



**Newsletter numero 317 del 01.04.2022**

**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 e sicurezza di tofacitinib associato alla dose base di metotrexato nell'artrite psoriasica: analisi esplorativa post hoc da due studi di fase III
- Valutazione dell'efficacia e tollerabilità di aripiprazolo somministrato per via parenterale una volta al mese rispetto allo stesso somministrato per via orale in pazienti cinesi con schizofrenia acuta: studio clinico randomizzato in doppio cieco, multicentrico, di non-inferiorità
- Efficacia dell'amiodarone vs digitale per il controllo della frequenza cardiaca nei pazienti critici con nuova insorgenza di fibrillazione atriale
- Manifestazioni neurologiche correlate agli inibitori del checkpoint immunitario: ricerca traslazionale inversa utilizzando i dati europei sulla sicurezza del mondo reale

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Complicanze associate all'uso dello stent bioassorbibile PROPEL a rilascio di mometasone furoato per la cavità nasale negli anni dal 2012 al 2020
- Infusione sottocutanea di Gammanorm® tramite pompa o infusione rapida con siringa: impatto del dispositivo sulla qualità di vita in pazienti adulti con immunodeficienze primarie

**Efficacia e sicurezza di tofacitinib associato alla dose base di metotrexato nell'artrite psoriasica: analisi esplorativa post hoc da due studi di fase III***A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo*

L'artrite psoriasica (PsA, dall'inglese Psoriatic Arthritis) è una malattia infiammatoria cronica associata alla psoriasi. Tra i sintomi principali sono elencati dolore, gonfiore e rigidità delle articolazioni. Questa malattia può anche essere associata a varie comorbidità, quali malattie cardiovascolari, sindrome metabolica e obesità. La prevalenza dell'artrite psoriasica nella popolazione generale è di circa lo 0,05–0,25%, mentre nei pazienti con psoriasi è stata stimata una percentuale del 30%. Le linee guida internazionali raccomandano che le strategie terapeutiche iniziali per la PsA possano includere farmaci antinfiammatori non steroidei, farmaci antireumatici sintetici convenzionali modificanti la malattia (ad esempio metotrexato, MTX), i quali possono essere seguiti da farmaci biologici, come gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), inibitori dell'interleuchina oppure, in caso di risposta inadeguata, è previsto l'utilizzo di farmaci antireumatici modificanti la malattia (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) sintetici come apremilast oppure gli inibitori della Janus chinasi, quale tofacitinib.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare l'efficacia e la sicurezza di tofacitinib associato a MTX, in pazienti affetti da PsA attraverso un'analisi post hoc esplorativa di due studi di fase III.

In questo articolo sono stati analizzati gli studi di fase III OPAL Broaden (NCT01877668) e OPAL Beyond (NCT01882439), entrambi randomizzati, in doppio cieco, che hanno arruolato pazienti di età  $\geq 18$  anni che presentavano segni e sintomi coerenti con la diagnosi di PsA da almeno 6 mesi sulla base dei criteri di classificazione per l'artrite psoriasica (CASPAR). Inoltre, allo screening i pazienti mostravano artrite attiva (almeno 3 articolazioni con gonfiore ed almeno 3 articolazioni dolenti o dolorabili al movimento) e psoriasi a placche attiva. I pazienti hanno ricevuto una dose stabile di un DMARD (ad es. MTX, leflunomide o sulfasalazina) come terapia di base. La dose massima consentita di MTX era di 20 mg/settimana (nessuna dose minima), con una durata minima di 4 mesi. I pazienti che hanno ricevuto MTX dovevano aver ricevuto una dose stabile per 4 settimane prima della prima dose del farmaco in studio. Nello studio OPAL Broaden di 12 mesi con controllo attivo e placebo, i pazienti dovevano essere naïve a farmaci anti-TNF, con una risposta inadeguata a DMARD. I pazienti sono stati randomizzati (2:2:2:1:1) a ricevere tofacitinib 5 mg BID, tofacitinib 10 mg BID, adalimumab 40 mg s.c. ogni 2 settimane, placebo con passaggio in cieco a tofacitinib 5 mg BID al terzo mese di trattamento, o placebo con passaggio in cieco a tofacitinib 10 mg BID al terzo mese di trattamento.

Nello studio di 6 mesi, controllato con placebo, in doppio cieco, OPAL Beyond, i pazienti dovevano avere una risposta inadeguata ai farmaci anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati (2:2:1:1) a ricevere tofacitinib 5 o 10 mg BID, placebo con passaggio in cieco a tofacitinib 5 o 10 mg BID al terzo mese di trattamento.

Gli endpoint primari di efficacia per entrambi gli studi erano la percentuale di pazienti che raggiungevano al terzo mese di trattamento una risposta ACR20, ovvero riduzione  $\geq 20\%$  rispetto al basale delle articolazioni dolenti e gonfie e almeno 3 risposte su 5 domini (valutazione da parte del paziente del dolore da artrite e valutazione globale dell'artrite, la valutazione globale del medico, proteina C-reattiva) e la variazione media rispetto al basale nel questionario HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), con punteggi nel range 0–3, considerando che i punteggi più alti erano associati ad una maggiore disabilità).

Le valutazioni di sicurezza includevano la segnalazione di eventi avversi (AE), esami fisici e test di laboratorio. Gli AE di particolare interesse includevano tumori maligni (esclusi carcinomi cutanei non melanotici [NMSC]), infezioni gravi, eventi cardiovascolari e perforazioni gastrointestinali.

Gli studi OPAL Broaden e OPAL Beyond hanno incluso 816 pazienti randomizzati e trattati. In totale, il 78,2% ha ricevuto MTX, il 21,4% altri DMARD (ad es. leflunomide, sulfasalazina) e lo 0,4% non ha ricevuto alcun DMARD. Questa analisi post hoc ha incluso 556 pazienti nel set di analisi completo (tofacitinib 5 e 10 mg BID, rispettivamente  $n = 186$  e  $n = 178$ ; placebo,  $n = 192$ ). I pazienti che hanno ricevuto adalimumab non sono stati inclusi in questa analisi.

La dose media complessiva per i pazienti che ricevevano MTX in concomitanza (deviazione standard [DS]) era di 15,0 (4,4) mg/settimana. I dati demografici dei pazienti e le caratteristiche della malattia al basale erano generalmente simili tra i gruppi di trattamento, indipendentemente dalla dose di MTX di base. La maggior parte dei pazienti è stata trattata con MTX a dosi  $\leq 15$  mg/settimana (66,7%), con una dose media (DS) di 12,6 (3,1) mg/settimana. Nei pazienti trattati con MTX  $> 15$  mg/settimana (33,3%), la dose media (DS) era pari a 19,8 (0,8) mg/settimana. Undici pazienti sono stati esclusi: otto hanno utilizzato sia MTX che altri DMARD il giorno 1, due hanno superato la dose massima di MTX definita dal protocollo per l'analisi ( $> 20$  mg/settimana) e per un paziente non era nota la frequenza di trattamento per calcolare la dose.

I risultati di efficacia hanno mostrato che le percentuali di pazienti che hanno ottenuto risposte ACR20/50/70, HAQ-DI (riduzione dal punteggio basale  $\geq 0,35$ ), PASI (Psoriasis Area and Severity Index)50 o PASI75 con tofacitinib 5 e 10 mg due volte al giorno, erano numericamente più elevate rispetto al placebo al mese 3, indipendentemente dalla dose di MTX (fatta eccezione per ACR70 nei pazienti trattati con tofacitinib 10 mg due volte al giorno e MTX  $> 15$  mg/settimana). Nel gruppo tofacitinib 5 mg BID, il tasso di risposta è stato maggiore nei pazienti che ricevevano MTX  $> 15$  mg/settimana rispetto ai pazienti che ricevevano MTX a dosi  $\leq 15$  mg/settimana. La tendenza opposta è stata generalmente osservata nel gruppo tofacitinib 10 mg BID, con un tasso di risposta maggiore nei pazienti che ricevevano MTX  $\leq 15$  mg/settimana, rispetto ai pazienti che ricevevano MTX  $> 15$  mg/settimana (ad eccezione del tasso di risposta PASI50).

