremilast in pazienti anziani affetti da psoriasi: risultati di uno studio condotto nella reale pratica clinica
- Confronto tra anticoagulanti ad azione diretta e warfarin in pazienti con trombosi ventricolare sinistra dopo infarto miocardico
- Mortalità a lungo termine e utilizzo dell'ormone della crescita in età pediatrica: studio di coorte SAGhE
- Aumento del peso e dell'indice di massa corporea nei bambini e adolescenti che assumono farmaci antipsicotici in ambito non interventistico: risultati di una meta-analisi e meta-regressione
- Associazione tra assunzione di flavonoidi e mortalità: meta-analisi degli studi di coorte

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

- Stabilità di esito a lungo termine nella ricostruzione mammaria con impianto protesico: valutazione a 12 anni degli esiti riportati dal chirurgo e dal paziente in 3489 impianti irradiati e non irradiati

**Efficacia, sicurezza e immunogenicità dei biosimilari di infliximab nel trattamento di pazienti pediatriche affetti da malattie infiammatorie dell'intestino***A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

Le malattie infiammatorie intestinali (inflammatory bowel diseases - IBDs), inclusi morbo di Crohn (CD), colite ulcerativa (UC) e IBD non classificate (IBD-U), sono caratterizzate da una infiammazione cronica idiopatica intestinale che solitamente inizia durante l'adolescenza e l'inizio dell'età adulta. I bambini con IBDs, in media, hanno una malattia con fenotipo più severo rispetto ai pazienti con insorgenza in età adulta e la loro prevalenza è in crescita. L'introduzione di farmaci biologici negli ultimi 20 anni ha drasticamente cambiato l'approccio terapeutico e l'esito dei pazienti con IBDs. Il primo biologico introdotto per il trattamento di pazienti con IBDs era diretto contro il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), una citochina infiammatoria prodotta dalle cellule del sistema immunitario. Gli anti-TNF- $\alpha$  attualmente disponibili per il trattamento di pazienti pediatriche sono infliximab (IFX) e adalimumab (ADA). Il loro buon profilo di efficacia e sicurezza ha progressivamente condotto al loro uso come terapia di prima linea e/o al trattamento a lungo termine, soprattutto in pazienti con decorso severo e/o scarsa prognosi. La scadenza del brevetto di infliximab nel 2013 ha aperto alla possibilità di commercializzare i suoi biosimilari. CT-P13 è il primo biosimilare di IFX approvato nel 2013 dall'Agenzia Europea dei Medicinali (European Medicine Agency - EMA) e nel 2016 dalla Food and Drug Administration (FDA). La similarità tra originator e biosimilare deve essere dimostrata in termini di attività biologica, immunogenicità, efficacia e sicurezza. I dati a supporto della conferma della biosimilarità possono essere analitici, basati su test *in vivo*, o studi dei parametri farmacocinetici/farmacodinamici (PK/PD) nell'uomo. CT-P13 è stato approvato a tutte le indicazioni dell'originator, estrapolando i dati da studi estensivi *in vitro* e da due studi clinici randomizzati controllati in pazienti adulti con malattie reumatologiche. Il biosimilare è stato considerato una valida alternativa all'originator, sia in pazienti naïve che in pazienti con switch a biosimilare, sia adulti che pediatriche.

Al fine di valutare la comparabilità in termini di efficacia, immunogenicità e sicurezza del IFX biosimilare rispetto all'originator su pazienti pediatriche affetti da IBD, è stata effettuata una revisione di tutti i dati presenti in letteratura a partire dalla data di approvazione del farmaco biosimilare.

A tal fine, sono stati selezionati tutti gli articoli pubblicati in letteratura dal 2013 al primo marzo 2020, identificati attraverso Pubmed/Medline, relativi a efficacia, sicurezza e immunogenicità dei biosimilari in pazienti in età pediatrica, affetti da morbo di Crohn, colite ulcerativa o altre malattie intestinali infiammatorie non specificate. Sono stati selezionati e analizzati 35 articoli, con i seguenti requisiti: lingua inglese, design sperimentale e pubblicati in riviste peer-reviewed. Di questi, solo 8 sono stati utilizzati per la review, mentre gli altri sono stati esclusi per ridondanza o scarsa rilevanza delle informazioni contenute.

Attualmente, il biosimilare di IFX è considerato una valida alternativa all'originator, sia nella terapia di induzione che di mantenimento in pazienti pediatriche con IBD. Ad oggi, l'efficacia del biosimilare dopo induzione è stata valutata in 4 studi pediatriche, comprendenti un totale di 186 pazienti pediatriche (144 con CD, 28 con UC e 14 con IBD-U). In tutti gli studi, il biosimilare utilizzato è rappresentato da CT-P13. Gli outcome primari della terapia erano rappresentati dalla risposta clinica e/o la remissione della malattia in accordo con gli indici pediatriche per l'attività della malattia di Crohn (Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI) o per l'attività della colite ulcerativa (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index - PUCAI). Il primo studio è stato condotto su 36 pazienti pediatriche con CD in tre centri polacchi e ha confrontato i risultati ottenuti con i dati dello studio che ha portato all'approvazione di IFX da parte di FDA in pazienti pediatriche con CD. I pazienti hanno iniziato il biosimilare di IFX a causa della presenza di CD luminale severa e/o coinvolgimento perianale refrattario al trattamento convenzionale e hanno ricevuto una terapia di induzione alla dose di 5mg/kg alle settimane 0, 2 e 6. Quattordici settimane dopo la prima dose di biosimilare, risposta clinica (riduzione di PCDAI di almeno 12.5 punti) e remissione (punteggio PCDAI < 10) sono state raggiunte nel 86% e nel 67% dei pazienti rispettivamente. Riduzioni significative dei marker dell'infiammazione, inclusa la proteina C-reattiva (CRP), il tasso di sedimentazione eritrocitaria

(ESR) e le piastrine, sono state osservate durante l'induzione in tutti i bambini con raggiungimento della risposta clinica. Nessuna sostanziale differenza è stata evidenziata rispetto al farmaco originator. Simili tassi di remissione sono stati riportati da Richmond e colleghi e da Chalchiani e colleghi, dopo 12 settimane dall'induzione con biosimilari rispettivamente in 40 e 82 pazienti pediatriche con IBD. Infine, in uno studio prospettico, che ha arruolato 278 pazienti pediatriche con IBD provenienti da 27 centri anglosassoni, sono state iniziate, da marzo 2015 a febbraio 2016, 24 terapie di induzione con IFX originator (N=175), IFX biosimilare (n=82) o adalimumab (n = 21). Non sono state osservate differenze nella risposta clinica (riduzione di PDAI > 15 e punteggio PUCAI > 20) e nella remissione (punteggio PDAI o PUCAI <10) tra i gruppi IFX originator e biosimilari, 12 settimane dopo l'iniziazione (P = 1 e P =0.32 rispettivamente). Un recente studio retrospettivo condotto in Finlandia, ha riportato gli outcome del primo anno di terapia con IFX originator (n=23) e biosimilare (n=28), in pazienti pediatriche con IBD. Le risposte cliniche sono state osservate nel 90% dei pazienti durante l'induzione con nessuna differenza significativa tra i due gruppi. Inoltre, non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi per tutti gli esiti valutati, quali intensificazione del trattamento durante i follow-up (83% nel gruppo con IFX originator vs 82% con biosimilare, P >0.05); sospensione della terapia durante induzione (8.7% vs 3.6%; P >0.05) o follow-up (a causa della perdita della risposta o ad insorgenza di un evento avverso; 39% vs 36%, P > .05); sospensione del trattamento a causa di produzione di anticorpi antifarmaco (17% vs 3.4%, P >0.05); percentuale dei pazienti con terapia di mantenimento con IFX ad un anno (65% vs 61%, P > .05); percentuale dei pazienti in trattamento con glucocorticoidi ad un anno (13% vs 5.8%, P >0.05) e durata della terapia con IFX (13 mesi entrambe).

L'efficacia dei biosimilari è stata valutata anche in seguito a switch da IFX originator a IFX biosimilare. L'efficacia dei biosimilari in seguito a switch farmacologico è stata valutata in quattro studi prospettici, per un totale di 152 bambini (116 con CD, 33 con UC e 3 con IBD-U). Lo switch è stato effettuato durante periodi diversi della fase di mantenimento in molti casi e ha condotto remissione clinica e/o biologica comparabile dall'inizio e a 6-12 mesi dopo lo switch. Il primo studio è stato pubblicato nel 2016 e ha arruolato 39 pazienti (32 con CD e 7 con UC) con età inferiore a 16 anni, i quali hanno effettuato uno switch farmacologico dall'originator a CT-P13 dopo (tutti i pazienti con CD e 5 con UC) o durante (2 pazienti con UC) l'induzione. Nessuna ricomparsa della malattia si è manifestata dopo lo switch ed è stato documentato un miglioramento in molti pazienti che presentavano una forma da lieve a moderata della malattia alla somministrazione di IFX biosimilare, con tasso di remissione clinica del 88% in pazienti con CD e del 57% nei pazienti con UC alla fine del follow-up. Il cambiamento correlato allo switch nel PDAI è risultato statisticamente significativo (P<0.05), mentre sono stati riportati solo gli eventi avversi lievi. Risultati più dettagliati sono stati forniti da Gervais e colleghi e da van Hove e colleghi dopo lo switch a CTP-13 in 33 e 42 pazienti con IBD, rispettivamente. Nello studio di Gervais e colleghi non vi erano differenze cliniche significative nei cambiamenti dell'attività della malattia, dei biomarker o di IFX (P>0.1) entro i 12 mesi dopo lo switch. Similmente, nello studio di van Hove e colleghi, la proporzione di pazienti con remissione clinica e/o biologica non è cambiata significativamente dopo lo switch (P >0.05). Nessun cambiamento significativo è stato osservato in CRP, ESR, albumina, peso e indice di massa corporea dopo lo switch. Il livello mediano di IFX alla baseline era di 5.7 mcg/mL (3.8-9.3) vs 6.5 mcg/mL (3.9-8.6) 6 mesi dopo lo switch (P = 0.900). Nessuno dei due studi ha condotto un'analisi dei sottogruppi per tipo di IBD. Uno studio osservazionale prospettico a singolo centro condotto in Corea del Sud ha confrontato i pazienti con IBD dopo lo switch a CT-P13 con i pazienti che non hanno effettuato lo switch. Un totale di 74 pazienti pediatriche sono stati suddivisi in due gruppi in base al farmaco somministrato (IFX originator n=36, IFX biosimilare n=38). Il trattamento di mantenimento della durata di un anno è stato continuato nel 86.1% dei pazienti con IFX originator e nel 92.1% dei pazienti con biosimilare. Otto dei pazienti non hanno finito l'anno di follow-up, tre hanno raggiunto la remissione totale e non hanno voluto continuare ulteriormente la terapia, tre hanno perso la risposta farmacologica e sono passati a adalimumab e due sono stati persi al follow-up. Dopo 1 anno, le percentuali di remissione prolungata sono state osservate nei due gruppi (77.8% vs. 78.9% nel gruppo originator e biosimilare, rispettivamente; P = 1.000). Non sono state evidenziate significative differenze nei livelli di IFX tra i due gruppi (6.5 ± 3.1 mcg/mL vs 6.4 ± 3.2 mcg/mL nel gruppo di mantenimento e di switch rispettivamente; P = .884). Relativamente al

profilo di sicurezza, gli eventi avversi (Adverse Events - AE) che si manifestano comunemente durante il trattamento con IFX sono reazioni all'infusione acute (Acute Infusion Reaction - AIRs), che spesso richiedono interruzione del trattamento e, a volte, switch da IFX ad adalimumab. Le AEs gravi sono rare. Ad oggi, solo le AEs di gravità da lieve a moderata sono state riportate negli studi osservazionali. Complessivamente, le AIRs sono state riportate solo in quattro casi, due dei quali hanno provocato la sospensione del trattamento. Inoltre, gli eventi più frequentemente riportati in età pediatrica durante il trattamento con IFX sono stati lievi infezioni, in particolare delle alte vie respiratorie (51 episodi riportati in 4 studi). Sono stati segnalati tre casi di riattivazione di herpes zoster, uno dei quali si è sviluppato dopo la prima dose del biosimilare e ha condotto alla sospensione del trattamento. È ancora poco chiaro se la somministrazione dell' anti-TNF- $\alpha$  sia correlata all'insorgenza di neoplasie. Dati disponibili in letteratura non hanno identificato un aumento del rischio di neoplasie, in particolare linfomi, con anti-TNF- $\alpha$  in monoterapia. Tuttavia, un paziente pediatrico con IBD ha sviluppato teratoma ovarico durante la terapia con biosimilare, che è stato rimosso chirurgicamente durante il trattamento, tra due dosi consecutive, e non ha richiesto variazioni della posologia.