Sono stati osservati migliori risultati rispetto al placebo in tutti gli endpoint continui (es., variazione in un parametro di efficacia) al terzo mese con entrambe le dosi di tofacitinib, indipendentemente dalla dose di MTX. Le differenze di trattamento tra tofacitinib 5 o 10 mg BID e placebo erano generalmente a favore di tofacitinib sia per gli endpoint binari (es., proporzione di pazienti che raggiungevano una certa risposta ACR o PASI) che continui. L'entità di queste differenze di trattamento è apparsa sostanzialmente simile indipendentemente dalla dose di MTX. Tuttavia, nel gruppo tofacitinib 5 mg BID, tali differenze sono generalmente apparse numericamente maggiori nei pazienti che ricevevano MTX  $> 15$  mg/settimana rispetto a quelli che ricevevano MTX  $\leq 15$  mg/settimana. Al contrario, nel gruppo tofacitinib 10 mg BID, le differenze erano generalmente maggiori nei pazienti che ricevevano MTX  $\leq 15$  mg/settimana rispetto a quelli che ricevevano dosi  $> 15$  mg/settimana.

Per quanto riguarda l'analisi sulla sicurezza è emerso che nei tutti i gruppi di trattamento, gli AE sono stati riportati nel 42,6% (e interruzioni di trattamento nel 2,7%) dei pazienti che ricevevano MTX  $\leq 15$  mg/settimana, contro il 46,5% dei pazienti che ricevevano MTX di base  $> 15$  mg/settimana (ed il 2,2% di interruzioni). Fino al mese 3, gli AE più comuni nei pazienti che ricevevano MTX  $\leq 15$  mg/settimana erano nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori e cefalea. Nei pazienti che ricevevano dosi di MTX  $> 15$  mg/settimana, gli AE più comuni erano cefalea, infezione del tratto respiratorio superiore e nasofaringite.

Per quanto riguarda gli AE di particolare interesse (AESI) fino al mese 6, due pazienti hanno riportato tumori maligni (tumore della vescica e carcinoma vulvare, entrambi in trattamento con tofacitinib 5 mg due volte al giorno, MTX  $\leq 15$  mg/settimana), un paziente ha riportato un carcinoma basocellulare (tofacitinib 10 mg BID, MTX  $> 15$  mg/settimana), quattro pazienti hanno riportato infezioni gravi (uno in tofacitinib 5 mg BID e tre in tofacitinib 10 mg BID, MTX  $\leq 15$  mg/settimana). Fino al mese 6, nessun paziente ha riportato casi di AE cardiovascolari maggiori, eventi tromboembolici o infezioni opportunistiche.

Per gli endpoint valutati, i pazienti trattati con tofacitinib 5 mg BID hanno mostrato una migliore risposta con MTX a dosi  $> 15$  mg/settimana. Un risultato opposto è stato osservato nei pazienti in trattamento con tofacitinib 10 mg BID. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, non c'è evidenza di nuovi rischi, mostrando similarità indipendentemente dalla dose di MTX somministrata.

Sebbene questo articolo fornisca una analisi esaustiva di dati già esistenti, gli autori ritengono necessario uno studio prospettico di confronto tra tofacitinib in monoterapia, MTX in monoterapia e la combinazione dei due farmaci.

**Conflitti d'interesse:** I conflitti d'interesse sono dichiarati all'interno dell'articolo pubblicato su Clinical Rheumatology

**Parole chiave:** Attività della malattia; Farmaci antireumatici modificanti la malattia; Metotrexato; Artrite psoriasica; Tofacitinib

**Riferimenti bibliografici:** Kivitz AJ, Fitzgerald O, Nash P, Pang S, Azevedo VF, Wang C, et al. Efficacy and safety of tofacitinib by background methotrexate dose in psoriatic arthritis: post hoc exploratory analysis from two phase III trials. Clin Rheumatol 2022;99-511. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05894-2>.

**Valutazione dell'efficacia e tollerabilità di aripiprazolo somministrato per via parenterale una volta al mese rispetto allo stesso somministrato per via orale in pazienti cinesi con schizofrenia acuta: studio clinico randomizzato in doppio cieco, multicentrico, di non-inferiorità**

*A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

La schizofrenia è una malattia cronica caratterizzata da frequenti recidive. Gli antipsicotici rappresentano una strategia terapeutica efficace anche se la mancata aderenza o l'interruzione del trattamento rappresentano il punto debole essendo fattori di rischio di recidive con ricadute onerose sulla gestione di tale patologia. Al fine di superare tale problematica sono state messe a punto formulazioni a lunga durata peraltro raccomandate nelle linee guida oggi disponibili soprattutto in pazienti non-aderenti. L'aripiprazolo è un farmaco antipsicotico di II generazione che agisce come agonista parziale sui recettori dopaminergici D2 e quelli serotoninergici 5-HT1A; esso, inoltre, è caratterizzato da un'attività di agonismo nei confronti del recettore serotoninergico 5-HT2A. L'efficacia e la tollerabilità dell'aripiprazolo sia somministrato per os che quello somministrato mensilmente per il trattamento della schizofrenia sono state già verificate attraverso studi clinici randomizzati e controllati. Da questi studi è emersa la non inferiorità di aripiprazolo somministrato mensilmente, tuttavia, le evidenze sono ancora poco robuste per quel che riguarda l'efficacia di tale antipsicotico così formulato nel trattamento della schizofrenia acuta.

In tale scenario, quindi, è stato condotto uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, multicentrico di non inferiorità al fine di valutare il profilo rischio/beneficio di aripiprazolo somministrato per via parenterale una volta al mese in pazienti con schizofrenia in fase acuta.

Lo studio ha arruolato pazienti da 15 centri partecipanti a partire da maggio 2017 fino ad aprile 2019. Lo studio ha previsto una fase di screening di 13 giorni e un'altra di 12 settimane di trattamento con un monitoraggio di 14 giorni. La fase di screening ha previsto l'ospedalizzazione dei soggetti. Per i pazienti precedentemente esposti ad aripiprazolo o a qualsiasi altra terapia con antipsicotici lo studio ha previsto un periodo di wash-out di 3-7 giorni. Ai pazienti, invece, che non erano stati sottoposti a terapia con aripiprazolo precedentemente sono stati somministrati 10 mg dell'antipsicotico per 3 giorni consecutivi al fine di verificarne la tollerabilità prima di procedere al periodo di wash-out. Al basale i pazienti eleggibili sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 a ricevere o aripiprazolo 400mg 1 volta al mese o lo stesso, ma somministrato per os alla dose di 10-20 mg. Lì dove necessario, il protocollo ha previsto una riduzione a 300 mg di aripiprazolo 1 volta al mese al fine di migliorarne la tollerabilità. I pazienti allocati nel gruppo aripiprazolo 1 volta al mese hanno ricevuto contemporaneamente aripiprazolo per os alla dose di 10-20 mg per due settimane, a cominciare dal giorno della prima iniezione, tutto ciò al fine di mantenere una concentrazione plasmatica simile tra i due gruppi di trattamento. Inoltre, tenuto conto che lo studio era in doppio cieco e considerando le due differenti formulazioni, le iniezioni sono state effettuate da personale indipendente al fine di mantenere la cecità. Tutti i pazienti sono stati ospedalizzati per le prime due settimane di trattamento. I pazienti dimessi sono poi ritornati a controllo ogni due settimane per un periodo totale di 12 settimane e sono stati contattati telefonicamente. I pazienti, di età compresa tra 18-65 anni con diagnosi di schizofrenia, in accordo al Manuale diagnostico e statistico (DSM) IV revisione e confermata attraverso il Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) per la schizofrenia e disturbi psicotici, sono stati arruolati

nello studio. I pazienti avevano manifestato un episodio psicotico allo screening e al basale, definito come presentazione clinica sulla base della scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) con punteggio  $\geq 70$  e sintomi psicotici specifici con punteggio  $\geq 4$  per almeno 2 su 4 specifici items, inclusa la disorganizzazione concettuale, comportamento allucinatorio, persecuzione, pensieri inusuali. Tutti i pazienti, quando non ospedalizzati, vivevano in un contesto stabile con normali abilità. I pazienti sono stati esclusi se il punteggio della scala PANSS mostrava un miglioramento pari a  $\geq 30\%$  tra lo screening e il basale. Inoltre, sono stati esclusi anche i pazienti ospedalizzati per più di 30 giorni nei 3 mesi precedenti o per più di 5 giorni per l'episodio acuto. Lo studio ha escluso anche pazienti resistenti o refrattari a terapia antipsicotica. L'esito primario dello studio è stato la modifica del punteggio totale della PANSS dal basale a 10 settimane. L'esito secondario è stata l'eventuale modifica della scala Clinical Global Impressions—Severity (CGIS) che valuta la gravità della patologia (sempre riferito allo stesso intervallo temporale). Altri esiti secondari sono stati il punteggio alla sottoscala PANSS, quello della scala di valutazione PSP (performance personale e sociale) e della Clinical Global Impression (CGI) e il tasso di risposta (definito come  $\geq 30\%$  di riduzione del punteggio totale della PANSS) alla settimana n. 10. Relativamente alla valutazione della tollerabilità sono stati valutati eventi avversi in corso di terapia, quali sintomi extrapiramidali, esame fisico, peso, segni vitali, esami laboratoristici ed elettrocardiogramma (ECG) fino alla dodicesima settimana. Tutti i test statistici sono stati effettuati a due code con una significatività dello 0,05. L'analisi completa è stata effettuata su tutti i pazienti randomizzati trattati con almeno una dose del farmaco in studio e valutati per almeno una verifica della scala PANSS dal basale. La popolazione per-protocollo era costituita da pazienti senza deviazioni maggiori dal set completo di analisi. Il data set per la valutazione della tollerabilità era rappresentato da pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del trattamento in studio. Per l'analisi di non inferiorità è stato utilizzato un modello misto a misure ripetute. Sulla base dei dati precedenti, il margine di non-inferiorità è stato settato a 7,5 punti con una deviazione standard (DS) di 19 punti. Considerando un tasso di uscita dallo studio del 40%, la dimensione campionaria è stata stimata di 430 pazienti per ottenere una potenza pari al 90% utile a dimostrare una non-inferiorità statisticamente significativa dello 0,05. L'analisi di sensibilità è stata effettuata usando il modello della covarianza (ANCOVA) basato sull'ultima osservazione. L'odds ratio del tasso di risposta e l'intervallo di confidenza Wald-type sono stati analizzati mediante un modello di regressione logistica con il gruppo di trattamento e il centro partecipante considerati quali fattori dovuti alla ridotta dimensione campionaria. In totale sono stati valutati 510 pazienti, di cui 436 randomizzati a ricevere aripiprazolo 1 volta al mese (N. 218) o aripiprazolo per os (N. 218). Successivamente, 13 pazienti che avevano assunto clozapina precedentemente sono stati arruolati nello studio dopo la conferma che gli stessi non avessero assunto tale antipsicotico per un tempo e dosaggio adeguato e che non fossero refrattari. Pertanto, un totale di 159 e 165 pazienti sono stati assegnati rispettivamente a ricevere aripiprazolo per via parenterale mensilmente e lo stesso, ma per via orale. Le motivazioni più frequenti dell'interruzione durante le 10 settimane sono state la mancanza di efficacia e la scarsa compliance (25 pazienti nel gruppo aripiprazolo 1 volta al mese e 11 nel gruppo aripiprazolo compresse). Le caratteristiche demografiche e quelle al basale sono risultate simili tra i due gruppi. Tutti i pazienti erano cinesi, l'età media era di 33 anni e la maggior parte (71,6%) di sesso femminile. I pazienti arruolati con primo episodio o episodi ricorrenti sono risultati 64 e 154 nel gruppo aripiprazolo somministrato una volta al mese e 78 e 140 nell'altro gruppo. 217 pazienti hanno ricevuto la prima iniezione di aripiprazolo. Alla quarta settimana, il dosaggio della seconda iniezione è stato ridotto da 400 a 300 mg in 6 pazienti. La media di dosaggio di aripiprazolo somministrato 1 volta al mese è stata di  $398,1 \pm 10,3$  mg/iniezione, in media l'aripiprazolo per os è stato somministrato alla dose di  $16,9 \pm 3,2$  mg/giorno. La compliance nel gruppo aripiprazolo per os è stata del 98,6%. In media il punteggio totale della scala PANSS, dal basale alla decima settimana, è cambiato di  $-33,6 \pm 1,1$  punti nel gruppo aripiprazolo una volta al mese e di  $-34,8 \pm 1,1$  nel gruppo aripiprazolo per os, con una differenza tra i due gruppi di  $-1,2$  (95% Intervallo di Confidenza IC:  $-4,1$  to  $1,7$ ). La non-inferiorità di aripiprazolo 1 volta al mese rispetto allo stesso, somministrato come compresse per os, rispetto alla modifica del punteggio totale della scala PANSS è stato di  $-4,1$ , valore superiore al limite inferiore del margine di non-inferiorità di  $-7,5$ . Anche dall'analisi di sensibilità è stata confermata la non-inferiorità. Relativamente agli esiti secondari, dall'analisi non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi. In termini di

tollerabilità, 6 pazienti nel gruppo aripiprazolo 1 volta al mese e 7 nel gruppo aripiprazolo per os hanno manifestato un evento avverso causa, poi, della sospensione del trattamento, ma dal confronto non è emersa una differenza significativa tra i due gruppi. Nei due gruppi l'incidenza di eventi avversi considerate le 12 settimane è stata del 5%. In totale 168 pazienti del gruppo aripiprazolo 1 volta al mese e 197 dell'altro gruppo hanno manifestato almeno un evento avverso; i più frequentemente osservati nel gruppo aripiprazolo 1 volta al mese sono stati aumento di peso, acatisia, costipazione, nasofaringite, disordini extrapiramidali e insonnia. Solo un paziente del gruppo aripiprazolo per os ha manifestato un temporaneo prolungamento dell'intervallo QT, risoltosi durante il prosieguo dello studio. Inoltre, eventi avversi gravi sono stati osservati in 8 pazienti trattati con aripiprazolo 1 volta al mese e in 7 pazienti del gruppo di confronto. In particolare, tali eventi sono stati il peggioramento della schizofrenia. Inoltre, è stato registrato un decesso per annegamento osservato nel gruppo aripiprazolo per os, ma non correlato al farmaco. In media l'aumento di peso nel gruppo aripiprazolo 1 volta al mese è stato di  $2.4 \pm 4.1$  kg e di  $1.7 \pm 3.7$  kg nel gruppo di confronto. L'aumento di peso è risultato tempo dipendente in entrambi i gruppi. Solo una piccola proporzione di pazienti trattati con aripiprazolo 1 volta al mese hanno manifestato lievi eventi avversi in sede di iniezione.

In conclusione, i dati dello studio confermano la non-inferiorità di aripiprazolo somministrato per via parenterale una volta al mese suggerendo dunque che tale formulazione possa rappresentare una valida alternativa per il trattamento degli episodi schizofrenici acuti.

**Riferimenti bibliografici:** Xiao L, Zhao Q, Li AN, Sun J, Wu B, Wang L, Zhang H, Zhang R, Li K, Xu X, Liu T, Zhang W, Xie S, Xu X, Tan Y, Zhang K, Zhang H, Guan N, Xian M, Uki M, Wang G. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly versus oral aripiprazole in Chinese patients with acute schizophrenia: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 Jan;239(1):243-251. doi: 10.1007/s00213-021-06044-x. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34989824.

**Conflitto di interessi:** alcuni autori hanno dichiarato i propri conflitti di interesse.

**Parole chiave:** Schizofrenia • Acuto • Aripiprazolo una volta/mese • antipsicotici a lunga durata di azione iniettabili • studio clinico randomizzato e controllato.

### Efficacia dell'amiodarone vs digitale per il controllo della frequenza cardiaca nei pazienti critici con nuova insorgenza di fibrillazione atriale

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La fibrillazione atriale di nuova insorgenza (New-onset of atrial fibrillation, NOAF) è l'aritmia cardiaca acuta più comune nei pazienti critici. La NOAF può portare a effetti avversi emodinamici, embolia sistemica e ictus. In linea di principio esistono due strategie di trattamento agenti sul controllo della frequenza e del ritmo. Le linee guida ad oggi disponibili mirano al trattamento della fibrillazione atriale nel paziente non critico, mentre nel paziente critico le evidenze sono scarse.

Studi recenti hanno mostrato risultati comparabili per le strategie di controllo della frequenza e del ritmo cardiaco nella NOAF post-operatoria dopo cardiocirurgia. Esistono vari farmaci come beta-bloccanti, calcio-antagonisti, preparati digitalici e amiodarone che possono essere utilizzati in terapia intensiva per il controllo della frequenza. Soprattutto nei pazienti critici, la sicurezza dei beta-bloccanti e dei calcio-antagonisti è considerata controversa a causa del rischio di eventi avversi ipotensivi. Pertanto, l'amiodarone e la digitale sono spesso usati nel paziente critico. Tuttavia, l'efficacia dei preparati digitalici in pazienti critici con un alto tono simpatico non è chiara a causa del loro meccanismo dipendente dal tono vagale. Al momento non ci sono studi comparativi importanti sull'efficacia del controllo della frequenza dei preparati a base di digitale e amiodarone nei pazienti critici.