Tre pazienti pediatriche con IBD di grado da lieve a moderato sono stati sottoposti ad intervento chirurgico in seguito a complicazioni correlate al morbo di Crohn (stenosi, ascesso) durante il trattamento con di IFX biosimilare. Tutti gli interventi sono stati condotti durante il corso della terapia con biosimilare.

Uno dei principali dubbi sull'uso dei biosimilari nella popolazione pediatrica affetta da IBD è che lo switch a IFX biosimilare possa condurre ad un aumento del rischio di immunogenicità. L'immunogenità, così come lo sviluppo di anticorpi anti-IFX (ATIs), è associata alla minore risposta e all'insorgenza di reazioni all'infusione e da ipersensibilità ritardata. Il grado di ipersensibilità non è lo stesso per tutti i biologici e le piccole differenze nella formulazione, la purezza o il confezionamento del farmaco biologico possono influire sul profilo di immunogenicità. Ad oggi, l'effetto dello switch sull'immunogenicità è stato menzionato in 4 studi, in nessuno dei quali si evidenzia un significativo aumento di immunogenicità dopo lo switch. Nello studio di Kang e colleghi, solo 1 paziente su 38 ha sviluppato ATIs > 10 AU/mL nel gruppo che ha effettuato lo switch vs 2 su 36 nel gruppo che non lo ha effettuato. Nello studio di Gervais e colleghi, non sono stati evidenziati significativi cambiamenti nello stato degli ATIs dopo 6 - 12 mesi. Nessuna reazione acuta all'infusione è stata registrata sulle 264 infusioni totali somministrate. Richmond e colleghi, hanno riportato che 2 pazienti su 20 hanno sviluppato ATIs dopo l'induzione, uno dei quali ha sperimentato una reazione del farmaco dopo un periodo di sei anni di interruzione del trattamento. Il trattamento è stato sospeso e successivamente sostituito con adalimumab. In un recente studio prospettico di van Hove e colleghi, solo un paziente ha sviluppato ATIs misurabili 6 mesi dopo lo switch, che si è manifestata rapidamente dopo la sospensione dell'azatioprina. Nel periodo dei sei mesi prima dello switch a biosimilare, un paziente ha interrotto il farmaco originator a causa di una reazione ritardata all'infusione malgrado l'assenza di ATIs misurabili.

Attualmente, i dati provenienti dalla letteratura suggeriscono che CT-P13 non differisce considerevolmente dall'originator. I pazienti pediatriche con IBD possono essere trattati con successo con il biosimilare, senza significativa compromissione di efficacia, sicurezza e immunogenità, sia in pazienti naive, sia in pazienti che effettuano switch a biosimilare. Nonostante l'IFX biosimilare rappresenti una valida alternativa all'originator, studi clinici pediatrici e programmi di sorveglianza post-marketing per la valutazione di efficacia, sicurezza ed immunogenicità, sono fortemente raccomandati.

**Riferimento bibliografico:** Dipasquale V, Romano C. Biosimilar infliximab in paediatric inflammatory bowel disease: Efficacy, immunogenicity and safety [published online ahead of print, 2020 Aug 2]. *J Clin Pharm Ther.* 2020;10.1111/jcpt.13239.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

**Parole chiave:** Malattie infiammatorie intestinali, Pazienti pediatriche, Infliximab, farmaci biologici, biosimilari, efficacia, sicurezza, immunogenicità.

**Antibioticoterapia a base di ceftazidima-avibactam in monoterapia o in associazione per il trattamento di gravi infezioni da patogeni resistenti ai carbapenemi: una revisione sistematica e network metanalisi***A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

Negli ultimi anni è stato osservato un trend in crescita della prevalenza di infezioni difficili da trattare causate da bacilli Gram-negativi (GBN), tra cui le infezioni da Enterobacteriaceae carbapenemi-resistenti (CRE), associate ad un elevato tasso di mortalità che talora supera il 50%. La combinazione della cefalosporina di III generazione e del nuovo inibitore delle beta-lattamasi, ceftazidima-avibactam (CZA), rappresenta il trattamento di prima linea approvato sia in America che in Europa, con piccole sfumature sulle indicazioni terapeutiche. Nel 2015, CZA è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* per il trattamento delle infezioni intra-addominali complicate (cIAI) in combinazione con metronidazolo e in caso di infezioni complicate a carico del tratto urinario (cUTI) in soggetti adulti in assenza di valide alternative terapeutiche. Un anno dopo, l'*European Medicines Agency* ha approvato CZA per il trattamento di cUTIs e cIAIs in pazienti adulti in associazione con metronidazolo o altro chemioterapico attivo contro batteri Gram-positivi e in caso di polmonite nosocomiale. Nonostante diversi studi hanno valutato CZA nel trattamento di infezioni gravi soprattutto a carico del sangue in monoterapia o in combinazione con altri antibiotici, il suo uso non è stato ancora autorizzato per il trattamento delle batteriemie.

È stata condotta una revisione sistematica ed una network metanalisi al fine di confrontare la reale efficacia di CZA in monoterapia rispetto alla combinazione in termini di mortalità in pazienti con infezioni carbapenemi-resistenti.

Il protocollo è stato registrato in prospero in Aprile 2019 dopo una ricerca effettuata nei principali registri elettronici al fine di escludere eventuali sovrapposizioni. Sono stati inclusi nello studio sia studi clinici randomizzati (RCT) che osservazionali (sia prospettici che retrospettivi) pubblicati in lingua inglese su riviste scientifiche. I duplicati sono stati esclusi mediante l'utilizzo di un software ad hoc ed è stata poi creata una lista di tutti gli studi che sono stati inclusi. Due autori hanno provveduto in maniera indipendente allo screening degli articoli valutandone prima il titolo e l'abstract e poi il testo completo per la definizione della eventuale inclusione. Un terzo autore ha provveduto a risolvere eventuali disaccordi relativi ai criteri di eleggibilità o all'estrazione dei dati.

L'obiettivo primario dello studio è stata la mortalità da tutte le cause a lungo termine (ovvero l'analisi si è focalizzata, lì dove possibile, in corrispondenza degli intervalli di osservazione più lunghi) in una popolazione microbiologicamente valutabile. La popolazione microbiologicamente valutabile è stata definita come tutti i pazienti con diagnosi di infezione da almeno un agente patogeno confermata da dati di laboratorio. Gli esiti secondari sono stati il miglioramento non-microbiologico e il miglioramento non-clinico.

Per la valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi nell'analisi, sono stati utilizzati il Rob 2, strumento di analisi della Cochrane Collaboration, per il rischio di distorsione nei RCT, e la scala Newcastle-Ottawa Assessment Scale (NOS) per gli studi osservazionali. Gli autori hanno utilizzato una network metanalisi per inglobare in un'unica analisi tutte le evidenze raccolte con un approccio statistico utilizzando il programma netmeta in R\*.

I test statistici Q e I<sup>2</sup> sono stati utilizzati per stimare l'eterogeneità degli studi inclusi nell'analisi; in particolare, l'eterogeneità è stata fissata a valori di I<sup>2</sup> > 50%. In caso di marcata eterogeneità gli autori dello studio hanno previsto un'analisi ad effetti casuali; in caso contrario, si è proceduto con un'analisi ad effetti fissi\*. Il test Q è stato utilizzato per valutare sia l'eterogeneità che l'inconsistenza intra- e tra studi.

L'esito primario, la mortalità, è stato valutato come odds ratio combinato (OR) con il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). La gerarchia tra i diversi trattamenti è stata valutata mediante i punteggi di P (P-scores), dove valori più elevati suggeriscono un migliore effetto di un trattamento. Inoltre, l'esito combinato è stato ulteriormente analizzato usando il metodo della partizione dei nodi (splitting node method) che consente di controllare l'inconsistenza per specifici confronti ed è stato graficato con il forest plot.



Su 2039 articoli selezionati inizialmente per lo screening, 13 studi sono stati inclusi nell'analisi qualitativa e 6 nella metanalisi. Nei primi 13, erano compresi 7 RCT e 6 studi di coorte retrospettivi. Gli RCT presentavano un basso rischio di bias e avevano valutato sia l'esito microbiologico, in 1162 pazienti trattati con CZA e 1204 con un altro antibiotico (per un totale 2366 pazienti), che quello clinico, in 1277 trattati con CZA e 1338 con altro antibiotico (2615 pazienti). Solo due studi hanno valutato anche la mortalità su un totale di 61 pazienti trattati con CZA e 266 non trattati. Complessivamente, sono stati inclusi pazienti con infezioni intra-addominali complicate (in quattro studi), con infezione complicata del tratto urinario (in tre studi) e con polmonite nosocomiale (uno studio). Negli RCT le infezioni non erano causate esclusivamente da enterobatteri resistenti ai carbapenemi, al contrario, invece, dei sei studi di coorte, tutti di moderata-alta qualità, che hanno arruolato solo pazienti con infezioni da enterobatteri carbapenemi-resistenti o *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi.

Gli autori hanno incluso nella metanalisi solo gli studi che hanno valutato pazienti con infezioni da agenti resistenti ai carbapenemi. In questi studi, l'83% dei pazienti presentava un focolaio infettivo di origine batterica, mentre nel resto dei pazienti alla batteriemia erano associati focolai infettivi di altra natura.

Vista l'omogeneità tra gli studi (I2 pari allo 0%, IC 95%: 0%-17,9%), è stato applicato il modello fixed-effect. La metanalisi è stata condotta su un totale di 503 pazienti inclusi nei 6 studi di coorte con un follow-up massimo di 30 giorni. Non sono emerse differenze significative tra l'antibiotico ceftazidima-avibactam in terapia combinata e in monoterapia (OR= 0,96, IC 95%: 0,65-1,41). L'antibiotico CZA, invece, è risultato essere più efficace della migliore antibioticoterapia disponibile sia in monoterapia che in combinazione ad altri antibiotici (OR= 0,68; 0,48-0,98, e OR= 0,66; 0,48-0,89, rispettivamente). Alla luce della scarsa numerosità raggiunta aggregando gli unici studi che hanno valutato il miglioramento non clinico o il fallimento terapeutico dal punto di vista microbiologico, questi due esiti secondari non sono stati analizzati.