Una recente revisione sulle strategie di trattamento per la NOAF non ha dimostrato alcun dato che confronti l'efficacia della digitale e dell'amiodarone per il controllo della frequenza nella NOAF. In un recente studio osservazionale multicentrico che ha confrontato l'effetto di diversi farmaci per il controllo della frequenza nella NOAF, sono stati inclusi meno di 50 pazienti trattati con digitale. Dati retrospettivi molto recenti suggeriscono che l'amiodarone potrebbe

essere preferibile per i pazienti in terapia intensiva non differenziati con NOAF, ma anche questa conclusione era limitata a una piccola dimensione del campione di pazienti.

Lo studio retrospettivo di seguito presentato, pubblicato su Scientific Reports (Nature Portfolio) ha valutato l'efficacia della digitale rispetto all'amiodarone nella NOAF per il controllo della frequenza cardiaca nell'unità di terapia intensiva.

Questo studio retrospettivo ha incluso pazienti ricoverati nell'unità di terapia intensiva di anestesia (ICU, Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, Scuola di Medicina di Hannover) da gennaio 2015 a luglio 2020. L'unità di terapia intensiva di anestesia è una delle sei unità di terapia intensiva chirurgica indipendenti presso Hannover Medical School, un ospedale di assistenza terziaria, e fornisce assistenza a diverse tipologie di pazienti (come assistenza post-chirurgica per circa l'80%, post-intervento per il 10% e medica per il 10%). In tale realtà, non vi era una procedura operativa standard dedicata per la gestione della fibrillazione atriale di nuova insorgenza, il medico di terapia intensiva incaricato era responsabile della diagnosi, della gestione e della scelta dei farmaci in questi pazienti.

Questo studio è stato finalizzato al confronto dell'efficacia dell'amiodarone rispetto alla digitale in pazienti critici con NOAF. Sono stati, quindi, inclusi pazienti (1) con NOAF diagnosticata dal medico curante, (2) senza precedente trattamento con amiodarone o digitale, (3) con una durata del trattamento in terapia intensiva di almeno 24 ore e (4) di età pari o superiore a 18 anni. I pazienti sono stati esclusi se (1) erano stati ricoverati ripetutamente (è stata valutata solo la degenza più recente nell'intervallo di studio), (2) era stata documentata o suggerita clinicamente una fibrillazione atriale persistente di lunga durata, (3) la degenza in terapia intensiva era stata inferiore a 6 ore dopo l'inizio del trattamento della fibrillazione atriale, (4) i pazienti sono stati sottoposti a terapia con dispositivo di assistenza ventricolare sinistra o ossigenazione extracorporea a membrana, (5) era stata eseguita cardioversione dopo terapia con digitale o amiodarone (esclusione dall'analisi principale a causa dell'interferenza con l'effetto del farmaco), (6) i pazienti avevano ricevuto sia amiodarone che digitale entro 72 ore, o (7) se il medico curante aveva scelto una strategia di trattamento senza amiodarone e digitale.

Il trattamento nella terapia intensiva è stato documentato utilizzando il sistema di gestione dei dati del paziente (PDMS) m.life (medisite GmbH, Hannover, Germania). I dati del paziente (dati antropometrici e di riferimento, farmaci, anamnesi, parametri vitali, dati in terapia intensiva) sono stati estratti manualmente in un foglio di lavoro basato su Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) con questi dati archiviati su un server intraospedaliero protetto. Dopo il controllo incrociato di questi fogli di lavoro, i dati identificativi del paziente sono stati eliminati e successivamente esportati in SPSS (SPSS, Chicago, IL) per l'analisi dei dati anonimizzata.

La principale misura di esito è stata definita come il tempo intercorso dall'inizio della terapia con amiodarone o digitale al raggiungimento di una frequenza cardiaca <110 battiti al minuto (bpm) per almeno 1 ora. Secondo i dati di studi prospettici, il controllo della frequenza cardiaca a <110 bpm è equivalente al controllo del ritmo in termini di esito clinico. Letture rappresentative della frequenza cardiaca sono state documentate un'ora prima del trattamento con amiodarone o digitale, nonché 3, 6, 12, 24, 48 e 72 ore successive (a patto che il paziente fosse ancora trattato in terapia intensiva). Le misurazioni degli esiti secondari erano (1) delta della frequenza cardiaca rispetto all'inizio del trattamento e (2) ore in ritmo sinusale entro le prime 24 ore dopo il trattamento; (3) ore fino alla conversione del ritmo sinusale (fino a 72 h), (4) parametri vitali alla conversione del ritmo sinusale, (5) cambiamenti nella stabilità emodinamica associata al trattamento della FA misurata dalla variazione della dose di vasopressori e (6) comparsa di episodi di bradicardia (frequenza cardiaca <50 bpm per >10 min).

Tutti gli 8.611 ricoveri avuti in terapia intensiva tra gennaio 2015 e luglio 2020 sono stati selezionati per questo studio. Per il 13,5% (n=1177) dei pazienti era documentato il trattamento con amiodarone o digitale per via endovenosa. Nel 4,8% (n=412) dei pazienti si registrava una nuova insorgenza di fibrillazione atriale. In questi, 103 pazienti sono stati trattati con cardioversione elettrica dopo amiodarone o digitale (amiodarone: 38%, digitale 11%; p<0,001), e sono stati eliminati dall'analisi principale per motivi di interferenza con il trattamento.

Dei 209 pazienti rimasti per l'analisi finale, 92 pazienti sono stati trattati solo con amiodarone e 117 pazienti hanno ricevuto solo farmaci digitalici. I pazienti che avevano ricevuto amiodarone per nuova insorgenza di fibrillazione atriale presentavano una gravità della malattia maggiore rispetto ai pazienti trattati con digitale. Le dosi mediane nelle prime 24 ore dopo l'inizio del trattamento erano 0,6 mg [IQR: da 0,4 a 0,8 mg] per digitossina, 0,8 mg [IQR: da 0,5 a 1,0 mg] per digossina o 300 mg [IQR: da 300 a 1000 mg] per amiodarone. Entro 72 ore dall'inizio del trattamento, le dosi mediane erano 0,9 mg [IQR da 0,7 a 1,1 mg] per digitossina, 1,1 mg [IQR: da 0,8 a 1,6 mg] per digossina o 500 mg (da 300 a 1450 mg) per amiodarone.

I pazienti che ricevevano amiodarone o digitale presentavano una consistente diminuzione della frequenza cardiaca durante l'intervallo di studio di 72 ore ( $p < 0,001$ ). All'inizio del trattamento 132 pazienti presentavano una frequenza cardiaca  $> 110$  bpm. All'interno di questo gruppo, il tempo per il controllo della frequenza cardiaca  $< 110$  bpm è stato raggiunto prima nei pazienti trattati con amiodarone rispetto alla digitale (2 h [IQR: da 1 h a 6 h] contro 4 h (da 2 h a 12 h;  $p = 0,003$ ). Due pazienti trattati con amiodarone rispetto a un paziente trattato con digitale non hanno mai raggiunto un controllo della frequenza cardiaca  $< 110$  bpm entro 72 ore dall'inizio del trattamento ( $p = 0,427$ ). Tredici (14%) pazienti trattati con amiodarone rispetto a 66 (56%) trattati con digitale non hanno mai raggiunto il ritmo sinusale entro 72 ore dall'inizio del trattamento ( $p < 0,001$ ). All'inizio del trattamento, i pazienti che ricevevano amiodarone presentavano una frequenza cardiaca più elevata rispetto ai pazienti che ricevevano digitale (133 bpm [IQR: da 109 bpm a 147 bpm] contro 116 bpm [IQR: da 100 bpm a 133 bpm];  $p < 0,001$ ). Tuttavia, nell'analisi per propensity score, la riduzione più efficace della frequenza cardiaca in associazione con amiodarone è rimasta statisticamente significativa.