In conclusione, l'antibiotico ceftazidima-avibactam è risultato efficace sia in monoterapia che in terapia combinata nella riduzione della mortalità da tutte le cause nei pazienti con infezioni da enterobatteri carbapenemi-resistenti, principalmente *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi.

Alla luce dei limiti di questa metanalisi, tra cui il numero ridotto di studi inclusi e la scarsa numerosità campionaria totale, è necessario effettuare ulteriori studi clinici randomizzati su una casistica più ampia per confermare il profilo di efficacia e sicurezza di differenti combinazioni di CZA, in particolar modo nel trattamento di altre infezioni.

**Parole chiave:** Ceftazidima-avibactam, infezioni da enterobatteri carbapenemi-resistenti, network metanalisi.

#### Riferimento bibliografico

Fiore M et al. Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Antibiotics* 2020, 9, 388; doi:10.3390/antibiotics9070388.

#### Note

Network metanalisi: Per un dato confronto (A vs B), evidenze dirette vengono fornite, in genere, da studi "testa a testa". Nel caso specifico, la network metanalisi è in grado di arrivare allo stesso risultato, ovvero confrontare più trattamenti combinando evidenze dirette ed indirette combinandole in un unico effetto.

Modello ad effetti fissi (fixed effects) e modello ad effetti casuali (random effects) sono delle tecniche statistiche utilizzate per combinare gli effect size dei vari studi in una metanalisi, adottati in base alla presenza o meno di eterogeneità: quello ad effetti fissi esclude nel calcolo della stima complessiva l'eventuale eterogeneità, mentre il modello ad effetti casuali la include, quindi, la stima complessiva così ottenuta avrà intervalli di confidenza più ampi.

**Profilo di efficacia reale e sicurezza dell'apremilast in pazienti anziani affetti da psoriasi: risultati di uno studio condotto nella reale pratica clinica***A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica, che coinvolge prevalentemente la pelle e le articolazioni. L'esordio può verificarsi a qualsiasi età, sebbene siano stati identificati due picchi, uno nella fascia di età 15-25 anni ed uno nella fascia 50-60 anni. Le informazioni sulla patologia nella popolazione anziana sono piuttosto limitate; inoltre, la sua gestione in questa popolazione di pazienti può essere complicata da comorbidità, polifarmacoterapia e conseguenti possibili fenomeni di interazioni farmacologiche. Da ciò ne consegue che i pazienti anziani affetti da psoriasi di grado moderato-grave e con comorbidità multiple sono spesso sotto-trattati. L'apremilast, inibitore orale della fosfodiesterasi-4 (enzima chiave nella risposta infiammatoria), è stato recentemente autorizzato per il trattamento della psoriasi a placche. Il farmaco è stato utilizzato con buoni risultati nella popolazione pediatrica. Sebbene sia considerato relativamente sicuro e con poche controindicazioni, sono ancora limitati i dati di utilizzo di apremilast nella popolazione anziana.

Al fine di valutare il profilo di efficacia reale e tollerabilità di apremilast nella popolazione anziana affetta da psoriasi, è stato condotto uno studio di real life, multicentrico e retrospettivo.

Da febbraio a giugno 2019, i clinici partecipanti allo studio (dermatologi francesi e italiani, membri del Groupe d'Etudes Multicentriques RESOPSO) hanno raccolto dati clinici e demografici provenienti da cartelle cliniche di pazienti affetti da psoriasi e in trattamento con apremilast. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti trattati con apremilast nell'ambito di una sperimentazione clinica e coloro che ricevevano il farmaco per il trattamento dell'artrite psoriasica. I dati relativi alla gravità della patologia (valutati tramite punteggio di valutazione globale [PGA]) sono stati raccolti al basale e 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento con apremilast. Sono state, inoltre, raccolte le informazioni relative all'eventuale interruzione del trattamento ed alla comparsa di eventi avversi. Lo studio ha valutato, in qualità di obiettivo primario, l'interruzione del trattamento, la comparsa di eventi avversi e la presenza di eventuali fattori di rischio ad essi correlati. L'obiettivo secondario è stato, invece, la valutazione dell'efficacia di apremilast, in termini di numero di pazienti che ha ottenuto un punteggio PGA di 0/1 tra i 3 ed i 6 mesi dall'inizio del trattamento. I risultati sono stati valutati per l'intera popolazione di pazienti inclusa nello studio e confrontati tra i seguenti sottogruppi di pazienti stratificati per età all'inizio del trattamento: 65-74 anni, 75-84 anni e  $\geq 85$  anni. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software R, versione 3.4.3.

Sono stati inclusi nello studio 135 pazienti (il 58,5% di sesso maschile, età media:  $73,5 \pm 6,3$  anni). L'età media alla diagnosi di psoriasi è risultata pari a  $47,3 \pm 19,5$  anni e il 18,5% dei pazienti aveva artrite psoriasica. Le comorbidità più comunemente riportate sono state: ipertensione (54,8%), dislipidemia (45,9%) e neoplasie (29,6%). La forma più frequente di psoriasi è risultata la psoriasi a placche (77,8%), seguita da quella palmo-plantare (11,5%) e dalla forma guttata (3,8%). Dopo una media di 4,2 mesi, il 54,8% dei pazienti ha interrotto il trattamento per le seguenti ragioni: comparsa di eventi avversi (56,6%), fallimento primario (23,7%), recidiva (9,2%), scelta del paziente (5,3%), remissione (2,6%) e altre ragioni (2,6%). La stratificazione dei pazienti per gruppi di età ha mostrato che la principale causa di interruzione del trattamento è stata la comparsa di eventi avversi nei sottogruppi 75-84 anni e  $\geq 85$  anni (83,3% per entrambi). Al contrario, nel gruppo di età 65-74 anni gli eventi avversi sono risultati meno frequenti (45,3%;  $p=0,007$ ), mentre sono risultati più frequenti i fallimenti primari (28,3%) e le recidive (13,2%). Sessantuno pazienti (45,2%) hanno riportato eventi avversi [diarrea ( $n=32$ ), nausea ( $n=13$ ), dolore addominale ( $n=4$ ), cefalea ( $n=5$ ), astenia ( $n=5$ ) e disturbi del sonno ( $n=3$ )]. Gli eventi avversi gravi sono stati osservati in 17 pazienti [diarrea ( $n=5$ ), nausea ( $n=2$ ), perdita di peso ( $n=2$ ), depressione ( $n=2$ ), insonnia ( $n=2$ ), edema facciale ( $n=1$ ), psoriasi paradossa ( $n=2$ ) e cefalea ( $n=1$ )]. Per quel che concerne l'efficacia, 61 pazienti (45,2%) hanno ottenuto un punteggio PGA di 0/1 tra 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento. I tassi di continuazione della terapia con apremilast durante il primo anno sono risultati più alti nei gruppi di età 65-74 anni e 75-84 anni rispetto al gruppo  $\geq 85$  anni ( $p=0,01$ ). In definitiva, i risultati del presente studio hanno mostrato che l'apremilast è un

trattamento efficace nella popolazione anziana inclusa nello studio (il 45,2% dei pazienti ha ottenuto un punteggio PGA di 0/1 tra 3 e 6 mesi dopo l'inizio della terapia).

Il tasso di interruzione di apremilast nel presente studio è risultato pari al 54,8% ed i motivi che più frequentemente hanno determinato la sospensione sono stati la comparsa di eventi avversi, i fallimenti primari e le recidive. I risultati di uno studio condotto da Sbidian e coll., basato sui dati provenienti dalla banca dati dell'Assicurazione Sanitaria Nazionale Francese, hanno riportato un tasso di interruzione pari al 69% nel corso del primo anno di trattamento. I risultati di un ulteriore studio condotto nella real life hanno mostrato che 9/44 pazienti hanno interrotto il farmaco entro 24 settimane, principalmente a causa di mancata efficacia e comparsa di eventi avversi. In linea con quanto riportato dai risultati di studi clinici di fase III, gli eventi avversi più frequentemente riscontrati nel presente studio hanno coinvolto il tratto gastrointestinale (diarrea, nausea e dolore addominale). L'analisi effettuata per sottogruppi di età ha mostrato che gli eventi avversi sono risultati più frequenti nei pazienti appartenenti alle fasce di età 75-84 anni e  $\geq 85$  anni, mentre nella fascia di età 65-74 anni sono risultati più frequenti i fallimenti primari e le recidive. Tale risultato dovrebbe essere interpretato con cautela visto il ridotto numero di pazienti nei vari sottogruppi. I dati provenienti dagli studi clinici di fase III hanno mostrato che l'incidenza di eventi avversi cardiaci maggiori, infezioni e neoplasie è risultata comparabile al gruppo placebo e che non sono state osservate differenze di efficacia e sicurezza tra soggetti con età  $\geq 65$  anni e pazienti più giovani. Per quel che concerne le caratteristiche farmacocinetiche, nei pazienti anziani la concentrazione massima di apremilast è risultata leggermente superiore a quella rilevata nei soggetti più giovani e l'eliminazione del farmaco risulta significativamente inferiore in soggetti con grave insufficienza renale. In tali pazienti è, pertanto, richiesto un adeguamento posologico, con riduzione del dosaggio a 30 mg/die.

Nonostante i punti di forza del presente studio (discreto campione di pazienti e valutazioni dettagliate delle caratteristiche cliniche e demografiche dei soggetti inclusi), non è possibile escludere la presenza di errori circa le caratteristiche dei pazienti e, inoltre, il disegno trasversale non consente di trarre conclusioni circa la causalità delle associazioni osservate.

L'utilizzo di apremilast nella popolazione anziana affetta da psoriasi sembra essere sicuro ed efficace. Gli eventi avversi osservati nel presente studio non sembrano differire da quelli riportati in precedenza nella popolazione più giovane. Tuttavia, la frequenza di eventi avversi gravi è risultata maggiore nei pazienti più anziani, correlandosi a tassi di interruzione più elevati. È, pertanto, necessario garantire un più attento monitoraggio del paziente anziano in trattamento con apremilast al fine di prevenire la comparsa di eventi avversi gravi.

**Riferimento bibliografico:** Phan C, Beneton N, Delaunay J, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Apremilast in Older Patients with Psoriasis [published online ahead of print, 2020 Jul 21]. *Drugs Aging*. 2020;10.1007/s40266-020-00781-y. doi:10.1007/s40266-020-00781-y.

**Parole chiave:** apremilast, psoriasi, anziani, real-world, studio multicentrico, studio retrospettivo.

**Conflitti di interesse:** nessuno.

### Confronto tra anticoagulanti ad azione diretta e warfarin in pazienti con trombosi ventricolare sinistra dopo infarto miocardico

A cura del Prof Domenico Motola

Le attuali linee guida raccomandano l'uso dell'antagonista della vitamina K (VKA) per un massimo di 3-6 mesi per il trattamento della trombosi ventricolare sinistra dopo infarto miocardico (IMA). Tuttavia, sulla base delle evidenze a sostegno della non inferiorità dei nuovi anti-coagulanti orali (NOAC) rispetto agli AVK per altre indicazioni terapeutiche, i NOAC vengono sempre più utilizzati in maniera off-label nel trattamento della trombosi ventricolare sinistra post IMA. In questo studio abbiamo studiato la

### Obiettivi



Obiettivo del presente studio è stato lo studio dell'efficacia e della sicurezza dei NOAC rispetto agli AVK (warfarin) sulla risoluzione della trombosi del ventricolo sinistro in pazienti che si presentano con IMA. Sono stati anche valutati il tempo di risoluzione, i tassi di sanguinamento maggiore e il tromboembolismo sistemico.

### **Disegno dello studio**

Studio di coorte monocentrico su 2.328 pazienti condotto presso il Barts Heart Center da maggio 2015 a dicembre 2018. I pazienti con trombosi ventricolare sinistra confermata sono stati sottoposti a terapia anticoagulante durante la degenza ospedaliera (intervallo 2-6 giorni dopo la presentazione) con un antagonista della vitamina K (warfarin) o NOAC (apixaban, edoxaban o rivaroxaban). I pazienti che non presentavano IMA sono stati esclusi da questo studio. La scelta del warfarin o del NOAC era a discrezione dei medici curanti, con eparina a basso peso molecolare (EBPM) utilizzata fino alla conferma della diagnosi. L'uso off label di NOAC è stato discusso / offerto ai pazienti con una diagnosi confermata. La dose di NOAC è stata decisa in base alle raccomandazioni delle linee guida e alle caratteristiche del paziente (insufficienza renale, rischio di sanguinamento). I pazienti sono stati informati, da un medico e da un farmacista, sull'uso approvato dalle linee guida del warfarin come prima linea di trattamento rispetto a dati più limitati per i NOAC. Per quei pazienti che hanno selezionato un NOAC, la prescrizione è stata prontamente compilata, con la prima dose somministrata lo stesso giorno. I pazienti che hanno iniziato a prendere warfarin sono stati trattati con EBPM concomitante fino a quando il warfarin non ha raggiunto livelli di efficacia terapeutica (INR tra 2,0 e 3,0 secondo le linee guida ESC). Lo scopo principale era valutare la risoluzione del trombo misurata durante il periodo di follow-up dello studio (mediana 2,2 anni). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a imaging come pianificato dal medico curante. Gli endpoint secondari includevano eventi di sanguinamento, eventi tromboembolici e morte e sono stati registrati prospetticamente. Questi eventi sono stati giudicati da 3 medici indipendenti [DJ, AB, DW] che non erano coinvolti nella procedura e non erano a conoscenza del trattamento del paziente, utilizzando le cartelle cliniche elettroniche del paziente.

I valori di INR ambulatoriali misurati durante i mesi 1-6 dopo la prescrizione iniziale di VKA sono stati utilizzati per classificare i pazienti come aventi un 'buon controllo' (tempo nell'intervallo target (TTR) > 65%) o controllo non ottimale (TTR < 65%).

### **Risultati**

La trombosi ventricolare sinistra (LV) è stata diagnosticata in 101 (4,3%) pazienti. Sessanta pazienti (59,4%) sono stati avviati a terapia con VKA e 41 pazienti (40,6%) in terapia con NOAC (rivaroxaban: 58,5%, apixaban, 36,5% ed edoxaban: 5,0%). Entrambi i gruppi erano ben appaiati in termini di caratteristiche basali tra cui età, precedente storia di malattie cardiache (precedente IM, PCI, CABG) e fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, diabete, ipercolesterolemia).

Durante il periodo di follow-up (mediana 2,2 anni), i tassi complessivi di risoluzione della trombosi VS sono stati dell'86,1%. È stata osservata una maggiore e precoce risoluzione del trombo ventricolare sinistro nel gruppo esposto a NOAC rispetto ai pazienti trattati con warfarin (82% vs 64,4%,  $p = 0,0018$ , a 1 anno), che persisteva dopo l'aggiustamento per le variabili basali (OR 1,8 95% CI 1,2-2,9). Gli eventi di sanguinamento maggiore durante il periodo di follow-up sono risultate inferiori nel gruppo NOAC rispetto al gruppo VKA (0% vs 6,7%,  $p = 0,030$ ) senza differenze nei tassi di tromboembolia sistemica (5% vs 2,4%,  $p = 0,388$ ).

### **Discussione**

I principali risultati di questo studio sono: (i) la prevalenza di trombosi del ventricolo sinistro era del 4,3% nei pazienti che presentavano infarto miocardico acuto nel nostro centro; (ii) i tassi complessivi di risoluzione dei trombi sono stati dell'86,1% durante il periodo di follow-up (iii) si è verificata una risoluzione maggiore e precoce del trombo VS nel gruppo NOAC rispetto ai pazienti trattati con warfarin (81% vs 63%,  $p = 0,0018$ , a 1 anno), che persisteva dopo l'aggiustamento per le variabili di base (OR 1,8 95% CI 1,2-2,9); (iv) i casi di sanguinamento maggiore come sanguinamento intracranico, sanguinamento gastrointestinale maggiore e sanguinamento che ha richiesto il ricovero ospedaliero erano inferiori nel gruppo NOAC,

rispetto al gruppo VKA (0% vs 6,7%,  $p = 0,030$ ) senza differenze nei tassi di tromboembolia sistemica ( $p = 0,388$ ).

Precedenti studi hanno riportato l'incidenza di trombi ventricolari in pazienti che presentavano IMA che variava dal 2,7% al 12,3%, con una maggiore incidenza di trombi (tra 11,5% e 43 %) che si verificano in pazienti con STEMI. L'incidenza di trombosi osservata nel presente studio (4,3%) è probabile che rappresenti il miglioramento avuto nella terapia di ri-perfusione con PCI primaria e nell'uso dell'ecocardiografia come imaging cardiaco di prima linea per lo screening primario della trombosi ventricolare sinistra. Le attuali linee guida raccomandano l'uso di VKA nel trattamento del trombo ventricolare sinistro. Ci sono limitazioni cliniche nel suo utilizzo; in particolare interazioni multiple con cibo e farmaci, lenta insorgenza dell'effetto, basso indice terapeutico, complicanze emorragiche, necessità di monitoraggio frequente e quindi implicazioni sui costi a lungo termine. Queste limitazioni possono essere superate mediante l'uso di NOAC poiché hanno dimostrato di avere un'efficacia prevedibile, una strategia di dosaggio fissa, un profilo di sicurezza favorevole, un minor numero di interazioni farmacologiche e un inizio più rapido dell'effetto anticoagulante coerente e senza la necessità di frequenti controlli del sangue.

### **Conclusioni**

In conclusione, questo studio suggerisce una migliore risoluzione della trombosi del ventricolo sinistro post IMA nei pazienti trattati con NOAC rispetto a VKA. Questo miglioramento nella risoluzione del trombo è stato accompagnato da un migliore profilo di sicurezza per i pazienti trattati con NOAC rispetto ai pazienti trattati con warfarin. Tali risultati richiamano la necessità di studi controllati randomizzati per confermare queste evidenze di natura osservazionale.

### **Parole chiave**

NOAC, VKA, infarto miocardico acuto, trombosi ventricolare sinistra.

**Conflitti d'interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

### **Riferimento bibliografico:**

Daniel A Jones, Paul Wright, Momin A Alizadeh, Sadeer Fhadil, Krishnaraj S Rathod, Oliver Guttmann, Charles Knight, Adam Timmis, Andreas Baumbach, Andrew Wragg, Anthony Mathur, Sotiris Antoniou. The Use of Novel Oral Anti-Coagulant's (NOAC) compared to Vitamin K Antagonists (Warfarin) in patients with Left Ventricular thrombus after Acute Myocardial Infarction (AMI). J Cardiovasc Pharmacother. 2020 Jul 30;pvaa096. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa096.

### **Mortalità a lungo termine e utilizzo dell'ormone della crescita in età pediatrica: studio di coorte SAGhE**

*A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello*

L'utilizzo dell'ormone della crescita (GH) ricombinante in età pediatrica vanta ormai più di 30 anni, acquisendo, peraltro, nel corso del tempo nuove indicazioni terapeutiche. Tuttavia, studi metanalitici, nonché revisioni sistematiche hanno evidenziato, seppur basso, un aumento del rischio di mortalità da tutte le cause nei pazienti, bambini e adolescenti, sottoposti a tale tipo di terapia. Il problema è che tali dati vengono fuori da studi, generalmente di coorte, con brevi periodi di osservazione. E' proprio su tale considerazione che è stato creato un database Europeo consorziato (Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe [SAGhE]) che ha visto il coinvolgimento di ben otto paesi (Belgio, Francia, Germania, Italia, Olanda, Svezia, Svizzera e Inghilterra) in cui sono registrati circa 24.000 giovani adulti trattati con GH.

Il presente studio, quindi, ha valutato, come obiettivo primario, la mortalità a lungo termine (generale e causa-specifica) in giovani adulti trattati sin dall'infanzia con GH ricombinante con stratificazione per indicazione terapeutica. L'obiettivo secondario, invece, è stato quello di condurre delle analisi specifiche dose-risposta, effetto del tempo fino al termine del trattamento e durata dello stesso.