Inoltre, i pazienti trattati con amiodarone e digitale hanno presentato una progressiva riduzione della frequenza cardiaca durante l'intervallo di studio di 72 ore ( $p < 0,001$ ). La massima riduzione relativa della frequenza cardiaca è stata rilevata 72 ore prima dell'inizio del trattamento nei pazienti trattati con amiodarone ( $- 51$  bpm; IQR: da  $- 70$  bpm a  $- 18$  bpm) e 48 ore dopo l'inizio del trattamento nei pazienti trattati con digitale ( $- 26$  bpm; IQR:  $-$  da 50 bpm a  $- 9$  bpm). Tre ore dopo l'inizio del trattamento, i pazienti trattati con amiodarone hanno raggiunto una riduzione mediana di  $-15$  bpm rispetto a  $-7$  bpm nei pazienti trattati con digitale ( $p < 0,001$ ). I confronti per sottogruppi di pazienti trattati con amiodarone hanno mostrato una continua riduzione aggiuntiva della frequenza cardiaca mediana fino a 12 ore dopo l'inizio del trattamento ( $-42$  bpm;  $p = 0,003$ ). In confronto, la frequenza cardiaca nei pazienti trattati con digitale non è diminuita in modo significativo 6 h dopo il trattamento (6 h:  $- 11$  bpm,  $p = 0,004$ ; 12 h:  $- 14$  bpm,  $p = 0,143$ ). La riduzione relativa della frequenza cardiaca era quasi il doppio nei pazienti trattati con amiodarone rispetto ai pazienti trattati con digitale ( $p < 0,05$  per il delta della frequenza cardiaca, confrontando amiodarone e digitale).

I pazienti trattati con amiodarone presentavano una durata significativamente più lunga in ore del ritmo sinusale rispetto ai pazienti trattati con digitale entro 24 h dall'inizio del trattamento (6 h [IQR: da 6 h a 22 h] rispetto a 0 h [IQR: da 0 h a 16 h];  $p < 0,001$ ). Per quanto riguarda il punto temporale della prima conversione dalla fibrillazione atriale al ritmo sinusale, non sono state riscontrate differenze tra i pazienti trattati con amiodarone e quelli trattati con digitale (3 ore vs 2 ore;  $p = 0,755$ ). Non vi erano differenze tra la pressione arteriosa sistolica e la pressione arteriosa media. Episodi bradicardici (frequenza cardiaca  $< 50$  bpm per  $> 10$  min) entro 72 ore dall'inizio del trattamento si sono verificati più frequentemente nei pazienti trattati con amiodarone rispetto ai pazienti trattati con digitale (7,7% contro 3,4%;  $p = 0,019$ ). Considerando ulteriori co-trattamenti per il controllo della frequenza cardiaca, 108 pazienti hanno ricevuto beta-bloccanti aggiuntivi, ma senza una significativa differenza tra i pazienti trattati con amiodarone e digitale ( $p = 0,325$ ), così come 25 pazienti hanno ricevuto calcio-antagonisti, ma senza una differenza significativa ( $p = 0,086$ ). La cardioversione elettrica dopo la terapia farmacologica ha portato alla conversione in ritmo sinusale in 24 (23%) pazienti. Per quanto riguarda il successo della cardioversione, l'amiodarone è stato associato a un aumento del successo della cardioversione (amiodarone 32% vs digitale 13%;  $p = 0,019$ ). L'incidenza della bradicardia post-shock non era statisticamente diversa nei pazienti che ricevevano amiodarone, digitale o entrambi i farmaci entro 24 h ( $p = 0,350$ ) e 72 h prima dell'inizio del trattamento ( $p = 0,554$ ), ma questa analisi era probabilmente sottodimensionata. Nel 26,3%



(n=55) dei pazienti inclusi nello studio è stata diagnosticata una sepsi (27 (49%) polmonare; 14 (25%) addominale; 16 (29%) urogenitale; 20 (36%) batteriemia).

Dai risultati di questo studio retrospettivo è emerso che l'amiodarone rispetto alla digitale è stato associato ad una più rapida diminuzione clinicamente significativa della frequenza cardiaca, durante il trattamento della NOAF in pazienti critici. Durante l'intervallo di studio di 72 dall'inizio del trattamento, l'amiodarone è stato associato a una riduzione assoluta della frequenza cardiaca di 10 bpm in più rispetto alla digitale e una riduzione relativa della frequenza cardiaca due volte più efficace della digitale.

Tra i limiti dello studio, gli autori hanno sottolineato che il confronto dell'efficacia tra i due farmaci in studio potrebbe essere influenzato da pregiudizi dovuti al design retrospettivo dello studio. I medici potrebbero aver scelto di utilizzare l'amiodarone piuttosto che la digossina nei pazienti più malati o in base ad altre caratteristiche del paziente. Tuttavia, l'evidenza emersa da tale studio di una maggiore efficacia con l'amiodarone rispetto alla digitale nei pazienti in terapia intensiva con NOAF è in linea con altri dati di letteratura e sottolinea la necessità di considerare lo stato fisiologico nel trattamento della NOAF. Sebbene sia stata valutata l'efficacia del trattamento rispetto alla frequenza cardiaca, bisogna tenere conto che questa è solo una variabile rispetto al trattamento della fibrillazione atriale.

A causa del design retrospettivo dello studio, sono state rilevate differenze di base rilevanti associate all'amiodarone rispetto ai pazienti trattati con digitale. Non si possono, quindi, escludere bias nella selezione del trattamento in base alla frequenza cardiaca iniziale, alla funzione renale, alla gravità dell'instabilità emodinamica, alla presenza o assenza di insufficienza cardiaca. D'altro canto, questo studio si è basato su un ampio database per il confronto diretto del trattamento con amiodarone e digitale nei pazienti in terapia intensiva con NOAF.

In conclusione, il trattamento con amiodarone o digitale è stato associato a una significativa diminuzione della frequenza ventricolare nei pazienti critici con nuova insorgenza di fibrillazione atriale. I dati indicavano che il trattamento con amiodarone aveva un effetto di blocco più rapido sul nodo AV e l'efficacia del controllo della frequenza cardiaca era maggiore rispetto alla digitale. Tuttavia, questo era anche associato a una maggiore incidenza di ipotensione e bradicardia.

**Parole chiave:** efficacia, fibrillazione atriale di nuova insorgenza, amiodarone, digitale, pazienti critici, studio retrospettivo

**Conflitto di interesse:** Nessun conflitto di interesse dichiarato da parte degli autori.

**Riferimento bibliografico:**

Gillmann HJ, Busche P, Leffler A, Stueber T. Effectiveness of amiodarone versus digitalis for heart rate control in critically ill patients with new-onset atrial fibrillation. *Sci Rep.* 2022 Feb 17;12(1):2712.

**Manifestazioni neurologiche correlate agli inibitori del checkpoint immunitario: ricerca traslazionale inversa utilizzando i dati europei sulla sicurezza del mondo reale**

*A cura della Dott. Marco Bonaso e del Dott. Marco Tuccori*

Le terapie di blocco del checkpoint immunitario hanno migliorato significativamente la prognosi e la sopravvivenza dei pazienti oncologici, rappresentando una pietra miliare importante e innovativa nel campo dell'immuno-oncologia. Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI), infatti, inibendo l'interazione tra i checkpoint immunitari espressi sulle cellule T, come la proteina della morte cellulare programmata - 1 (PD-1), l'antigene citotossico dei linfociti T4 (CTLA-4) e i loro ligandi (PD-L1 e CD80/86) espressi dalle cellule tumorali/antigene presentanti, inducono l'attivazione di cellule effettrici T che prendono di mira le cellule tumorali. Ad oggi, in Europa, sette ICI sono stati autorizzati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ovvero un agente anti-CTLA-4 (ipilimumab, il primo autorizzato nel 2011), tre inibitori

del PD-1 (pembrolizumab e nivolumab, entrambi autorizzati nel 2015 e cemiplimab, autorizzato a giugno 2019), e tre agenti anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab e durvalumab, autorizzati tra il 2017 e il 2018). Dal 2015 è stata approvata dall'EMA anche la terapia di associazione con nivolumab e ipilimumab, che consente di ottenere risposte a lungo termine in percentuali più elevate di pazienti (fino al 60%) rispetto alle monoterapie (20%–40%). Altri ICI aggiuntivi sono già stati autorizzati in Cina e negli USA, come tremelimumab e camrelizumab e nuove generazioni di ICI in terapie mono o combinate sono attualmente in fase di sviluppo preclinico e clinico al fine di ottenere trattamenti contro il cancro più sicuri ed efficaci. Tuttavia, questi trattamenti possono indurre gravi conseguenze, come le reazioni avverse neurologiche immuno-correlate ai farmaci (NirADR); sebbene si tratti di complicazioni rare, possono essere clinicamente gravi e con un impatto importante sulla qualità della vita dei pazienti.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare le complicanze neurologiche correlate agli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) osservati nel contesto della pratica clinica europea attraverso l'analisi del database europeo di farmacovigilanza EudraVigilance.