Nello specifico, in ogni paese partecipante al consorzio Europeo, sono stati identificati tutti i pazienti ivi residenti, nati prima del periodo 1991-1995 trattati con GH ricombinante durante l'infanzia (escludendo coloro i quali avevano ricevuto ormone della crescita umano pituitario), a prescindere dalla durata del trattamento, fino al periodo 2007-2009. I dati clinici e demografici dei pazienti sono stati estratti dai dataset dei singoli paesi consorziati. Per l'analisi di mortalità, i dati sono stati estratti dai dati amministrativi e/o registri nazionali. Al fine di condurre un'analisi di mortalità metodologicamente corretta, gli autori del presente studio hanno provveduto a categorizzare l'intera coorte sulla base delle patologie che avevano reso necessario il trattamento con GH ricombinante, considerando che alcune di esse di per sé sono associate ad un rischio di mortalità più o meno elevato. Nello specifico, dunque, la coorte è stata distinta in tre categorie di rischio proporzionato alla patologia al basale; per i soggetti con più di una diagnosi, la categorizzazione è stata guidata dalla patologia con rischio maggiore. In particolare, sono state individuate tre categorie di rischio e la I è stata a sua volta suddivisa in due sotto-gruppi. Al gruppo 1a sono stati assegnati pazienti con deficit isolato di GH o con bassa statura idiopatica. Al gruppo 1b sono stati assegnati soggetti con bassa statura perché nati piccoli per età gestazionale. Al gruppo 2 sono stati assegnati soggetti affetti da deficit ormonale multiplo (ovvero oltre che di GH, il soggetto presenta deficit di altri ormoni pituitari), clinicamente definite sindromi, come quella di Turner, Noonan, Prader-Willi e la neurofibromatosi di I tipo (notoriamente associate ad un aumentato rischio di mortalità), pazienti con diagnosi di tumori benigni pituitari, gravi malformazioni cranio-facciali e malattie croniche pediatriche. Infine, al gruppo 3 sono stati assegnati soggetti affetti dalle seguenti patologie: cancro, craniofaringioma e insufficienza renale cronica. Relativamente all'analisi statistica, gli autori hanno calcolato per ogni paziente il rischio di morte per anno/persona stratificato per sesso, gruppo di età, singolo anno solare e paese a partire dalla data iniziale del trattamento con GH ricombinante fino all'evento morte o fino all'uscita dallo studio o fino alla data fissata da protocollo. Le analisi sono state poi ulteriormente stratificate per scale temporali e categorie di dosi di trattamento. La dose media giornaliera del GH è stata calcolata dalla data estratta da ogni visita. Le variabili tempo-dipendenti sono state analizzate considerandone il relativo contributo nel tempo di osservazione. La dose cumulativa è stata calcolata moltiplicando la dose media giornaliera per il numero totale di giorni di trattamento. I tassi nazionali di popolazione sono stati utilizzati per calcolare i tassi di mortalità standardizzati e i trend. I tassi eccedenti in termini assoluti sono stati calcolati sottraendo i casi attesi dal numero di quelli osservati, dividendo per anno-persona a rischio e moltiplicando per 10.000. L'obiettivo principale dell'analisi è stata la mortalità in generale e causa-specifica a lungo termine. Obiettivi secondari sono stati l'analisi dell'effetto delle dosi medie e cumulative del GH ricombinante, l'effetto del tempo fino alla fine del trattamento e la durata dello stesso. Gli autori, hanno poi condotto un'ulteriore sotto-analisi al fine di stratificare i dati per alcuni dei paesi partecipanti con l'obiettivo di verificare l'eventuale presenza di fattori correlati ad un maggiore rischio di mortalità per paese. Infine, è stata condotta un'analisi in cui il rischio è stato ricalcolato in caso di sospensione del trattamento con GH ricombinante per più di 2 anni a causa di un evento avverso. La significatività statistica è stata fissata a valori di  $p < 0,05$ . Lo studio ha arruolato una coorte totale di 24.232 pazienti, di cui 13.145 (54,2%) sono stati classificati a basso rischio (allocati dunque nei gruppi 1a e 1b), 7.188 (29,7%) rischio moderato (gruppo 2), 3.587 (14,8%) rischio elevato (gruppo 3) e per 312 (1,3%) non è stato possibile procedere all'assegnazione alle tre diverse categorie di rischio. Il genere maschile è risultato predominante ad eccezione del gruppo 2 (a causa della sindrome di Turner a prevalenza femminile). Tra i tre gruppi di rischio sono emerse differenze sia in termini di età di esordio del trattamento con GH sia per durata della terapia. La dose media di GH ricombinante è risultata più bassa nei gruppi 1a e 3. Relativamente al paese di provenienza, 10.316 pazienti (42,6%) erano francesi. Per i soggetti del gruppo a basso rischio 1a, la mortalità (espressa come tasso di mortalità standardizzato - SMR) non è risultata aumentata (SMR 1,1; Intervallo di Confidenza - IC 95% 0,9-1,3) né tantomeno è risultata influenzata dalla dose media giornaliera e cumulativa di GH. L'SMR più elevato è stato osservato per la durata del trattamento inferiore ai 2 anni (SMR 1,6; IC 95% 1,1-2,3) e per i soggetti con il tempo più breve alla fine della terapia (< 1 anno; SMR 3,3; IC 95% 1,8-5,7). Tuttavia, nelle analisi con 2 anni di latenza dopo la fine del trattamento, la mortalità non si è confermata elevata pur riconsiderando una durata della terapia con GH ricombinante inferiore ai due anni. Per i

pazienti del gruppo 1b, la mortalità in generale è risultata aumentata considerando tutti i paesi; tuttavia, quando l'analisi è stata stratificata per Francia e 6 paesi in combinazione, i risultati hanno mostrato un SMR maggiore per la Francia (1,7; IC 95% 1,1-1,9). Anche per il gruppo 1b non è stata osservata un'associazione significativa né con la dose media giornaliera che con quella cumulativa. Tuttavia, è stato riscontrato un elevato tasso standardizzato di mortalità associato alla categoria di dose media giornaliera più elevata (SMR 2,7; IC 95% 1,4 - 5,4) ovvero  $\geq 50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ . Ancora, nel gruppo 1b è stato osservato un aumento del rischio nei primi anni dalla sospensione della terapia. Per i pazienti dei gruppi 2 e 3, il rischio di mortalità è risultato significativamente elevato (SMR 3,8; IC 95% 3,3 - 4,4 e SMR 17,7; IC 95% 15,6 - 18,7). L'SMR osservato in questi due gruppi non è risultato influenzato né dalla dose media giornaliera né da quella cumulativa e tendeva a ridursi all'aumentare della durata della terapia con GH ricombinante. Come atteso, la mortalità da tutte le cause mostrava un aumento per quei pazienti con più di una diagnosi. Tuttavia, è stato osservato un SMR maggiore in soggetti con diagnosi di tumore prima dell'inizio della terapia, con un rischio più elevato in pazienti con tumore al sistema nervoso centrale (SMR 23,6; IC 95% 21,0 - 26,6). Nel gruppo 3, il rischio di mortalità più elevato è stato osservato per soggetti di sesso femminile, anche se tale differenza tendeva a ridursi quando sono stati confrontati i tassi eccedenti in termini assoluti (83,7; IC 95% 71,9 - 96,9 per soggetti di sesso femminile e 73,4; IC 95% 64,1 - 83,6 per pazienti di sesso maschile). Relativamente all'analisi di mortalità-causa specifica, i dati hanno evidenziato un aumento di mortalità in soggetti con malattie del sangue o a carico di organi formanti il sangue per i soggetti del gruppo 1a. Sia per i soggetti del gruppo 1a che 1b, la mortalità è risultata elevata in pazienti con malattie a carico del sistema circolatorio, anche se per il gruppo 1b, tale dato è risultato più evidente per pazienti francesi. Nell'ambito del sistema circolatorio, la mortalità dovuta a malattie cerebrovascolari è risultata più elevata per il gruppo 1a (SMR 4,7; IC95% 1,8-12,5), mentre per il gruppo 1b, è emerso un rischio di mortalità più elevato associato a malattie circolatorie diverse da quelle cerebrovascolari e ischemiche. Nel gruppo 1°, 12 soggetti sono deceduti per malattie circolatorie, mentre 7 nel gruppo 1b a causa di disturbi del sangue. La morte cardiaca e malattie cerebrovascolari sono risultate le più comuni cause di decesso. Tutti i soggetti del gruppo 1a e 1b deceduti a causa di malattie circolatorie avevano ricevuto il trattamento alle dosi raccomandate, tranne uno, deceduto per arresto cardiaco, trattato con una dose più elevata di ormone ricombinante (61,9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ ). Due dei quattro decessi per malattie a carico del sangue o organi formanti il sangue sono stati causati da immunodeficienza e uno dei due, in particolare, da anemia aplastica e difetti della coagulazione. Relativamente ai gruppi 2 e 3, dall'analisi della mortalità-causa specifica non sono emerse associazioni più significative di altre e ciò potrebbe essere spiegato dalle stesse patologie di base che hanno caratterizzato questi due gruppi di pazienti.

Concludendo, i risultati del presente studio Europeo non hanno evidenziato un aumento del rischio di mortalità in pazienti a "basso-rischio", ovvero affetti da deficit isolato del GH o con bassa statura idiopatica; tuttavia, il possibile rischio di mortalità causa-specifica da malattie cardiovascolari e/o ematologiche non è da escludersi, considerando i risultati delle analisi condotte. Certamente l'aumentato rischio di mortalità è stato osservato in maniera tangibile per quei soggetti che di base presentavano condizioni patologiche gravi. Gli stessi autori concludono invitando alla lettura di questi risultati, peraltro incoraggianti, con grande cautela tendendo in considerazione le diverse limitazioni dello studio ed auspicando ulteriori attività di monitoraggio a lungo periodo dei pazienti in trattamento con l'ormone della crescita ricombinante al fine di poter meglio definire l'eventuale rischio di mortalità ad esso associato.

**Riferimento bibliografico:** Säwendahl L, Cooke R, Tidblad A, Beckers D, Butler G, Cianfarani S, Clayton P, Coste J, Hokken-Koelega ACS, Kiess W, Kuehni CE, Albertsson-Wikland K, Deodati A, Ecosse E, Gausche R, Giacomozzi C, Konrad D, Landier F, Pfaeffle R, Sommer G, Thomas M, Tollerfield S, Zandwijken GRJ, Carel JC, Swerdlow AJ. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Aug;8(8):683-692. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30163-7. PMID: 32707116.

**Conflitto di interesse:** gli autori dello studio hanno dichiarato propri conflitti di interesse.

**Parole chiave:** ormone della crescita ricombinante, mortalità a lungo termine.

**Aumento del peso e dell'indice di massa corporea nei bambini e adolescenti che assumono farmaci antipsicotici in ambito non interventistico: risultati di una meta-analisi e meta-regressione***A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

L'uso di farmaci antipsicotici (AP), specialmente quelli di seconda generazione (SGAs), è in continua crescita nei bambini e adolescenti, in maniera on ed off-label (ossia secondo quando indicato in scheda tecnica o non), al fine di trattare un ampio numero di patologie psichiatriche acute e croniche. L'efficacia degli antipsicotici si manifesta a fronte del progressivo accumulo di disturbi metabolici. Un aspetto chiave del rapporto rischio/beneficio dei farmaci antipsicotici è che, mentre l'efficacia è spesso correlata all'uso continuativo del farmaco e alla compliance terapeutica, gli eventi avversi metabolici sono cumulativi e generalmente irreversibili, alterando progressivamente tale rapporto a favore del rischio. Gli eventi avversi metabolici degli antipsicotici sono un fattore prominente nel limitare la compliance dei pazienti e, quindi, l'efficacia a lungo termine. I sintomi sono usualmente aumento del peso o indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) e del girovita, dislipidemia e resistenza insulinica, che possono peggiorare nel tempo verso l'obesità, il diabete di tipo 2 e la sindrome metabolica. Tali eventi avversi sono più facilmente osservabili negli studi osservazionali, piuttosto che negli studi clinici randomizzati e controllati, soprattutto per la durata limitata di questi ultimi. In ambito pediatrico esistono due opinioni contrastanti sulla relazione tra aumento del peso/BMI e durata della terapia. Secondo una prima opinione i diversi AP hanno un potenziale diverso di aumentare il peso corporeo, mentre in base alla seconda opinione tutti gli AP hanno un effetto sostanzialmente uguale in termini di grandezza, ma lo inducono con una latenza diversa. Inoltre, poiché lo switch (ossia la sostituzione) tra un antipsicotico e l'altro è una pratica comune, definire il rischio per ciascun antipsicotico può essere importante per l'orientamento clinico nella pratica quotidiana.

E' stata, pertanto, condotta una revisione sistematica e meta-analisi di studi naturalistici a lungo termine in età pediatrica, cercando di superare i limiti presenti nella letteratura attuale ed includendo quanti più dati possibile, in merito al peso corporeo, BMI, punteggio BMI-Z e girovita.

Il protocollo per la revisione è stato registrato nell'*International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO ID: CRD42019121617) prima di eseguire l'analisi. Per la ricerca, condotta in Pubmed dal 1 febbraio 2019, sono stati utilizzati termini correlati agli antipsicotici, bambini e adolescenti, metabolismo e studi osservazionali. I duplicati sono stati eliminati e sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione: la presenza di un abstract e del testo completo dell'articolo, la presenza nell'abstract dei termini "antipsicotici" e "metabolismo", la natura osservazionale dello studio, la durata del follow-up di almeno 3 mesi e una popolazione in studio composta da bambini o adolescenti o giovani adulti (età < 21 anni) con una media del campione al di sotto dei 18 anni. I criteri di esclusione sono stati: lettere, commenti, revisioni o case report; articoli relativi a dipendenze o abuso di sostanze oppure disturbi alimentari; articoli relativi a pazienti con sindromi determinate geneticamente note per l'alterazione del senso di sazietà o fame (es. Prader-Willi o altre forme di disturbi dello sviluppo sindromico psico-comportamentale). L'eleggibilità delle pubblicazioni selezionate è stata valutata esaminando il testo completo. I dati estratti da ciascun articolo, usando una scheda predefinita, erano: referenza bibliografica, anno di pubblicazione, tipologia di studio (prospettico, retrospettivo), durata dello studio, diagnosi dei pazienti, condizioni mediche concomitanti, numero di bracci di trattamento, tipologia di gruppi di controllo (stessi pazienti, controlli appaiati o non), antipsicotico assunto e relativo dosaggio, farmaci concomitanti, età dei pazienti, numero di soggetti, numero e percentuale di maschi, esiti, quali: peso, peso-Z, BMI e BMI-Z\*, girovita, rapporto vita/fianchi e intervalli di tempo valutati (*time-points*). Gli studi sono stati raggruppati in base alla disponibilità di informazioni al basale e ai follow-up per ogni misura di esito proposta per la meta-analisi e ad ogni intervallo di tempo. I *time-points* sono stati determinati tenendo conto della durata degli studi osservazionali, che per la gran



parte variava tra i 6 e i 12 mesi, con una tolleranza di  $\pm 2$  mesi e con una minoranza con più di 12 mesi.

Sono state condotte 11 meta-analisi separate, in accordo ai dati disponibili per ogni combinazione di esito e time-point: peso (6, 12, >12), BMI (6, 12, >12), BMI-Z (6, 12, >12), girovita (6, 12). Non si avevano informazioni sufficienti e sono state, pertanto, eliminate le misure di peso-Z e rapporto girovita/fianchi.

Sono state calcolate le variazioni (come differenze medie con un intervallo di confidenza al 95%, CI) al basale rispetto ai follow-up nei gruppi di trattamento con antipsicotici e nei gruppi di controllo, utilizzando il metodo della varianza inversa nei modelli a effetti casuali. L'eterogeneità tra gli studi è stata misurata utilizzando il test statistico  $I^2$ :  $p < 0,10$  è stato considerato indicativo per l'eterogeneità statisticamente significativa e un valore di  $I^2$  del 40% indicava un'eterogeneità considerevole. Sono state, inoltre, eseguite analisi di sensibilità per determinare la variabilità dei risultati quando il numero di studi era superiore a 5.

In totale, sono state identificate 934 pubblicazioni in Pubmed. Ad esse, ne sono state aggiunte 215 ricercando nelle referenze degli articoli di revisione e di queste 83 presentavano un testo completo e rilevante per l'argomento in oggetto, anche se solo 38 sul totale contenevano informazioni estrapolabili per la meta-analisi. La qualità degli studi è stata valutata mediante la scala NOS\*: 10 studi hanno raggiunto un punteggio di 8, 20 studi di 7 e 8 studi di 6, con un punteggio medio di 7. Diciassette studi erano prospettici, mentre 21 retrospettivi, con informazioni in un intervallo di tempo compreso tra le 4 e le 192 settimane. Venti studi avevano osservato un solo braccio di trattamento, 6 studi 2 bracci, 9 studi 3 bracci e 3 studi 5 o più bracci; nel complesso, vi erano 5 gruppi di controllo. I trattamenti farmacologici più frequentemente osservati erano risperidone, olanzapina e quetiapina; una minoranza di studi ha osservato bracci di trattamento "misto", senza distinzione tra i singoli farmaci, contenenti principalmente risperidone, quetiapina e politerapia antipsicotica. I pazienti erano principalmente di sesso maschile ( $67,8 \pm 15,4\%$ ) con un'età media di  $13,1 \pm 2,5$  anni. Quaranta studi si sono focalizzati su pazienti naïve al trattamento con antipsicotici, mentre in altri studi la prevalenza di tali pazienti era del 34,6%. Molti studi hanno, inoltre, incluso pazienti che stavano assumendo anche psicostimolanti o antidepressivi.

Sulla base dei criteri pre-specificati, sono stati esclusi tutti i *time-points* più brevi di 6 mesi, rimuovendo pertanto dalla banca dati 4 studi. In base ai *time-points* trovati, la meta-analisi è stata organizzata sulla base della durata delle osservazioni in 3 gruppi: 6 mesi (durata media  $6,1 \pm 0,6$  mesi), 12 mesi ( $11,8 \pm 0,7$ ) e >12 mesi ( $26,6 \pm 10,5$ ); poiché più studi potevano riportare *time-points* multipli sono stati inclusi in più di una meta-analisi. Riguardo agli esiti, il peso è stato monitorato a 6 mesi in 16 studi (30 bracci di trattamento, 879 pazienti), a 12 mesi in 10 studi (23 bracci, 3473 pazienti) e ad un tempo più lungo in 4 studi (5 bracci, 121 pazienti). Il BMI è stato monitorato a 6 mesi in 17 studi (31 bracci di trattamento, 903 pazienti), a 12 mesi in 13 studi (28 bracci, 3667 pazienti) e ad un tempo più lungo in 6 studi (10 bracci, 363 pazienti). Il BMI-Z è stato monitorato a 6 mesi in 12 studi (24 bracci di trattamento, 413 pazienti), a 12 mesi in 12 studi (28 bracci, 1591 pazienti) e ad un tempo più lungo in 7 studi (14 bracci, 647 pazienti). Il girovita è stato monitorato a 6 mesi in 3 studi (4 bracci di trattamento, 88 pazienti) e a 12 mesi in 2 studi (3 bracci, 53 pazienti).

Per quanto riguarda il peso a 6 mesi, è stato osservato un significativo incremento con risperidone ( $+4,47$  kg, 95% CI [2,71, 6,23],  $P < 0,00001$ ), quetiapina ( $+5,84$  kg, 95% CI [2,54, 9,13],  $P = 0,0005$ ) e olanzapina ( $+10,91$  kg, 95% CI [6,68, 15,13],  $P < 0,00001$ ); l'aumento del peso con olanzapina era significativamente maggiore rispetto ai gruppi non trattati ( $P = 0,02$ ) e al risperidone ( $P = 0,006$ ). Non è stata osservata eterogeneità (risperidone  $P = 0,92$ ,  $I^2 = 0\%$ , quetiapina  $P = 0,85$ ,  $I^2 = 0\%$ , olanzapina  $P = 0,98$ ,  $I^2 = 0\%$ , non trattati  $P = 0,85$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

Nella meta-regressione, un'età più alta dei pazienti è stata associata ad un maggior aumento del peso ( $P = 0,0002$ ,  $B = 0,43$ ). A 12 mesi, l'aumento di peso era significativo senza trattamento ( $+2,3$  kg, 95% CI [1,30, 3,31],  $P < 0,00001$ ), nei bracci di trattamento misti ( $+9,42$  kg, 95% CI [6,88, 11,95],  $P < 0,00001$ ), con risperidone ( $+6,01$  kg, 95% CI [3,15, 8,87],  $P < 0,0001$ ) e olanzapina ( $+10,7$  kg, 95% CI [3,98, 17,42],  $P = 0,002$ ); l'aumento di peso era significativamente maggiore nel trattamento misto ( $P < 0,00001$ ), risperidone ( $P = 0,02$ ) e olanzapina ( $P = 0,02$ ) in confronto ai bracci non trattati. Non vi era, infine, eterogeneità significativa (non trattati  $P = 0,83$ ,  $I^2 = 0\%$ , misto  $P = 0,77$ ,  $I^2 = 0\%$ , risperidone  $P = 0,77$ ,  $I^2 = 0\%$ , olanzapina  $P = 0,22$ ,  $I^2 = 32\%$ ).

A 6 mesi vi è stato un significativo aumento del BMI con quetiapina (+1,5, 95% CI [0,37, 2,62],  $P=0,009$ ), risperidone (+2, 95% CI [1,40, 2,60],  $P<0,00001$ ), trattamento misto (+3,37, 95% CI [1,75, 4,98],  $P<0,0001$ ) e olanzapina (+3,47, 95% CI [2,21, 4,72],  $P<0,00001$ ), con un'alta eterogeneità prevedibile tra i bracci di trattamento misto ( $P<0,00001$ ,  $I^2=88\%$ ) ma non per gli altri (risperidone  $P=0,93$ ,  $I^2=0\%$  quetiapina  $P=0,53$ ,  $I^2=0\%$ , olanzapina  $P=0,97$ ,  $I^2=0\%$ ); l'aumento del BMI era maggiore nei bracci di trattamento misto ( $P=0,03$ ) e olanzapina ( $P=0,02$ ), in confronto ai non trattati e con olanzapina era più alto che con quetiapina ( $P=0,02$ ) e risperidone ( $P=0,04$ ).

La meta-regressione non ha evidenziato alcun moderatore (predittore). A 12 mesi, tutti i trattamenti, ad eccezione di ziprasidone (+6,06, 95% CI [-5,61, 17,73],  $P=0,31$ ) erano associati ad un aumento significativo del BMI, senza alcuna eterogeneità (non trattati  $P=0,40$ ,  $I^2=0\%$ , mix  $P=0,14$ ,  $I^2=45\%$ , aripiprazolo  $P=0,70$ ,  $I^2=0\%$ , olanzapina  $P=0,42$ ,  $I^2=0\%$ , quetiapina  $P=0,33$ ,  $I^2=13\%$ , risperidone  $P=0,74$ ,  $I^2=0\%$ ); i bracci non trattati (+0,75, 95% CI [0,45, 1,05],  $P < 0,00001$ ) mostravano un più basso aumento del BMI rispetto al risperidone (+ 2,13, 95% CI [1,43, 2,84],  $P<0,00001$ ). Confronto  $P = 0,0004$ ), trattamento misto (+ 2,95, 95% CI [2,13, 3,77],  $P<0,00001$ . Confronto  $P<0,00001$ ) e olanzapina (+3,42, 95% CI [2,10, 4,75],  $P<0,00001$ . Confronto  $P<0,0001$ ), ma non rispetto a aripiprazolo (+1,7, 95% CI [0,28, 3,12],  $P=0,02$ ), quetiapina (+1,82, 95% CI [0,53, 3,11],  $P=0,006$ ) o clozapina (+3, 95% CI [0,29, 5,71],  $P=0,03$ ).

Nella meta-regressione, la prevalenza di pazienti naïve agli antipsicotici ( $P \leq 0,0001$ ,  $B=1,15$ ) e l'età dei pazienti ( $P=0,017$ ,  $B=0,22$ ) sono state associate ad un aumento del BMI più elevato, mentre la durata del follow-up più lunga ( $P<0,0001$ ,  $B=-1,19$ ), tassi di abbandono più bassi ( $P=0,002$ ,  $B=0,36$ ), dimensioni del campione più grandi ( $P=0,002$ ,  $B=-0,31$ ) e BMI al basale più elevato ( $P=0,001$ ,  $B=-0,40$ ) erano associati ad un aumento del BMI inferiore. A > 12 mesi, l'aumento del BMI era significativo con aripiprazolo (+2,1, IC 95% [0,26, 3,94],  $P=0,03$ ), risperidone (+2,16, IC 95% [1,00, 3,32],  $P=0,0003$ . Eterogeneità  $P=0,91$ ,  $I^2=0\%$ ) e con trattamenti misti (+3,32, IC 95% [1,78, 4,86],  $P<0,0001$ ) che hanno mostrato un'elevata eterogeneità ( $P=0,02$ ,  $I^2=76\%$ ). Non sono state trovate differenze tra i trattamenti e la meta-regressione non era fattibile.