È stata effettuata un'analisi descrittiva delle segnalazioni spontanee riguardanti le reazioni avverse neurologiche immuno-correlate a ICI raccolte da gennaio 2010 fino al 7 febbraio 2020 nel database europeo di farmacovigilanza EudraVigilance. Le NirADR sono state classificate secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) e in particolare sono stati selezionati tutti i disturbi nervosi che si verificavano in pazienti trattati con ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, durvalumab, avelumab o trattamenti combinati di ICI. I risultati complessivi sono stati analizzati fornendo informazioni sulle complicanze neurologiche, in particolare per quanto riguarda il tipo di eventi classificati nei termini di gruppo di alto livello (MedDRA HLG), il loro esito e i tassi di mortalità. Inoltre, sono stati analizzati i trattamenti con ICI coinvolti e le loro indicazioni terapeutiche, nonché la loro distribuzione per genere delle complicanze. È stato infine esaminato la sovrapposizione di più complicanze neurologiche negli stessi pazienti, in particolare, concentrandosi su alcuni eventi di maggiore interesse clinico, come encefalopatia, encefalite, meningite, convulsioni, morbo di Parkinson, miastenia grave e sindrome di Guillain-Barré. Nell'analisi, è stato utilizzato il test del chi-quadrato per valutare se le differenze fossero statisticamente significative ( $p < 0,05$ ) e, al fine di identificare un'ipotetica diversa probabilità di segnalazione delle tipologie NirADR tra le classi di ICI, è stata effettuata un'analisi di sproporzionalità. Il reporting odds ratio (ROR) con IC 95% è stato calcolato confrontando le diverse classi di ICI tra loro in base al loro target farmacologico (CTLA-4, PD-1 o il suo ligando PD-L1).

Nel periodo di studio sono stati raccolti complessivamente 4.875 casi che descrivono 6.429 eventi neurologici come sospette complicazioni dei trattamenti con ICI. Questi erano principalmente correlati agli agenti anti-PD-1 nivolumab (N = 2.520; 39%) e pembrolizumab (N = 2.069; 32%), seguiti dalla terapia di combinazione ipilimumab/nivolumab (N = 609; 10%) e ipilimumab (N = 602; 9%) o atezolizumab (N = 343; 5%) in monoterapia. Indipendentemente dalla natura dell'evento neurologico e degli ICI coinvolti, è stata riscontrata una distribuzione di genere con un carico maggiore per i pazienti di sesso maschile (N = 3.787; 59%) rispetto a pazienti di sesso femminile (N = 2.434; 38%). Gli eventi neurologici riportati nei pazienti di sesso maschile erano inoltre più eterogenei e vari rispetto alle pazienti di sesso femminile. Sebbene l'esito fosse sconosciuto per metà degli eventi neurologici raccolti, il 14% delle conseguenze neurologiche correlate agli ICI ha avuto una risoluzione completa e il 13% era in risoluzione, mentre il 23% degli eventi ha avuto ricadute sfavorevoli, inclusi eventi fatali (7%), non risolti (15%) o risolti con sequele (1%). In particolare, tra i 429 eventi con esito fatale, gli eventi più frequentemente descritti sono stati la miastenia grave (N = 49), l'emorragia cerebrale (N = 34) e l'incidente cerebrovascolare (N = 25). Per quanto riguarda invece la distribuzione degli esiti classificati per i trattamenti con ICI, nivolumab e pembrolizumab sono stati i trattamenti maggiormente coinvolti nei casi fatali segnalati (rispettivamente 168/429 e 160/429), mentre pembrolizumab è stato principalmente coinvolto in eventi neurologici non risolti rispetto a nivolumab (453 contro 296 eventi). Analizzando i dati per HLG, la maggior parte delle conseguenze neurologiche è stata classificata come "Disturbi neurologici non classificati altrove (NCA)" (N = 2.076; 32%) e, le diagnosi neurologiche

appartenenti a questo HLTG più frequentemente descritte erano vertigini (N = 250), ipoestesia (N= 140) e sonnolenza (N = 130). In 1.094 casi su 4.875 (22%), più NirADR si sovrapponevano ad altre complicanze neurologiche: in particolare, convulsioni (N = 131), encefalite (N = 117) e la meningite (N = 56) erano le complicanze neurologiche che si sovrapponevano più frequentemente ad altri eventi neurologici. Inoltre, è emersa un'interessante sovrapposizione di miastenia grave con miosite o miocardite. Dall'analisi di disproporzione, applicando il ROR è emersa una maggiore probabilità di segnalazione di neuropatie periferiche e mal di testa con l'agente anti-CTLA-4 ipilimumab rispetto agli agenti anti-PD-1 e anti-PD-L1. Gli agenti anti-PD-1 erano invece associati a una maggiore probabilità di segnalazione di disturbi neuromuscolari piuttosto che altri tipi di eventi neurologici rispetto agli ICI mirati a PD-L1 e CTLA-4. In ultimo, sono stati ricercati in letteratura i meccanismi ipotizzati che potrebbero spiegare l'insorgenza di queste complicanze neurologiche legate agli ICI. Alla base di questi disturbi sono stati infatti ipotizzati diversi meccanismi patogeni, tra cui il danno neuronale da cellule T e autoanticorpi e/o processi infiammatori mediati da citochine. Tuttavia, la patogenesi di queste complicanze legate agli ICI non è del tutto chiara.

Considerando le recenti autorizzazioni all'immissione in commercio degli ICI, sono fortemente necessari ulteriori studi per valutare il loro profilo di sicurezza neurologica. È altrettanto necessario comprendere i meccanismi patogeni alla base di questi disturbi, al fine di identificare specifici biomarcatori utili per predire l'insorgenza di NirADR. Queste complicazioni possono infatti mettere in pericolo la vita dei pazienti o compromettere le loro attività quotidiane, oltre ad avere anche un onere economico significativo. Pertanto, non essendo ancora oggi disponibili strategie specifiche per la prevenzione delle NirADR correlate a ICI, gli oncologi dovrebbero monitorare da vicino i loro pazienti, essere preparati a diagnosticare precocemente i possibili esiti neurologici correlati agli ICI in collaborazione con i neurologi e trattare i loro pazienti in modo appropriato, al fine di evitare gravi sequele e l'interruzione permanente di questi trattamenti. Inoltre, dovrebbero informare ed educare i loro pazienti a segnalare immediatamente qualsiasi nuovo sintomo o peggioramento di quelli preesistenti durante il trattamento con questa classe di farmaci.

**Parole chiave:** inibitori del checkpoint immunitario, tossicità neurologica, eventi avversi immuno-correlati, immunoterapia, sorveglianza post-marketing, ricerca traslazionale, database EudraVigilance

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano che la ricerca è stata condotta in assenza di rapporti commerciali o finanziari che possano essere interpretati come un potenziale conflitto di interessi.

**Riferimento bibliografico:** Ruggiero, R., Stelitano, B., Fraenza, F., di Mauro, G., Scavone, C., Sportiello, L., Rafaniello, C., Di Napoli, R., Danesi, R., Del Re, M., Rossi, F., & Capuano, A. (2022). Neurological Manifestations Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Reverse Translational Research by Using the European Real-World Safety Data. *Frontiers in Oncology*, 0, 828. <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.824511>

---

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

---

#### **Complicanze associate all'uso dello stent bioassorbibile PROPEL a rilascio di mometasone furoato per la cavità nasale negli anni dal 2012 al 2020**

*A cura della Prof.ssa Cristina Luceri*

Lo stent per i seni paranasali a rilascio di corticosteroidi (BCES) bioassorbibile PROPEL (Intersect ENT) è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2011 come terapia aggiuntiva alla gestione della sinusite cronica dopo chirurgia endoscopica dei seni paranasali (FESS). L'obiettivo della FESS è quello di riaprire chirurgicamente le naturali vie di drenaggio delle secrezioni nasali dai seni paranasali, per ristabilire la loro corretta funzionalità. Le cause più comuni di recidiva e/o insuccesso della chirurgia sono la poliposi ricorrente,

l'infiammazione, la formazione di aderenze, la lateralizzazione del turbinato medio e la stenosi del setto. Gli stent per i seni paranasali ad eluizione di steroidi consentono di somministrare localmente, farmaci antinfiammatori, evitando così possibili effetti sistemici. Lo stent Propel fornisce steroidi per un periodo di 30 giorni prima di dissolversi. Diverse meta-analisi e studi clinici hanno dimostrato l'efficacia degli stent per i seni paranasali a rilascio di steroidi nel migliorare i risultati chirurgici, con guarigione più rapida di ferite, ridotta formazione di polipi e risoluzione dello stato infiammatorio. La banca dati Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) raccoglie le segnalazioni di eventi avversi relativi ai dispositivi medici approvati dalla FDA, sia quelli legati al malfunzionamento del dispositivo che quelli che hanno interessato direttamente il paziente. Queste segnalazioni sono richieste ai produttori e distributori di dispositivi medici e possono essere inviate su base volontaria anche da operatori sanitari, pazienti e consumatori. A partire dal 2017, sono stati pubblicati 120 articoli che fanno riferimento al database MAUDE per analizzare gli eventi avversi relativi ai dispositivi medici.

Scopo del presente studio è stata l'analisi di tutte le segnalazioni di possibili eventi avversi in seguito ad impianto dello stent per i seni paranasali PROPEL, registrate nel database MAUDE nel periodo dal 2012 al 2020.

La ricerca eseguita tra il 1° gennaio 2012 e il 31 dicembre 2020 ha identificato 47 medical device reports (MDR) presenti nel MAUDE. Dopo aver escluso tutti gli MDR duplicati o con dati insufficienti per l'analisi, questo studio ha analizzato 25 MDR classificando gli eventi avversi come (1) eventi avversi nel paziente e (2) malfunzionamenti del dispositivo. Gli eventi avversi sul paziente includevano: infezioni, risposta vagale, perdita di liquido cerebrospinale, complicanze oftalmologiche, allergie o reazioni da corpo estraneo, epistassi, ostruzione orofaringea, perforazione del setto, mal di testa/dolore, lateralizzazione del turbinato medio, necrosi da pressione e infezioni oftalmiche da herpes zoster. I malfunzionamenti del dispositivo includevano la migrazione o l'espulsione dell'impianto.

I 25 MDR inclusi nello studio erano relativi a 40 eventi avversi, 32 (80%) riguardanti il paziente e 8 (20%) il malfunzionamento del dispositivo. Tra i 32 eventi avversi, sono stati identificati come più comuni le infezioni (n=7, 21,8%), l'ostruzione orofaringea (n=5, 15,6%) e il mal di testa/dolore (n= 4, 12,5%). Ci sono state anche 2 segnalazioni di perdita di liquido cerebrospinale e 1 segnalazione di infezione opportunistica da herpes zoster. Il malfunzionamento segnalato più comunemente è stata la migrazione ed espulsione dell'impianto (n=7, 87,5%). Gli eventi avversi in pazienti, che hanno richiesto una procedura interventistica, hanno determinato la sostituzione dell'impianto (n=18, 36,7%), una chirurgia endoscopica di revisione (n=11, 22,4%), un trattamento farmacologico (n=8, 16,3%) o consultazioni oftalmologiche (n=3, 6,1%).

Gli stent PROPEL sono arrivati sul mercato a partire dal 2011 e si calcola che fino ad oggi siano stati impiantati in un totale di 350.000 soggetti, di cui 200.000 solo negli ultimi 4 anni. Nei tre studi clinici più ampi, nei quali è stata valutata la loro efficacia, si sono verificati 3 eventi avversi su un totale di 386 impianti, quali l'aumento della pressione e irritazione del seno, formazione di croste e di tessuto di granulazione che ha richiesto la rimozione dello stent, o un'infezione del seno controlaterale. In uno studio clinico del 2017, su 80 pazienti con stent per i seni paranasali, si sono verificati 3 eventi avversi (mal di testa, epistassi e sinusite acuta).

L'analisi delle segnalazioni inserite nel database MAUDE ha fatto emergere che l'evento avverso più comune è stato l'insorgenza di infezioni fungine o batteriche che hanno richiesto in alcuni casi il trattamento farmacologico. Il secondo evento avverso più comune è stata l'ostruzione orofaringea legata alla migrazione dello stent che è anche il più comune caso di malfunzionamento del dispositivo. Dei 5 casi di ostruzione orofaringea, 3 hanno richiesto una visita al pronto soccorso mentre 2 pazienti hanno espulso lo stent attraverso la cavità orale, senza bisogno di alcun intervento. Uno dei due casi dove si è osservata perdita di liquido cerebrospinale riguardava un paziente con pregressa storia di perdita di liquido cerebrospinale. Il secondo caso è stato attribuito ad un inserimento improprio dello stent in un paziente già operato nella stessa sede.

Nel complesso, dei 40 eventi avversi identificati nello studio, 18 hanno richiesto la rimozione o sostituzione dello stent e 11 una chirurgia endoscopica di revisione. A questo proposito gli

autori hanno eseguito una valutazione farmacoeconomica calcolando i costi medi dell'impianto (\$ 695), spesso inserito bilateralmente, e della FESS completa o parziale (\$ 2549-4281). Se da un lato questi stent sono utili per prevenire la necessità di un intervento chirurgico di revisione, in alcuni rari casi risulta necessario invece sottoporre i pazienti ad ulteriori interventi chirurgici. Gli autori hanno identificato come principale limite dello studio, la base volontaria delle segnalazioni raccolte nel database MAUDE e il fatto che le segnalazioni spesso forniscano anamnesi incomplete dove mancano le informazioni riguardanti età e sesso del paziente, anatomia dei seni paranasali, comorbidità, visite ospedaliere e referti operatori.

Questo studio è la prima analisi di eventi avversi post-marketing associati all'uso di stent per i seni paranasali a rilascio di steroidi. In conclusione, gli stent per i seni paranasali PROPEL sono risultati efficaci nel prevenire le complicanze in seguito a FESS ed hanno determinato un basso numero di eventi avversi. Alcune delle complicanze osservate come ad esempio infezioni, mal di testa e dolore sono state considerate comunque attese dopo la sola FESS, eccetto le reazioni avverse da posizionamento dello stent. Valutazioni di questo tipo possono aiutare il processo decisionale per un loro utilizzo appropriato ed evidenziare potenziali complicanze delle quali il medico dovrebbe essere consapevole al fine di ridurre al minimo l'eventuale insorgenza.

**Parole chiave:** evento avverso, chirurgia endoscopica dei seni paranasali, stent per i seni paranasali.

**Conflitto d'interesse:** nessuno

**Riferimento bibliografico:** Shah VN, et al. Complications Associated with PROPEL Mometasone Furoate Bioabsorbable Drug-eluting Sinus Stents From 2012 to 2020. *Am J Rhinol Allergy.* 2022 Mar;36(2):185-190. doi: 10.1177/19458924211035641.

### **Infusione sottocutanea di Gammanorm® tramite pompa o infusione rapida con siringa: impatto del dispositivo sulla qualità di vita in pazienti adulti con immunodeficienze primarie**

*A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere*

Pazienti affetti da immunodeficienza primaria (PID) presentano un rischio maggiore di gravi infezioni ricorrenti, malattie autoimmuni e disturbi infiammatori e linfoproliferativi. La PID conferisce un'aspettativa di vita ridotta, aumenta il rischio di disabilità, a causa di complicanze infettive, che sono la base di una scarsa qualità di vita (QoL). Più del 50% delle PID sono dovute ad una mancanza di produzione di anticorpi. Di conseguenza, l'incidenza di infezioni potenzialmente letali può essere sostanzialmente diminuita con la terapia sostitutiva di immunoglobuline (IgRT) che sembra ripristinare parzialmente la QoL. Tuttavia, il costo della terapia risulta elevato, in quanto le Ig devono essere somministrate per tutta la vita per via parenterale in ambito ospedaliero. È stata raccomandata la somministrazione per via endovenosa di una dose di 400 mg/kg/mese. Gli svantaggi principali di questo approccio, seppur rari, sono costituiti da potenziali reazioni anafilattiche e livelli subottimali di IgG. La scelta della via sottocutanea permette la somministrazione a casa, di solito 1-2 volte a settimana (fino ad una scadenza bisettimanale) a dosi <100 mg/kg/settimana, così da assicurare una concentrazione sistemica di IgG più costante. Pertanto, la IgRT per via sottocutanea (SCIg) offre un potenziale beneficio rispetto al trattamento per via endovenosa. Sono stati sviluppati diversi dispositivi medici (DM) di somministrazione di SCIg per facilitare ulteriormente l'autosomministrazione, come ad esempio pompe compatte automatiche e programmabili che i pazienti possono applicare in diversi siti come addome, coscia, parte superiore delle braccia, parte inferiore della schiena e fianchi anche con diverse linee di infusione simultaneamente. I tassi di infusione sono di solito pari a ~25 mL/h/sito d'iniezione e possono raggiungere valori fino a 40 mL/h. Tuttavia, le infusioni richiedono ancora parecchio tempo (ad esempio, ~1,6 h per una dose mensile di 0,4 g/kg in un soggetto di 70 kg di peso corporeo) durante il quale i pazienti sono limitati nelle loro attività. La somministrazione manuale tramite una siringa resta quella più frequente e rapida per i prodotti a bassa viscosità

e potrebbe essere un metodo alternativo per ridurre i tempi di somministrazione avendo tassi d'infusione più elevati (1-2 mL/min).