A 6 mesi, vi sono stati aumenti significativi del BMI-Z nei bracci di trattamento misto (+0,51, IC 95% [0,40, 0,63],  $P<0,00001$ ), quetiapina (+0,57, IC95% [0,40, 0,74],  $P<0,00001$ ), risperidone (+0,62, 95% CI [0,45, 0,79],  $P<0,00001$ ) e olanzapina (+0,94, 95%CI [0,60, 1,29],  $P<0,00001$ ), che era l'unico trattamento che ha mostrato un aumento significativamente maggiore rispetto al braccio di trattamento misto ( $P=0,02$ ). Nel braccio con aripiprazolo non è stato rilevato alcun cambiamento significativo. Non vi era, inoltre, evidenza di eterogeneità (risperidone  $P=0,22$ ,  $I^2=24\%$ , quetiapina  $P=0,37$ ,  $I^2=7\%$ , olanzapina  $P=0,86$ ,  $I^2=0\%$ , misto  $P=0,48$ ,  $I^2=0\%$ ) e la meta-regressione non era fattibile.

A 12 mesi, tutti i bracci di trattamento sono stati associati ad aumenti significativi, ad eccezione di ziprasidone. L'aumento del BMI-Z è stato significativo con aripiprazolo (+0,31, 95% CI [0,14, 0,48],  $P=0,0004$ . Eterogeneità  $P=0,92$ ,  $I^2=0\%$ ), senza trattamento (+0,37, 95% CI [0,18, 0,56],  $P=0,0001$ ), quetiapina (+0,54, 95% CI [0,20, 0,88],  $P=0,002$ . Eterogeneità  $P=0,01$ ,  $I^2=69\%$ ), risperidone (+0,61, 95% CI [0,40, 0,82],  $P<0,00001$ . Eterogeneità  $P=0,001$ ,  $I^2=68\%$ ), clozapina (+0,8, IC 95% [0,08, 1,52],  $P=0,03$ ), trattamenti misti (+0,94, IC 95% [0,20, 1,69],  $P=0,01$ . Eterogeneità  $P<0,00001$ ,  $I^2=98\%$ ), olanzapina (+0,98, IC 95% [0,46, 1,51],  $P=0,0003$ . Eterogeneità  $P=0,10$ ,  $I^2=49\%$ ). Il guadagno di BMI-Z con olanzapina è stato maggiore rispetto a ziprasidone ( $P=0,006$ ), aripiprazolo ( $P=0,02$ ), senza trattamento ( $P=0,03$ ) e con risperidone ( $P=0,03$ ); l'aumento del BMI-Z con risperidone è stato maggiore rispetto a ziprasidone ( $P=0,02$ ) e aripiprazolo ( $P=0,03$ ); il BMI-Z con trattamenti misti era superiore a quello con ziprasidone ( $P=0,04$ ). La meta-regressione ha evidenziato che un BMI-Z al basale più elevato era correlato ad un aumento del BMI-Z inferiore ( $P=0,007$ ,  $B=-0,72$ ). A>12 mesi, trattamenti misti (+ 0,44, 95% CI [0,29, 0,59],  $P<0,00001$ ), risperidone (+0,48, 95% CI [0,31, 0,66],  $P<0,00001$ ) e olanzapina (+0,89, 95 % CI [0,21, 1,57],  $P=0,01$ ) erano associati ad un aumento significativo del BMI-Z; non vi era segno di eterogeneità (aripiprazolo  $P=0,39$ ,  $I^2=0\%$ , quetiapina  $P=0,31$ ,  $I^2=2\%$ , risperidone  $P=0,73$ ,  $I^2=0\%$ ) e la meta-regressione non era fattibile.

A 6 e 12 mesi, vi sono stati aumenti significativi del girovita in tutti i bracci, incluso il trattamento misto (+9,1 cm, IC95% [3,41, 14,79],  $P=0,002$  e +10,2 cm, IC95% [5,62, 14,78],  $P<0,0001$ ), quetiapina (+6,9 cm, 95CI [3,95, 9,85],  $P<0,00001$ ; +9,1 cm, 95%CI

[5,73,12,47],  $P < 0,00001$ ) e risperidone (+8,8 cm, 95%CI [1,62, 15,98],  $P = 0,02$ ; +11,5 cm, 95% CI [9,66, 13,34],  $P < 0,00001$ ). Non vi era evidenza di eterogeneità nell'unico braccio che riportava più di uno studio (risperidone a 6 mesi,  $P = 0,18$ ,  $I^2 = 44\%$ ), nessuna differenza tra i sottogruppi e la meta-regressione non era fattibile. Sono state condotte analisi di sensibilità, considerando solo studi su pazienti naïve ai farmaci. I risultati ottenuti dal set di dati dell'analisi di sensibilità non differivano in modo apprezzabile da quelli ottenuti dall'intera banca dati.

Nel complesso, i risultati di tale meta-analisi condotta su studi osservazionali sono coerenti con quelli derivanti dalle meta-analisi degli studi interventistici, con alcune nuove informazioni. Olanzapina è stata confermata come l'antipsicotico con il più alto potenziale di disturbi metabolici, seguita da risperidone e quetiapina, in un ordine di rischio che non poteva essere interpretato chiaramente, suggerendo tuttavia che la quetiapina può essere correlata ad un aumento di peso più basso, ma più rapido, rispetto al risperidone. Attualmente, questa interpretazione dovrebbe essere supportata da un maggior numero di dati: in particolare, sarebbero necessari studi che osservino gli effetti della quetiapina sul BMI e sul BMI-Z a intervalli di tempo superiori a 12 mesi. Inoltre, i dati di tale meta-analisi, seppur limitati, potrebbero indicare che aripiprazolo induce disturbi metabolici più lenti rispetto ad olanzapina e risperidone e che ziprasidone è neutro in termini di peso.

Pertanto, secondo gli autori, possibili suggerimenti nella pratica clinica includono: l'opportunità di passare da olanzapina e risperidone a quetiapina, o aripiprazolo, ed eventualmente ziprasidone, quando si vuole rallentare o contenere l'aumento di peso, ovviamente bilanciando sicurezza ed efficacia. Olanzapina e clozapina dovrebbero essere considerate come seconde scelte nei pazienti pediatrici, a causa di un effetto avverso molto più rapido ed ampio. Il BMI o meglio il BMI-Z dovrebbero essere strettamente monitorati durante il trattamento con tutti gli antipsicotici, anche a lungo termine. Il sovrappeso non dovrebbe essere considerato una controindicazione all'inizio del trattamento con antipsicotici, tuttavia i pazienti dovrebbero essere monitorati più rigorosamente e dovrebbero essere possibilmente offerti interventi psico-educativi per stili di vita sani.

Infine, secondo gli autori, possibili suggerimenti per futuri studi osservazionali riguardano la misurazione sia del BMI sia del rapporto vita-fianchi/vita-polso, standardizzandoli ai valori Z; la presenza delle informazioni sulle misure corporee anche per i pazienti che abbandonano gli studi; la considerazione dei valori al basale come fattori di confondimento. In conclusione, sarebbero necessari più studi osservazionali, della durata di più di 12 mesi ed utilizzando misure standardizzate, al fine di affinare le interpretazioni preliminari di tale meta-analisi.

**Parole chiave:** peso corporeo, indice di massa corporea, bambini, adolescenti, farmaci antipsicotici, studi osservazionali, meta-analisi, meta-regressione

#### Note

\* La scala NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*), nata dalla collaborazione tra l'Università di Newcastle, in Australia, e l'Università di Ottawa, in Canada, è uno strumento utilizzato per la valutazione della qualità degli studi non randomizzati inclusi nelle meta-analisi o revisioni sistematiche. Ogni studio viene valutato su otto elementi, suddivisi in tre gruppi: la selezione dei gruppi di studio, la comparabilità dei gruppi e l'accertamento dell'esposizione o del risultato di interesse rispettivamente per gli studi caso-controllo o di coorte. Ad ogni elemento corrispondono delle descrizioni (risposte) e solo per alcune vengono assegnate delle stelle (indicative della qualità). L'attribuzione delle stelle è fatta in modo tale che per gli studi di massima qualità siano assegnati fino a nove stelle.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato supportato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia, dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dal Ministero della Salute (Ricerca Corrente 2019-2020 e Progetto Finalizzata RF-2016-02363761), ma tali Istituzioni non hanno avuto alcun ruolo in tale studio. Nessun conflitto di interesse dichiarato dagli autori in merito allo studio.

#### Riferimento bibliografico:

Marco Pozzi et al. Weight and body mass index increase in children and adolescents exposed to antipsychotic drugs in non-interventional settings: a meta-analysis and meta-regression. Review. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2020 Jul 2. Online ahead of print.

**Associazione tra assunzione di flavonoidi e mortalità: meta-analisi degli studi di coorte***A cura della Prof.ssa Lara Testai*

I flavonoidi sono metaboliti secondari ampiamente presenti nei vegetali e dotati di interessanti proprietà benefiche a livello cardiovascolare (CV); infatti è ben nota la correlazione tra flavanoli, tipici del tè verde e del cacao, e antocianine con il rischio di sviluppare patologie CV, tra cui l'ipertensione. Tuttavia i risultati relativi al loro impatto sulla mortalità totale e nello specifico a quella legata a patologie CV ed oncologiche, ovvero le principali cause di morte al mondo, sono ancora inconsistenti e limitate.

Gli autori di questa meta-analisi hanno preso in esame gli studi prospettici di coorte pubblicati al 30 aprile 2019 che incontravano i criteri di inclusione, ovvero in cui il consumo di flavonoidi fosse preso in considerazione e associato con il rischio di mortalità.

Sono stati dunque inseriti nella meta-analisi 16 studi prospettici di coorte, di cui nove condotti in Europa, cinque in USA, uno in Oceania ed uno in Asia. Il numero totale dei partecipanti, tutti maggiorenni di età superiore a 29 anni, è stato di oltre 450000, con quasi 25000 casi di morte inclusi nell'analisi finale.

Dall'analisi degli studi clinici emerge un'interessante correlazione inversa tra consumo di alimenti ricchi di flavonoidi e mortalità totale, e un'analogia associazione si evince considerando le morti per patologie CV. Al contrario non emerge alcuna significatività statistica correlando il consumo di flavonoidi con le morti per patologie oncologiche. La motivazione potrebbe risiedere nel basso numero di studi inclusi nella meta-analisi (pari a 4); tale dato infatti contrasta con i numerosi studi preclinici e clinici che evidenziano gli effetti preventivi dei flavonoidi verso lo sviluppo di diverse patologie oncologiche, incluso cancro al seno, alla prostata e tumore colon-rettale.

I flavonoidi sono dotati di interessanti proprietà anti-ossidanti ed anti-infiammatorie, che si ipotizza siano alla base degli effetti anti-tumorali, ma anche della protezione endoteliale e vascolare, oltre che antiaggregante piastrinica. E' ben noto infatti l'azione scavenger verso i radicali liberi e l'inibizione della produzione di NF- $\kappa$ B e proteina C reattiva riportate con un alto intake di flavonoidi e responsabili della riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie.