Scopo del presente studio clinico multicentrico, condotto in Germania, Regno Unito, Italia e Australia è stato quello di valutare la QoL e la soddisfazione dei pazienti nell'impiego di Gammanorm® 165 mg/mL, un prodotto con viscosità molto bassa, quando somministrato tramite pompa o infusione rapida con siringa.

Questo studio multicentrico, in aperto, randomizzato, crossover, di non inferiorità su pazienti adulti affetti da PID in cura domiciliare con Gammanorm® per due periodi consecutivi di 3 mesi con due diversi dispositivi di somministrazione di SCIG, ossia pompa o infusione rapida. Non è stato eseguito alcun *wash-out* tra i due periodi e gli *endpoint* dello studio sono stati determinati al momento. Inoltre, sono state raccolte le segnalazioni di eventi avversi (AE), infezioni e auto-trattamenti, registrate nel diario dei pazienti. Sono stati inclusi pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) con qualsiasi tipo di PID e con familiarità per gli SCIG da almeno 1 mese. Come criteri di esclusione sono stati scelti: gravidanza, coinvolgimento in altro studio clinico interventistico o farmacologico nei 3 mesi precedenti. I pazienti sono stati trattati con Gammanorm® 165 mg/mL, somministrato ad intervalli ripetuti (da circa una volta alla settimana a giorni alterni) a raggiungere una dose cumulativa mensile di circa 0,4-0,8 g/kg. I pazienti hanno ricevuto una formazione adeguata a usare il DM in modo da garantire l'autosomministrazione e una corretta documentazione. Per le infusioni tramite pompa è stata raccomandata una velocità di flusso inizialmente a 15 mL/h/sito per poi essere aumentate gradualmente di 1-2 mL/h/sito fino a 25 mL/h/sito durante le infusioni successive. Il volume massimo per sito di iniezione non ha superato all'inizio i 25 mL per 10 infusioni ed è stato poi portato gradualmente fino a 35 mL. Per le infusioni rapide, è stato usato un singolo sito d'infusione e la dose settimanale è stata divisa in tre iniezioni a giorni alterni con velocità massima d'infusione proposta di 1-2 mL/min e volume massimo  $\leq 25$  mL.

Come *endpoint* primario è stato considerato life quality index (LQI) specifico per la PID, che considera l'interferenza del trattamento con la vita quotidiana. Come *endpoint* secondari sono stati scelto LQI-II (complicanze terapeutiche) e LQI-III (condizioni di trattamento), la QoL misurata con SF-36v2, la soddisfazione per il trattamento usando il *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM), il peso della malattia e della terapia, l'incidenza di infezioni, i costi diretti e indiretti delle cure, e i livelli plasmatici di IgG. Tra i costi diretti sono stati considerati tutte le spese derivanti da pompe, kit d'iniezione e tempi di cura. I costi indiretti, invece, sono stati stimati in base al tempo speso dal paziente per preparare l'infusione e i costi di smaltimento del materiale. I costi di eventuali episodi infettivi non sono stati inclusi nel calcolo. La sicurezza è stata analizzata con la raccolta delle segnalazioni di eventi avversi derivati dal trattamento (TEAE).

Lo studio, condotto nel periodo da luglio 2015 a giugno 2017, ha coinvolto 34 pazienti reclutati da 12 centri attivi in Europa ed Australia. Di questi, 30 pazienti (13 dal Regno Unito, 7 dalla Germania, 5 dall'Italia e 5 dall'Australia) sono stati randomizzati e hanno ricevuto almeno una dose del farmaco dello studio. Solo 28 soggetti, con un'età media di 46,2 anni (range: 20-73 anni) ed equamente distribuiti per sesso, hanno completato lo studio clinico. I pazienti hanno ricevuto un totale di 362 infusioni tramite pompa e 894 tramite siringa durante lo studio (rispettivamente, in media 13,4 e 30,8 infusioni/paziente). Le dosi totali e mensili somministrate sono risultate comparabili per entrambi i DM e così anche il sito principale d'infusione, principalmente l'addome, fatta eccezione della coscia in caso di infusione rapida. L'efficacia del trattamento e la compliance all'uso di entrambi i DM sono risultati paragonabili, come suggerito dai tassi di incidenza a 3 mesi di infezioni (pompa: 1,50 [IC95%: 1,10-2,04] versus siringa: 1,10 [IC95%: 0,76-1,58],  $n = 29$ ) e dai livelli sierici di IgG (pompa:  $9,5 \pm 1,6$  g/L versus siringa:  $9,4 \pm 1,9$  g/L,  $n=28$ ). L'uso di antibiotici è stato simile nei due gruppi. Nel complesso, i pazienti hanno mostrato alti livelli di soddisfazione per quanto riguarda la possibilità di eseguire l'IgRT nella propria abitazione. L'interferenza del trattamento con le attività quotidiane (LQI-I) è stata leggermente peggiore per l'infusione rapida, senza differenze significative per LQI-II e LQI-III. Per quanto concerne il test SF36v2-QoL, il dominio 'Vitalità' è stato valutato significativamente più alto per l'infusione rapida. Mentre i punteggi TSQM hanno indicato una soddisfazione comparabile tra i pazienti con entrambe le modalità di trattamento,

più pazienti hanno valutato positivamente la pompa più che la siringa, 19 hanno preferito la pompa all'infusione rapida e 10 soggetti viceversa (65,5% [IC95%: 46-82%] vs 34,5% [IC95%: 18-54%]). Tuttavia, nessuna di queste differenze è risultata significativa. I costi diretti del trattamento, esclusa la spesa di Gammanorm<sup>®</sup>, erano più bassi con l'infusione rapida (siringa: 100,2±65,8 EUR/mese vs. pompa: 178,2±102,6 EUR/mese). Al contrario, i costi indiretti totali erano simili per entrambi i dispositivi. Gammanorm<sup>®</sup> è stato generalmente ben tollerato con la segnalazione di 320 eventi avversi derivati dal trattamento (TEAE, 136 con la pompa e 184 con la siringa) in 27 soggetti (90,0%). I TEAE più comuni sono stati: sensazione di freddo, brividi, mialgia e nausea. Complessivamente, 8 TEAE riportati da 3 soggetti sono apparsi gravi (embolia aortica ed embolo bi-femorale) e valutati come possibilmente correlati al trattamento con uscita prematura dello studio del paziente.

Negli ultimi 25 anni l'uso della SCIG è diventato un'opzione di trattamento di prima linea per i pazienti con PID. Rispetto alla via endovenosa, la SCIG permette l'autosomministrazione al di fuori di un ambiente clinico con relativi costi ridotti ed un'aumentata indipendenza per il paziente. Gli autori hanno confermato che per l'autosomministrazione di SCIG a bassa viscosità l'impiego di pompa o dispositivo a infusione rapida determinano valori paragonabili di efficacia antinfettiva, livelli plasmatici di IgG e tollerabilità, ad evidenziare come l'uso dell'infusione rapida con siringa possa essere un'alternativa clinicamente utile per i pazienti, in particolare per gli anziani. Questo metodo aumenta l'armamentario del medico per le IgRT e di conseguenza aiuta a rispondere meglio alle esigenze individuali dei pazienti.

**Parole chiave:** immunodeficienza primaria, terapia immunoglobulinica, infusione rapida sottocutanea

**Conflitto d'interesse:** Alcuni autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:** Warnatz, J. et al. Subcutaneous Gammanorm<sup>®</sup> by pump or rapid push infusion: Impact of the device on quality of life in adult patients with primary immunodeficiencies. Clin. Immunol 2022; 236:108938. doi: 10.1016/j.clim.2022.108938.

---

## 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.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott. Marco Bonaso (Università di Pisa) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e 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@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it).

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

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

Nulla su <http://www.sifweb.org/>, 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.

---

---