Nell'insieme questa meta-analisi suggerisce che un alto consumo di vegetali ricchi in flavonoidi può essere associato non solo alla prevenzione di patologie CV e oncologiche, ma anche alla riduzione della mortalità totale e CV, e conferma la validità delle raccomandazioni delle più autorevoli agenzie relative al consumo di vegetali ricchi in flavonoidi.

Tuttavia alcune limitazioni potrebbero aver generato dei bias nell'interpretazione corretta della correlazione, primo tra tutti il periodo di follow-up, che abbraccia un range piuttosto ampio tra 4,8 e 28 anni, e la tipologia di questionario usato per la valutazione della frequenza del consumo di flavonoidi, una errata classificazione è inevitabile visto che questi metaboliti secondari sono presenti in diversi alimenti in differenti quantità.

**Parole chiave:** intake di flavonoidi, mortalità totale, mortalità per patologie cardiovascolari, mortalità per patologie oncologiche.

**Autori:** Mazidi M, Katsiki N, Banach M. A Greater Flavonoid Intake Is Associated with Lower Total and Cause-Specific Mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutrients*. 2020 Aug 6;12(8):E2350. doi: 10.3390/nu12082350.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

**Stabilità di esito a lungo termine nella ricostruzione mammaria con impianto protesico: valutazione a 12 anni degli esiti riportati dal chirurgo e dal paziente in 3489 impianti irradiati e non irradiati***A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

La ricostruzione mammaria è diventata una parte essenziale della cura del cancro al seno, come visibile dal crescente numero di pazienti che la richiedono in seguito a mastectomia negli Stati Uniti. La forma più comune di ricostruzione mammaria consiste nella ricostruzione protesica in due fasi con posizionamento immediato di espansore tissutale, sostituito poi da impianto permanente. Numerosi studi hanno esaminato gli esiti di questo innesto protesico, inclusi i tassi di complicanze acute e l'associato rischio preoperatorio e operatorio. Tuttavia, la maggior parte di questi si basa su follow-up a breve termine e/o assenza di valutazione del risultato estetico. Solo recentemente sono stati resi disponibili i dati di esito riportati dal paziente, che offrono una misura di soddisfazione individuale. Tra gli strumenti disponibili di misura di esito, riferito dal paziente, il questionario BREAST-Q si è rivelato il migliore, essendo utilizzato più frequentemente in letteratura e presentando una parte dedicata agli esiti riportati dal chirurgo, come ad esempio il risultato estetico a lungo termine o l'insorgenza di contrattura capsulare. Inoltre, nel corso degli anni si è cominciata a proporre la ricostruzione autologa immediata come forma più sostenibile di ricostruzione del seno rispetto all'impianto, per la credenza che la protesi potesse andare incontro a deterioramento nel tempo, con declino del risultato estetico, aumento della contrattura capsulare e riduzione complessiva della soddisfazione del paziente. Tuttavia, essendo la ricostruzione autologa non applicabile a molti soggetti per mancanza di adeguato tessuto donatore o presenza di comorbidità preoperatorie, risulta importante comprendere oggettivamente gli esiti a lungo termine riportati dal chirurgo e dal paziente, a seguito di ricostruzione del seno con impianto protesico, così da consigliare adeguatamente le pazienti.

Scopo del presente studio è stata l'analisi critica ed oggettiva dei risultati a lungo termine riportati dal chirurgo e dalla stessa paziente, in seguito a ricostruzione del seno con impianto protesico in due fasi, al fine di dimostrare ingiustificata la credenza di deterioramento dell'impianto protesico nel tempo.

Due ricercatori, rispettivamente della NorthShore University HealthSystem (Evanston, IL, USA) e del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKC, New York, NY, USA), hanno eseguito una revisione retrospettiva di un database con dati raccolti prospetticamente di pazienti, sottoposte a ricostruzione mammaria immediata, in due fasi, con impianto protesico, eseguita sempre dallo stesso chirurgo estetico del MSKC. La ricostruzione a due stadi ha incluso l'inserzione immediata dell'espansore tissutale dopo mastectomia, seguita dalla sostituzione di questo con l'impianto protesico. Di tutti i pazienti esaminati nel periodo dal 1994 al 2016, solo i pazienti con un follow-up ambulatoriale di almeno 1 anno dopo il passaggio all'impianto permanente sono stati esaminati per l'analisi. Sono stati esclusi i pazienti con una ricostruzione combinata (impianto più lembo) o una ricostruzione ritardata. Le mastectomie sono state eseguite da diversi chirurghi oncologici del MSKC. La tecnica chirurgica per l'impianto dell'espansore tissutale e il passaggio all'impianto permanente è stata paragonabile tra tutti i pazienti, ed entrambi eseguiti utilizzando una tecnica sottomuscolare totale. I dati demografici, le caratteristiche operatorie e gli esiti chirurgici ed estetici sono stati registrati prospetticamente in un database istituzionale, in particolare, inserendo il periodo di radioterapia, cioè prima della ricostruzione, o in presenza dell'espansore tissutale o dell'impianto permanente. I risultati a lungo termine riportati dal chirurgo hanno incluso: i) presenza di contrattura capsulare, utilizzando la classificazione modificata di Baker per le mammelle ricostruite; ii) risultati estetici valutati dal chirurgo utilizzando una scala categorica. Le opinioni riportate dalle pazienti sono state raccolte col BREAST-Q Reconstruction, un questionario convalidato e progettato per misurare la qualità di vita e soddisfazione nei soggetti sottoposti a ricostruzione del seno. Gli esiti a lungo termine riportati dal chirurgo, compresi i punteggi di contrattura estetica e capsulare, e gli esiti riferiti dai pazienti utilizzando il BREAST-Q, sono stati registrati ad ogni visita ambulatoriale e analizzati nel periodo di follow-up di 12 anni.



La revisione retrospettiva dei dati di 4068 donne, raccolti in un database in modo prospettico, ha rivelato 2284 pazienti, o 3489 mammelle, che soddisfano i criteri di inclusione dello studio. Sono state esaminate le informazioni di un totale di 12.202 visite ambulatoriali individuali, con un tempo medio di follow-up di  $66,6 \pm 48,5$  mesi. L'età media e l'indice di massa corporea per tutte le pazienti sono state, rispettivamente, pari a  $48,5 \pm 10,2$  anni e a  $24,8 \pm 6,8$  kg/m<sup>2</sup>. La maggior parte dei soggetti ha avuto una ricostruzione bilaterale [n=1215 (53,5%)] con protesi al silicone [n=1244 (54,5%)]. Il 14% delle donne (n=323) è stata sottoposta a qualche forma di radioterapia, come parte del trattamento del cancro al seno. Fra queste, 87 pazienti (3,8%) sono state esposte a radioterapia prima della ricostruzione ed il resto è stato trattato con radioterapia adiuvante in presenza di espansore tissutale [n=43 (1,9%)] o impianto protesico [n=193 (8,4%)]. I risultati estetici nel tempo sono stati raccolti e valutati per tutte le pazienti fino a un periodo di 12 anni di follow-up. In generale, i soggetti con ricostruzioni bilaterali hanno evidenziato un punteggio estetico significativamente più alto rispetto a quello con una ricostruzione unilaterale e questa tendenza si è mantenuta nel tempo ( $p < 0,001$ ). Il confronto fra pazienti con o senza radioterapia ha dimostrato una risposta paragonabile, con valutazioni estetiche significativamente più elevate tra le ricostruzioni bilaterali o unilaterali non irradiate rispetto a quelle irradiate nei primi 9 anni di follow-up ( $p < 0,05$ ). In particolare, i seni irradiati e ricostruiti hanno evidenziato punteggi di contrattura capsulare significativamente più alti rispetto ai seni non irradiati in ogni periodo temporale valutato ( $p < 0,001$ ). È interessante notare che entrambi i gruppi hanno dimostrato una riduzione del punteggio medio relativo alla contrattura capsulare che ha raggiunto valori significativi da un anno al successivo nei seni non sottoposti a radioterapia [da 1,38 (anno 2) a 1,1 (anno 3)] ed irradiati [da 2,21 (anno 3) a 1,82 (anno 4)] ( $p < 0,05$ ). Queste diminuzioni nei punteggi della contrattura capsulare sono state poi mantenute per il resto del periodo di follow-up.

Gli esiti riportati dal chirurgo, riguardo all'apparenza estetica dopo la ricostruzione mammaria, sono risultati ridursi nei 12 anni di follow-up, sia per gli impianti bilaterali (da  $4,73 \pm 0,64$  a  $4,44 \pm 0,82$ ;  $p < 0,0001$ ) che unilaterali (da  $4,02 \pm 0,91$  a  $3,63 \pm 0,99$ ;  $p = 0,0005$ ). Il tasso di contrattura capsulare è rimasto clinicamente e statisticamente stabile durante l'intero periodo di studio sia per le pazienti non irradiate (anno 1:  $1,27 \pm 0,53$ ; anno 12:  $1,23 \pm 0,54$ ;  $p = 0,37$ ) che irradiate (anno 1:  $1,92 \pm 0,89$ ; anno 12:  $1,66 \pm 0,87$ ;  $p = 0,12$ ).

Per quanto riguarda la soddisfazione per il risultato di ricostruzione del seno analizzata col questionario BREAST-Q, le donne non esposte a radioterapia hanno avuto esiti significativamente più alti per i primi 6 anni rispetto a quelle con radioterapia. Inoltre, le pazienti non irradiate e irradiate hanno evidenziato un significativo miglioramento riguardo all'esito della patologia, al benessere psicosociale e sessuale per tutto il periodo di follow-up dal primo anno dall'intervento al dodicesimo ( $70,9 \pm 20,9$  versus  $76,9 \pm 16,4$ ;  $p = 0,03$ ). In particolare, lo stato di benessere è migliorato in tutte le donne ( $72,8 \pm 16,2$  versus  $82,8 \pm 15,5$ ;  $p < 0,0001$ ), e fra i gruppi senza radioterapia ( $74,1 \pm 15,9$  versus  $83,2 \pm 15,4$ ;  $p = 0,0002$ ) e con radioterapia ( $67,7 \pm 16,5$  versus  $81,0 \pm 17,2$ ;  $p = 0,02$ ).

In conclusione, questo studio, il più grande nel suo genere, dimostra che l'esito di ricostruzione del seno con impianto protesico non si deteriora nel tempo. Questa stabilità è evidente sia nei dati di esito che di risultato estetico a lungo termine, riportati dal chirurgo e dalle stesse pazienti. Questi risultati contraddicono il dogma chirurgico relativo alla breve stabilità della ricostruzione mammaria con impianto protesico e pertanto dovrebbero essere assolutamente considerati quando si consigliano le pazienti.

**Parole chiave:** ricostruzione mammaria; protesi mammaria; cancro al seno

**Conflitto d'interesse:** nessuno.

**Riferimento bibliografico:**

Seth AK, Cordeiro PG. Stability of Long-Term Outcomes in Implant-Based Breast Reconstruction: An Evaluation of 12-Year Surgeon- and Patient-Reported Outcomes in 3489 Nonirradiated and Irradiated Implants. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146:474-84.

## 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](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (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](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto: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](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che

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

---

---